

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

РЕКОМЕНДАЦИИ 2007 ГОДА ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (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 гипертензии. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

1. Введение и цели

На протяжении нескольких лет Европейское общество гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) ориентировались на рекомендации, выпущенные ВОЗ и Международным обществом гипертензии (ISH) [1, 2], несколько адаптируя их с учетом ситуации в Европе. В 2003 г было принято решение о публикации собственных рекомендаций ESH/ESC [3], так как руководства ВОЗ/ISH предназначаются для стран, значительно различающихся организацией медицинской помощи и экономическим положением, и содержат некоторые диагностические и лечебные рекомендации, которые могут оказаться недостаточно адекватными для европейских стран. В Европе система здравоохранения обеспечивает возможность более тщательной оценки сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией, а также использования более широкого круга антигипертензивных средств.

Рекомендации ESH/ESC 2003 г [3] были положительно встречены медицинским сообществом и широко цитировались в медицинской литературе последних лет [4]. Однако с 2003 г подходы к диагностике и лечению артериальной гипертензии изменились, что послужило основанием для пересмотра указанных рекомендаций.

При подготовке новых рекомендаций комитет, созданный ESH и ESC, решил следовать принципам разработки рекомендаций 2003 г: 1) подготовка оптимальных и сбалансированных рекомендаций для всех медицинских работников, наблюдающих больных артериальной гипертензией; 2) тщательный и критический анализ данных с разработкой конкретных рекомендаций по определенным вопросам (в рамках), а также публикация сокращенных рекомендаций, как это было сделано в 2003 г [5]; 3) использование, в первую очередь, результатов крупных рандомизированных исследований, а также других данных, если они были получены в исследованиях, соответствующих высоким научным стандартам; 4) рекомендации освещают проблему в целом, в то время как лечение конкретных больных мо-

жет значительно отличаться в зависимости от различных факторов (особенности личности, медицинский анамнез, культурологические факторы) и должно подбираться индивидуально; 5) отсутствие жесткой классификации рекомендаций по уровню или убедительности научных доказательств [6]. По мнению комитета, использование подобной классификации часто затруднительно и касается, прежде всего, лечебных аспектов. Тем не менее, в тексте рекомендаций содержатся сведения о значении результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований, мета-анализов и мнений экспертов.

Члены комитета, созданного ESH и ESC, принимали участие в подготовке настоящего документа, используя свой собственный научный и клинический опыт и критическую оценку всей доступной литературы. Большинство из них сотрудничает с фармацевтическими компаниями или государственными и частными лечебными организациями (научные исследования, конференции, консультации), однако все эксперты полагают, что это не отразилось на их суждениях. Лучшей гарантией независимости является качество их предыдущей и настоящей научной работы. Однако на сайтах ESH и ESC (www.eshonline.org и www.escardio.org) содержится информация о связях экспертов с фармацевтическими компаниями и государственными и частными организациями. Все затраты на подготовку рекомендаций были покрыты ESH и ESC.

2. Определение и классификация гипертензии

Издавна диастолическое АД считалось более важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем систолическое АД [7]. Это нашло отражение в первых рекомендациях JNC (Национального объединенного комитета США), в которых в классификацию артериальной гипертензии не были включены систолическое АД и изолированная систолическая гипертензия [8, 9]. В рандомизированные клинические исследования больных также практически всег-

да отбирали на основании значений диастолического АД [10]. Однако в крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность линейно связаны как с систолическим, так и диастолическим АД [7, 11]. Степень повышения риска инсульта превосходила таковую коронарных исходов; поэтому нарушения мозгового кровообращения считали наиболее важными осложнениями артериальной гипертензии [7]. Однако в некоторых регионах Европы (хотя и не во всех) атрибутивный риск (т.е. дополнительная смертность, связанная с повышенным АД) коронарных осложнений превышает атрибутивный риск инсульта, так как в этих странах ИБС остается самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием [12]. Кроме того, систолическое и диастолическое АД являются независимыми факторами риска развития сердечной недостаточности, поражения периферических артерий и терминальной нефропатии [13-16]. Следовательно, артериальную гипертензию целесообразно считать основным фактором риска сердечно-сосудистых и родственных заболеваний. Этот факт, а также широкая распространенность повышенного АД в общей популяции [17-19] объясняют, почему в отчете ВОЗ высокое АД было названо главной причиной общей смертности [20].

2.1. Систолическое в сравнении с диастолическим и пульсовым АД

В последние годы установлено, что у пожилых людей сердечно-сосудистый риск прямо пропорционален систолическому АД, а при любом значении систолического АД вероятность неблагоприятного исхода обратно пропорциональна диастолическому АД [21-23]. Важная роль принадлежит также пульсовому АД (разнице систолического и диастолического АД) [24-27]. Прогностическое значение последнего показателя зависит от клинических особенностей пациентов. По данным самого крупного мета-анализа эпидемиологических исследований (61 исследование, почти 1 млн пациентов без явных сердечно-сосудистых заболеваний; 70% из них проживают в Европе) [11], систолическое и диастолическое АД являются независимыми факторами риска инсульта и коронарной смертности; при этом вклад пульсового АД оказался небольшим, особенно у людей в возрасте до 55 лет. Напротив, у людей среднего [24,25] и пожилого [26,27] возраста с артериальной гипертензией, сочетавшейся с другими сердечно-сосудистыми факторами риска или ассоциированными клиническими состояниями, пульсовое АД было самым мощным фактором риска сердечно-сосудистых исходов [24-27].

Следует учитывать, что пульсовое АД является производным показателем, отражающим несовершенство первичных измерений. Верхними его грани-

цами предложено считать 50 или 55 мм рт. ст. [28], хотя практические критерии оценки повышенного пульсового АД у пациентов разного возраста отсутствуют. Как указано в разделе 3.1.7, центральное пульсовое АД, которое (учитывая «феномен усиления» между периферическими артериями и аортой) является более точным показателем.

На практике артериальную гипертензию и риск (см. разделы 2.2 и 2.3) следует по-прежнему классифицировать на основании значений систолического и диастолического АД. В первую очередь, это касается порогового АД и целей лечения, так как указанные критерии использовались в рандомизированных контролируемых исследованиях у больных изолированной систолической и систоло-диастолической гипертензией. Однако пульсовое АД может быть использовано для идентификации пожилых пациентов с систолической гипертензией, относящихся к группе высокого риска. В таких случаях высокое пульсовое АД служит маркером повышенной жесткости крупных артерий и более тяжелого поражения органов-мишеней [28] (см. раздел 3.6).

2.2. Классификация гипертензии

Распределение АД в популяции является унимодальным [29]. Связь между сердечно-сосудистым риском и систолическим или диастолическим АД сохраняется при уровнях 115-110 и 75-70 мм рт. ст., соответственно [7, 11]. В связи с этим, с научной точки зрения, понятие «артериальная гипертензия» является спорным, а критерии его классификации – субъективными. Однако изменение общепринятой терминологии может привести к путанице, а использование существующих критериев облегчает диагностику и лечение. В связи с этим классификация артериальной гипертензии, предложенная в рекомендациях ESH/ESC 2003 г., была оставлена без изменений (табл. 1). Однако необходимо учитывать следующее:

1. Если значения систолического и диастолического АД находятся в разных категориях, то для количественной оценки общего сердечно-сосудистого риска, выбора лечения и анализа его эффективности следует использовать более высокое значение.
2. Изолированную систолическую гипертензию следует классифицировать (степени 1, 2 и 3) на основании критериев диагностики систоло-диастолической гипертензии (используются значения систолического АД). Как указано выше, низкие значения диастолического АД (например, 60-70 мм рт. ст.) рассматривают как дополнительный фактор риска.
3. Решение о необходимости антигипертензивной терапии следует принимать с учетом уровня и профиля общего сердечно-сосудистого риска. Например, высокое АД может быть основанием для ле-

Таблица 1. Классификация значений АД (мм рт.ст.)

Категория	Систолическое		Диастолическое
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
Гипертензия 1 степени	140-159	и/или	90-99
Гипертензия 2 степени	160-179	и/или	100-109
Гипертензия 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	и	<90

Изолированную систолическую гипертензию следует классифицировать (степени 1, 2 и 3) на основании критериев диагностики систоло-диастолической гипертензии (используются значения систолического АД) при условии, что диастолическое АД <90 мм рт.ст. Артериальная гипертензия 1, 2 и 3 степени соответствует легкой, умеренной и тяжелой гипертензии. Однако последние термины использовать не следует, чтобы не путать с общим сердечно-сосудистым риском.

чения у пациентов группы высокого риска, в то время как в группе низкого риска лечение может не потребоваться. Данные, обосновывающие это положение, приведены в разделе 5.

В американских рекомендациях по артериальной гипертензии (JNC 7), опубликованных в 2003 г. [30], нормальное и высокое нормальное АД были объединены термином «предгипертензия», так как во фремингемском исследовании [31,32] было показано, что у таких пациентов вероятность развития артериальной гипертензии выше, чем у людей любого возраста с АД менее 120/80 мм рт. ст. (оптимальное нормальное АД). Комитет ESH/ESC принял решение не пользоваться этой терминологией по следующим причинам: 1) даже во фремингемском исследовании риск развития артериальной гипертензии у пациентов с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) был выше, чем у людей с нормальным АД (120-129/80-84 мм рт. ст.) [32,33]; поэтому объединение этих групп необоснованно; 2) термин «предгипертензия» может послужить источником тревоги у пациентов и причиной необоснованных визитов к врачу и диагностических исследований [34]; 3) хотя в рекомендациях JNC 7 2003 г. модификация образа жизни была рекомендована всем пациентам с предгипертензией [30], на практике эта группа очень неоднородна. Если части пациентов какое-либо вмешательство не требуется (например, пожилой человек с АД 120/80 мм рт. ст.), то пациентам группы очень высокого или высокого риска (например, после инсульта или при наличии сахарного диабета), наоборот, показана фармакотерапия.

2.3. Общий сердечно-сосудистый риск (рамка 1)

2.3.1. Концепция

На протяжении долгого времени единственным или основным критерием при оценке необходимости в антигипертензивной терапии и выборе ее схемы служили значения АД. Хотя этот подход сохранился в

отчете JNC 7 [30], в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] было указано, что при диагностике и лечении артериальной гипертензии следует учитывать общий сердечно-со-

Рамка 1. Общий сердечно-сосудистый риск

- У больных артериальной гипертензией часто наблюдаются метаболические факторы риска и бессимптомное поражение органов-мишеней.
- При обследовании всех больных необходимо оценивать не только степень артериальной гипертензии, но и общий сердечно-сосудистый риск, связанный с наличием дополнительных факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний.
- Выбор стратегии лечения (решение о назначении фармакотерапии, значения АД, являющиеся основанием для назначения лекарственных средств, целевые показатели АД, применение комбинаций антигипертензивных препаратов, необходимость в использовании статинов и других средств, не оказывающих антигипертензивного действия) зависит от исходного риска.
- Существуют различные методы оценки общего сердечно-сосудистого риска; все они имеют достоинства и недостатки. Рекомендуется выделение групп низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска. Термин «дополнительный риск» отражает увеличение риска по сравнению со средним.
- Общий риск обычно представляет собой абсолютный риск развития сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет. Риск в значительной степени зависит от возраста, поэтому у молодых людей абсолютный сердечно-сосудистый риск может быть низким даже при наличии высокого АД и дополнительных факторов риска. Однако при неадекватном лечении в дальнейшем возможно развитие состояний, характеризующихся необратимым высоким риском. У молодых людей решение о лечении лучше всего принимать на основании анализа относительного риска, т.е. степени повышения риска по сравнению со средним в популяции.

Артериальное давление, мм рт. ст.					
Другие факторы риска, субклиническое поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Нормальное САД 120-129 или ДАД 80-84	Высокое нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3 степени САД ≥180 или ≥110
Нет других факторов риска	Средний риск	Средний риск	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1-2 фактора риска	Низкий дополнительный риск	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
3 или более факторов риска, метаболический синдром, поражение органов-мишеней или диабет	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
Сердечно-сосудистые заболевания или поражение почек	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

Рисунок. 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска по 4 категориям.

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, АГ – артериальная гипертензия. Категории риска отражают риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет. Термин «дополнительный» указывает на то, что риск в каждой категории выше среднего. Пунктирная линия – вариабельность определения АГ в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска.

судистый риск. Это связано с тем, что только у небольшой части больных артериальной гипертензией отмечается изолированное повышение АД, в то время как у подавляющего большинства пациентов имеются дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска [35-39]. Установлена связь между тяжестью артериальной гипертензии и нарушениями обмена глюкозы и липидов [40]. Артериальная гипертензия и метаболические факторы риска усиливают действие друг друга, поэтому общий сердечно-сосудистый риск превышает простую сумму отдельных факторов риска [35,41,42]. Наконец, имеются данные о том, что у пациентов группы высокого риска пороговые значения АД, при которых следует начинать лечение, и целевые показатели должны быть ниже, чем у пациентов группы более низкого риска [3]. Чтобы обеспечить максимальную эффективность затрат на лечение артериальной гипертензии, интенсивность антигипертензивной терапии должна быть пропорциональной общему сердечно-сосудистому риску [43,44].

2.3.2. Оценка

Оценка общего сердечно-сосудистого риска представляет собой простую задачу у пациентов с: 1) установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания; 2) сахарным диабетом 2-го типа; 3) сахарным диабетом 1-го типа; 4) высоким уровнем отдельного фактора риска. Во всех указанных случаях общий сер-

дечно-сосудистый риск высокий, что является основанием для интенсивной борьбы с факторами риска (см. ниже). Однако большое число пациентов с артериальной гипертензией не принадлежит к указанным категориям, и для идентификации высокого риска и выбора стратегии лечения необходимо использование специальных моделей.

Разработан ряд компьютерных методов расчета общего сердечно-сосудистого риска, т.е. абсолютного риска развития сердечно-сосудистого исхода в течение 10 лет. Однако некоторые модели основываются на результатах фрамингемского исследования [45], которые распространяются только на отдельные европейские популяции (учитывая значительные отличия заболеваемости коронарной болезнью сердца и инсультом) [12]. Недавно была разработана европейская модель, базирующаяся на крупной базе данных в рамках программы SCORE [46]. Существуют таблицы SCORE, которые могут быть использованы в странах Европы с высокой и низкой сердечно-сосудистой заболеваемостью. Они позволяют оценить риск смерти от сердечно-сосудистых болезней (не только от ИБС) в течение 10 лет и откалибровать таблицу для конкретных стран, если имеются статистические данные о смертности и распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска. Модель SCORE была также использована для разработки Heart-Score, который рекомендован ESC для применения в рамках программ профилактики сердеч-

но-сосудистых заболеваний (www.escardio.org).

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] общий сердечно-сосудистый риск классифицируется на основании рекомендаций ВОЗ/ISH [2], включая пациентов с «нормальным» или «высоким нормальным» АД. Эта классификация оставлена в настоящих рекомендациях (рис. 1). Термины «низкий», «средний», «высокий» и «очень высокий» риск отражают примерный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в течение ближайших 10 лет аналогично увеличению сердечно-сосудистого риска, который оценивают на основании данных фрамингемского исследования [45] или модели SCORE [46]. Термин «дополнительный», или «добавленный», свидетельствует о том, что во всех категориях относительный риск повышен по сравнению со средним. Хотя выделение категорий риска не позволяет дать такую же точную оценку риска, как использование специальных уравнений и количественных показателей, тем не менее, достоинством такого подхода является простота. В рекомендациях ВОЗ/ISH 2003 г. [47] этот подход был дополнительно упрощен за счет объединения категорий высокого и очень высокого риска, которые считались сходными при решении вопроса о лечении. В настоящих рекомендациях были выделены категории высокого и очень высокого риска, т.е. закреплена отдельная роль вторичной профилактики у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В таких случаях не только значительно выше общий сердечно-сосудистый риск, но и нередко требуется комбинированная фармакотерапия при любых значениях АД – от нормальных до высоких. Пунктирная линия на рис. 1 иллюстрирует, как общий сердечно-сосудистый риск влияет на критерии диагностики артериальной гипертензии, которыми можно считать значения АД, когда лечение приносит больше пользы, чем вреда [48].

В табл. 2 перечислены основные клинические параметры, которые следует использовать для стратификации риска. Они включают факторы риска (демографические, антропометрические, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, АД, курение, уровни глюкозы и липидов), поражение органов-мишеней и наличие сахарного диабета и ассоциированных клинических состояний, выделенных в рекомендациях 2003 г. [3]. Необходимо обратить внимание на следующие моменты:

1. Метаболический синдром [49] представляет собой комбинацию факторов, которые часто сочетаются с высоким АД и значительно повышают сердечно-сосудистый риск. Это не означает, что он является самостоятельной нозологической формой.
2. Дополнительно подчеркивается важность выявления поражения органов-мишеней, так как их бессимптомные изменения указывают на прогрессирование сдвигов в рамках сердечно-сосудисто-

го континуума [50] и значительное увеличение риска по сравнению с таковым при наличии только факторов риска. В разделе 3.6 специально обсуждаются методы диагностики бессимптомного поражения органов-мишеней.

3. Перечень маркеров поражения почек расширен и включает в себя клиренс креатинина, который рассчитывают по формуле Кокрофта-Голта [51], или скорость клубочковой фильтрации, рассчитываемую по формуле MDRD [52], так как эти показатели позволяют точнее оценить сердечно-сосудистый риск, связанный с дисфункцией почек.
4. Микроальбуминурию в настоящее время считают необходимым компонентом оценки поражения органов-мишеней, учитывая простоту и относительную дешевизну метода ее определения.
5. Концентрическая гипертрофия левого желудочка – структурный параметр, вызывающий более значительное увеличение сердечно-сосудистого риска.
6. По возможности, рекомендуется оценивать повреждение различных тканей (сердца, сосудов, почек и головного мозга), так как мультиорганные изменения ассоциируются с более неблагоприятным прогнозом [53].
7. К числу факторов риска отнесено увеличение скорости пульсовой волны, являющееся ранним признаком повышения жесткости крупных артерий [54,55], хотя этот метод мало доступен в клинической практике.
8. Низкий лодыжечно-плечевой индекс ($< 0,9$) – достаточно простой показатель атеросклероза и повышенного общего сердечно-сосудистого риска [56].
9. Поражение органов-мишеней рекомендуется оценивать не только до (с целью стратификации риска), но и во время лечения, так как регресс гипертрофии левого желудочка и уменьшение протеинурии отражают протективное действие на сердечно-сосудистую систему [557-61].
10. Имеются основания для включения повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в список факторов риска, так как это ассоциируется с риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также общей смертности [62-65]. Увеличение ЧСС повышает риск развития артериальной гипертензии [66,67] и часто сочетается с метаболическими нарушениями и метаболическим синдромом [67-69]. Однако, учитывая широкий диапазон нормальных значений ЧСС в покое (60-90/мин), в настоящее время невозможно выделить показатели, которые могли бы повысить точность стратификации общего сердечно-сосудистого риска.

Таблица 2. Факторы, влияющие на прогноз

Факторы риска	Бессимптомное поражение органов-мишеней
• Значения систолического и диастолического АД • Пульсовое АД (у пожилых людей) • Возраст > 55 лет у мужчин и > 65 лет у женщин • Курение • Дислипидемия - ХС > 5,0 ммоль/л (190 мг%) или - ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг%) или - ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг%) у мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг%) у женщин или - ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг%) • Гликемия плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг%) • Нарушение толерантности к глюкозе • Абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин) • Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (< 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин)	• ЭКГ-признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона > 38 мм, индекс Корнелла > 2440 мм•мс) или: • Эхокардиографические признаки ГЛЖ* (индекс массы миокарда ЛЖ ≥ 125 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин) • Утолщение стенки сонной артерии (комплекс интима-медиа > 0,9 мм) или бляшка • Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны > 12 м/с • Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 • Небольшое повышение уровня креатинина плазмы до 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг%) у мужчин и 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг%) у женщин • Низкие расчетная скорость клубочковой фильтрации** (< 60 мл/мин/1,73 м²) или клиренс креатинина*** (< 60 мл/мин) • Микроальбуминурия 30-300 мг/сут или коэффициент альбумин/креатинин ≥ 22 мг/г у мужчин или ≥ 31 мг/г у женщин
Сахарный диабет	Сердечно-сосудистые заболевания или нефропатия
• Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг%) при повторных измерениях или • Глюкоза плазмы после нагрузки > 11,0 ммоль/л (198 мг%)	• Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, церебральное кровоизлияние, транзиторная ишемическая атака • Заболевания сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность • Поражение почек: диабетическая нефропатия, нарушение функции почек (сывороточный креатинин > 133 ммоль/л у мужчин и > 124 ммоль/л у женщин), протеинурия > 300 мг/сут • Поражение периферических артерий • Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва
Сочетание 3-х из следующих 5-ти критериев свидетельствует о наличии метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, изменения гликемии натощак, АД более 130/85 мм рт. ст., низкий холестерин ЛПВП и высокие ТГ (см. выше)	
*максимальный риск при концентрической ГЛЖ: повышение индекса массы миокарда левого желудочка и отношение толщины стенки и радиуса > 0,42. **формула MDRD. *** формула Кокрофта-Голта ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	

11. В табл. 3 приведены основные критерии выделения групп высокого и очень высокого риска. Следует отметить, что наличие множественных факторов риска, сахарного диабета или поражения органов-мишеней однозначно указывает на высокий риск, даже при высоком нормальном АД.

2.3.3. Ограничения

Все современные методы оценки сердечно-сосудистого риска не учитывают длительности воздействия фактора риска и предполагают количественный анализ только некоторых факторов риска, в то время как другим показателям уделяется меньшее внимание (например, физической активности и стрессам) [70]. Кроме того, значение поражения органов-мишеней для расчета об-

Таблица 3. Группы высокого и очень высокого риска

Систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.
Систолическое АД > 160 мм рт. ст. в сочетании с низким диастолическим АД (< 70 мм рт. ст.)
Сахарный диабет
Метаболический синдром
≥ 3 -х сердечно-сосудистых факторов риска
По крайней мере, один из следующих показателей бессимптомного поражения органов-мишеней:
- электрокардиографические (особенно с перегрузкой) или эхокардиографические (прежде всего, концентрическая) признаки гипертрофии левого желудочка); - эхографические признаки утолщения стенки сонной артерии или бляшки; - повышение жесткости артерий; - умеренное увеличение уровня креатинина в сыворотке; - снижение скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина; - микроальбуминурия или протеинурия.
Сердечно-сосудистые заболевания или заболевание почек

щего риска зависит от тщательности обследования. В табл. 2 не указаны некоторые дополнительные маркеры поражения органов-мишеней в связи с трудностью оценки, недостаточно доказанным прогностическим значением или практическими проблемами (низкая доступность, зависимость результатов от опыта исследователя, отсутствие стандартизации, трудоемкость, инвазивность, затраты и т.д.). Однако эти показатели в настоя-

щее время активно изучаются и могут оказаться полезными в ближайшем будущем. Поэтому они обсуждаются в разделе 3.6 и включены в табл. 4.

Следует отметить также концептуальные ограничения предложенных рекомендаций. Целью оценки общего риска является оптимальное использование ограниченных средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. выбор профилактических вмешательств с учетом степени повышения риска. Организаторы здравоохранения часто стратифицируют абсолютный риск, чтобы выбрать порог, ниже которого лечение не рекомендуется. Существующий порог (20%-ный риск сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет) является спорным и упрощенным; было бы неправильным рекомендовать интенсивное лечение, если риск превышает указанное значение, и отказываться от активной профилактики, если риск ниже указанного показателя. Необходимо учитывать, что общий сердечно-сосудистый риск в значительной степени зависит от возраста. У молодых взрослых людей (особенно женщин) риск редко оказывается высоким даже при наличии более одного фактора риска, однако у них четко увеличен относительный риск (по сравнению со сверстниками). Напротив, у большинства людей старше 70 лет часто отмечается высокий общий риск, хотя он повышен незначительно по сравнению с таковым у пациентов того же возраста. В связи с этим, средства затрачиваются, в основном, на пожилых людей, у которых ожидаемая продолжительность жизни ограничена, несмотря на лечение, в то время как молодым людям с высоким относительным риском уделяется мало внимания, хотя при отсутствии лечения длительное воздействие факторов риска может привести к частично необратимым изменениям и возможному сокращению ожидаемой про-

Таблица 4. Доступность, прогностическое значение и стоимость анализа некоторых показателей поражения органов-мишеней (от 0 до ++++).

Показатели	Прогностическое значение	Доступность	Затраты
Электрокардиография	++	++++	+
Эхокардиография	+++	+++	++
Толщина комплекса интима-медиа	+++	+++	++
Жесткость артерий (скорость пульсовой волны)	+++	+	++
Лодыжечно-плечевой индекс	++	++	+
Содержание кальция в коронарных артериях	+	+	++++
Состав ткани сердца/сосудов	?	+	++
Циркулирующие маркеры коллагена	?	+	++
Эндотелиальная дисфункция	++	+	+++
Церебральные лакуны/поражение белого вещества	?	++	++++
Скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина	+++	++++	+
Микроальбуминурия	+++	++++	+

должительности жизни. Как уже указывалось в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3], этих ограничений можно избежать, если выбирать стратегию ведения молодых пациентов на основании относительного риска. Для этого может быть использован индекс HeartScore (www.escardio.org) с учетом рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, предложенных четвертой объединенной рабочей группой европейских обществ [71]. Необходимо помнить, что у молодых людей, у которых абсолютный риск является низким за счет возраста, но имеются важные факторы риска, необходимо использовать немедикаментозные, а при необходимости - и медикаментозные методы лечения с целью улучшения профиля риска и профилактики неблагоприятных исходов в более зрелом возрасте. Если не проводить лечение, то они могут развиваться раньше, так как факторы риска с возрастом становятся более выраженными, а стойкое повышение АД на протяжении многих лет часто сопровождается поражением органов-мишеней.

3. Диагностическое обследование

Цели обследования включают: 1) определение уровня АД; 2) исключение причин вторичной гипертензии; 3) оценку общего сердечно-сосудистого риска на основании анализа других факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. Показаны следующие исследования:

- повторное измерение АД;
- медицинский анамнез;
- физическое обследование;
- лабораторные и инструментальные исследования.

Некоторые из них показаны всем больным с высоким АД, другие широко применяются только в развитых странах Европы, третьи обоснованы только при наличии клинических показаний.

3.1. Измерение АД

АД может спонтанно меняться в широких пределах в течение дня, недели, месяцев или лет [72-74]. В связи с этим артериальную гипертензию следует диагностировать на основании результатов повторного измерения АД. Если АД повышено незначительно, то повторные измерения необходимо продолжать в течение нескольких месяцев, чтобы как можно точнее установить «обычное» АД. С другой стороны, если имеются более значительное повышение АД, поражение органов-мишеней или высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, то повторные измерения АД проводят в течение нескольких недель или дней. В целом, диагноз артериальной гипертензии может быть установлен на основании двукратного измерения АД при, по крайней мере, 2-х - 3-х визитах, хотя в особенно тяжелых случаях она может быть диагностирована уже

при первом визите. АД может измеряться врачом или медсестрой в кабинете или в клинике (офисное АД), пациентом или его родственниками в домашних условиях или круглосуточно с помощью монитора. Ниже приводятся рекомендации Европейского общества гипертензии [75] по измерению АД.

3.1.1. Офисное АД (рамка 2)

АД можно измерять с помощью ртутного сфигмоманометра, части которого (резиновые трубки, клапаны, количество ртути и т.д.) должны находиться в рабочем состоянии. Могут использоваться также другие неинвазивные приборы (аускультативные или осциллометрические полуавтоматические), роль которых будет возрастать в результате запрещения применения ртути с медицинскими целями. Однако точность показаний подобных приборов должна быть проверена с помощью стандартных протоколов [76] (www.dablededucational.org), а точность измерений следует периодически сравнивать с показателями ртутного сфигмоманометра. Инструкции по правильному измерению офисного АД суммированы в рамке 2.

Рамка 2. Измерение АД

- Перед измерением АД дайте больному посидеть несколько минут в спокойной обстановке.
- Измерьте АД, по крайней мере, два раза с интервалом в 1-2 мин; если первые два значения существенно отличаются, повторите измерения.
- Используйте стандартную манжету шириной 12-13 см и длиной 35 см. Однако следует иметь манжеты большего и меньшего размера. У детей необходимо использовать манжету меньшего размера.
- Манжета должна находиться на уровне сердца независимо от положения пациента.
- Систолическое и диастолическое АД фиксируют в фазы I и V тонов Короткова, соответственно.
- При первом визите следует измерить АД на обеих руках, чтобы выявить его возможную разницу, связанную с поражением периферических артерий. В этом случае ориентируются на более высокое АД.
- У пожилых людей, больных сахарным диабетом, и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерить АД через 1 и 5 мин после пребывания в положении стоя.
- Измерьте частоту сердечных сокращений путем пальпации пульса (в течение, по крайней мере, 30 с) после повторного измерения АД в положении сидя.

3.1.2. Амбулаторное мониторирование АД (рамка 3)

Существует несколько приборов (в основном, осциллометрических) для автоматической регистрации АД в условиях нормальной жизнедеятельности. Они позволяют измерить среднесуточное АД, а также средние значения АД днем, ночью и утром. Эти показатели не за-

меняют стандартных значений АД. Однако они имеют важное вспомогательное значение, так как в клинических исследованиях было показано, что офисное АД слабо коррелирует со среднесуточными значениями АД и показателями АД в обычной жизни [77-79]. Эти исследования свидетельствуют также о том, что (1) результаты амбулаторного мониторингирования АД более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и их динамикой на фоне лечения, чем офисное АД [80-85]; (2) средние значения АД позволяют предсказать более высокий сердечно-сосудистый риск как в общей популяции, так и у пациентов леченой и нелеченой гипертензией [86-89]; (3) результаты такого исследования позволяют точнее оценить снижение АД под влиянием лечения, учитывая их более высокую воспроизводимость [97,98] и отсутствие эффектов «белого халата» [99] и плацебо [100,101]. Хотя тех же результатов можно частично достичь путем увеличения числа офисных измерений АД [82,98], суточное мониторингирование АД может быть полезным на момент установления диагноза и во время лечения. АД желательно мониторировать в течение 24 ч, чтобы получить представление о среднесуточном и средненочном АД, степени снижения АД в ночное время, утреннем подъеме АД и вариабельности АД. Среднесуточные и средненочные значения АД и их изменения во время лечения связаны друг с другом [78,79], однако по прогностическому значению ночное АД превосходит дневное [87,89-94,94]. Кроме того, у пациентов, у которых отсутствует ночное снижение АД [102], отмечены увеличение частоты поражения органов-мишеней и ухудшение прогноза; в некоторых исследованиях прогностическое значение этого феномена утрачивалось, когда в многофакторный анализ включали среднесуточное АД [87,88,90,92,93,103-106]. Имеются также данные о том, что риск развития сердечных и цереброваскулярных исходов достигает пика в утренние часы [107-110], возможно, за счет резкого повышения АД после пробуждения [72,111-113], а также увеличения агрегации тромбоцитов, снижения фибринолитической активности и активации симпатической нервной системы [114-118]. Прогрессирование поражения органов-мишеней и частота неблагоприятных исходов коррелировали также с вариабельностью АД (стандартным отклонением от средних значений) [119-121]. Хотя в этих исследованиях не всегда можно было исключить роль сопутствующих факторов, независимое прогностическое значение вариабельности АД было недавно подтверждено в длительном клиническом исследовании [122].

При проведении суточного мониторингирования необходимо выполнять следующие условия [75]:

- применять только приборы, валидированные с помощью стандартных протоколов;
- использовать манжеты адекватного размера и

сравнивать начальные значения с показаниями сфигмоманометра (разница должна быть в пределах ± 5 мм рт. ст.);

- регистрировать АД не реже, чем каждые 30 минут, чтобы зафиксировать адекватное число значений и обеспечить репрезентативность, если какие-либо значения придется исключить из-за артефактов;
- скорость автоматического снижения давления в манжете должна быть не более 2 мм рт. ст./с;
- пациент должен вести нормальный образ жизни, но избегать чрезмерной нагрузки; во время измерения АД рука должна быть вытянута и находиться в спокойном положении;
- предложите пациенту фиксировать в дневнике свою активность, а также длительность и качество ночного сна;
- следует провести повторное мониторингирование АД, если из-за артефактов придется исключить более 30% измеренных значений АД. Процент адекватных показателей должен быть сопоставимым в течение дня и ночи;
- помните, что результаты амбулаторного мониторингирования АД обычно на несколько мм рт. ст. ниже офисных значений [123-125]. Как видно из табл. 5, в различных популяционных исследованиях было показано, что офисное АД 140/90 мм рт. ст. соответствует среднесуточному АД 125-130/80 мм рт. ст. (130-135/85 мм рт. ст. днем и 120/70 мм рт. ст. ночью). Указанные величины могут рассматриваться как пороговые значения для установления диагноза артериальной гипертензии при суточном мониторингировании АД;
- клиническое значение имеют, в основном, среднесуточные, дневные и/или ночные значения АД. Другие показатели (например, утренний подъем АД или вариабельность АД) представляются перспективными, однако они пока находятся на стадии изучения.

3.1.3. Домашнее АД (рамка 3)

Самостоятельное измерение АД в домашних условиях не позволяет получить информацию, которую дает суточное мониторингирование. Однако оно дает возможность оценить значения АД в повседневной жизни. Средний показатель за несколько дней обладает рядом достоинств результатов суточного мониторингирования, в том числе отсутствием «эффекта белого халата», более высокой воспроизводимостью и прогностическим значением (вероятность наличия и прогрессирования поражения органов-мишеней, а также риск сердечно-сосудистых исходов) [81,89,90,92,126,127]. Следовательно, до и во время лечения рекомендуется самостоятельно измерять АД, так как эта достаточно дешевая процедура способствует увеличению приверженности больного к антигипертензивной терапии [128].

Рамка 3. Амбулаторное мониторирование АД и измерение АД в домашних условиях**Амбулаторное мониторирование АД**

- Хотя в качестве стандарта следует использовать офисное АД, амбулаторное мониторирование позволяет точнее оценивать сердечно-сосудистый риск у нелеченых и леченых пациентов.
- Нормальные значения офисного и амбулаторного АД отличаются (табл. 5).
- Проведение суточного мониторирования АД, в первую очередь, обоснованно в следующих случаях:
 - значительная вариабельность офисного АД при одном или разных визитах;
 - высокое офисное АД у пациентов группы низкого риска;
 - значительное несоответствие значений АД, измеренных дома и в кабинете врача;
 - предполагаемая резистентность к антигипертензивной терапии;
 - предполагаются эпизоды гипотонии, особенно у пожилых людей и больных диабетом;
 - повышение офисного АД у беременных женщин и подозрение на преэклампсию.

Домашнее АД

- Самостоятельное измерение АД в домашних условиях имеет клиническое и прогностическое значение. Оно позволяет:
 - получить дополнительные сведения о снижении АД в конце интервала дозирования антигипертензивных средств;
 - повысить приверженность пациента лечению;
 - существуют сомнения по поводу технической надежности результатов амбулаторного мониторирования АД.
- Самостоятельное измерение рекомендовать не следует, если оно:
 - вызывает тревогу у пациентов;
 - является основанием для самостоятельной модификации схемы лечения;
- Нормальные значения офисного и домашнего АД отличаются (табл. 5).

При измерении АД в домашних условиях следует выполнять определенные условия [75]:

- целесообразно использовать валидированные приборы. Немногие из существующих устройств, предполагающих измерение АД на запястье, прошли адекватную валидацию [76]; если пациент использует подобные приборы, то он должен держать руку на уровне сердца;
- предпочтительно применение полуавтоматических устройств, а не ртутных сфигмоманометров, чтобы избежать проблем, связанных с необходимостью обучения пациента технике измерения АД, а также возможных ошибок при нарушении слуха у пожилых людей;
- пациент должен производить измерения в положении сидя после непродолжительного отдыха (несколько минут), предпочтительно утром и вечером.

Таблица 5. Нормальные значения АД (мм рт. ст.), измеренного в различных условиях

	Систолическое АД	Диастолическое АД
Офисное или клиническое	140	90
Суточное	125-130	80
Дневное	130-135	85
Ночное	120	70
Домашнее	130-135	85

Информируйте его, что измеренные значения могут отличаться в результате спонтанной вариабельности АД;

- не следует измерять АД слишком часто. Необходимо также измерить АД до приема препарата, чтобы оценить длительность его действия;
- значения АД в домашних условиях ниже офисных показателей (130-135/85 мм рт. ст. соответствует 140/90 мм рт. ст.) (см. табл. 5);
- больной должен информировать врача о результатах измерений и избегать самостоятельной модификации схемы антигипертензивной терапии.

3.1.4. Изолированная офисная гипертензия или «гипертензия белого халата»

У некоторых больных отмечается стойкое повышение офисного АД, тогда как дневное или среднесуточное АД и домашнее АД находятся в пределах нормы. Это состояние обычно называют “гипертензией белого халата” [129], хотя лучше называть его “изолированной офисной гипертензией”, так как оно не коррелирует с подъемом офисного АД как ответной реакцией на контакт с врачом или медсестрой [130], т.е. истинным “эффектом белого халата” [131, 132]. Частота изолированной офисной гипертензии в общей популяции может достигать примерно 15%. Это состояние наблюдается у значительной части (третьи или более) пациентов с диагнозом артериальная гипертензия [106, 133, 134]. Имеются данные о том, что у пациентов с изолированной офисной гипертензией сердечно-сосудистый риск ниже, чем у больных, у которых отмечается повышение как офисного, так и среднесуточного АД [90, 92, 106, 133-138]. Однако в нескольких (хотя и не во всех) исследованиях было показано, что у таких пациентов поражение органов-мишеней и метаболические нарушения встречаются чаще, чем у пациентов с нормальным АД. Эти данные свидетельствуют о том, что изолированная офисная гипертензия может иметь клиническое значение [133]. Ее неблагоприятное прогностическое значение было менее очевидным в клинических исследованиях, предполагавших изучение отдаленных исходов с поправкой на возраст и пол [92, 106, 133, 138]. В то же время, в одном исследовании прогностическое значе-

ние офисной гипертензии в отношении частоты сердечно-сосудистых исходов занимало промежуточное положение между нормальными значениями АД и артериальной гипертензией [133].

Изолированную офисную гипертензию выявляют чаще у женщин с гипертензией 1-й степени (легкой), пожилых людей, некурящих, пациентов с недавно развившейся артериальной гипертензией, а также у пациентов, у которых измерения офисного АД проводились редко [75]. Изолированную офисную гипертензию следует диагностировать, если офисное АД составляет $\geq 140/90$ мм рт. ст. при, по крайней мере, в трех измерениях, в то время как среднесуточное и дневное АД находятся в пределах нормы. Диагноз может основываться также на результатах самостоятельного измерения АД в домашних условиях (если среднее нескольких значений домашнего АД составляет $< 135/85$ мм рт. ст., а офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), хотя следует учитывать, что эти пациенты могут отличаться от больных, у которых офисная гипертензия диагностирована на основании результатов амбулаторного мониторингирования АД [133, 139]. У некоторых людей отмечаются высокое домашнее АД и нормальные результаты амбулаторного мониторингирования и наоборот. Фармакотерапию следует начинать при наличии поражения органов-мишеней и высокого сердечно-сосудистого риска. Однако модификация образа жизни и регулярное наблюдение рекомендуются всем пациентам с изолированной офисной гипертензией, даже если принято решение не начинать медикаментозную терапию.

3.1.5. Изолированная амбулаторная или маскированная гипертензия

Описан также обратный феномен, когда у пациентов с нормальным офисным АД (менее $140/90$ мм рт. ст.) отмечается повышение среднесуточного или домашнего АД. Это состояние называют "изолированной амбулаторной гипертензией" или "маскированной гипертензией" [92, 95, 106, 132-134, 137, 139-141]. Ее распространенность в общей популяции примерно соответствует таковой изолированной офисной гипертензии [106, 133, 134, 141]. Полагают, что примерно каждый седьмой или восьмой пациент с нормальным офисным АД попадает в эту категорию [133]. Информация о возможной динамике этого состояния ограничена [142], однако у таких пациентов наблюдали более высокую частоту поражения органов-мишеней [139] и метаболических факторов риска [133] по сравнению с таковой у пациентов с истинно нормальным АД. Имеются данные о том, что маскированная гипертензия повышает сердечно-сосудистый риск, который сопоставим с таковым у пациентов, у которых повышения АД регистрируются как в офисе, так и дома [92, 106, 133, 134, 137, 141].

Таким образом, исследования последних лет продемонстрировали важность измерения АД вне кабинета врача с целью более точной оценки тяжести артериальной гипертензии и идентификации более высокого риска у некоторых пациентов с нормальным АД. Недавно в длительном исследовании было выявлено прогрессирующее нарастание 12-летнего риска смерти у пациентов с повышенным офисным, домашним и/или среднесуточным АД по сравнению с таковым у пациентов с нормальными значениями этих показателей [133]. Амбулаторное мониторирование и измерение домашнего АД позволяют получить полезную информацию даже при отсутствии явного повышения офисного АД, особенно у пациентов с многочисленными факторами риска и признаками поражения органов-мишеней.

3.1.6. АД во время нагрузки и лабораторного стресса

В лабораторных условиях применяли физические и психические стрессорные факторы, чтобы изучить ответную реакцию АД и ее возможное клиническое значение. Физический стресс предполагает физическую активность (динамическую или статическую) или пассивное воздействие физических факторов, например, холода. Для имитации психического стресса пациентам предлагают решать математические или технические задачи или принимать определенные решения [143].

Все стрессорные факторы вызывают повышение АД. В клинических исследованиях изучали возможность использования различных вариантов гипертензивного ответа с целью оценки риска развития артериальной гипертензии, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний или смерти.

Данные о риске развития артериальной гипертензии противоречивы [144]. В некоторых исследованиях непропорциональное повышение АД при физической нагрузке служило независимым фактором риска развития артериальной гипертензии [145], а у мужчин реакция АД на психический стресс позволяла предсказать динамику АД и риск гипертензии в течение 10 ближайших лет [146]. Однако вариабельность АД в течение последующих лет только частично объяснялась различной реакцией на стресс, а результаты других исследований [147] оказались отрицательными.

В большинстве исследований у пациентов с нормальным АД и артериальной гипертензией не выявлено достоверной связи между прессорным эффектом динамической нагрузки и гипертрофией левого желудочка при наличии поправки на АД в покое [148-154]. Однако недавно в одном исследовании было показано, что изменения систолического АД при субмаксимальной физической нагрузке являются мощным предиктором развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с предгипертензией [155]. Значение реакции АД на статистическую нагрузку изучалось редко, однако в одном

исследовании не было выявлено достоверной связи между реакцией АД на сжатие руки в кулак и массой левого желудочка [156], тогда как увеличение АД, вызванное холодом, позволяло предсказать массу миокарда в одном [153], но не в другом исследовании [157]. Прессорный ответ на решение арифметических задач был тесно связан с концентрическим ремоделированием левого желудочка, но не с массой его в одном исследовании [158], в то время как в других исследованиях связь между структурой левого желудочка и типом реакции АД отсутствовала [153, 157].

Данные о том, может ли повышенная прессорная реакция на велоэргометрическую нагрузку предсказать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность независимо от АД в покое, противоречивы [149, 159]. Результаты 21-летнего наблюдения недавно показали, что систолическое АД в положении лежа и после 6-минутной нагрузки позволяет прогнозировать сердечно-сосудистую смертность, особенно у пациентов с небольшим повышением АД [160]. Однако при более тяжелой гипертензии ситуация может отличаться. Возможное дополнительное прогностическое значение чрезмерного повышения АД во время нагрузки по сравнению с таковым АД в покое может зависеть от влияния нагрузки на сердечный выброс. Если нарушено индуцированное нагрузкой повышение сердечного выброса (что характерно для пациентов с тяжелой гипертензией), то АД при нагрузке утрачивает независимое прогностическое значение. Отсутствие снижения периферического сосудистого сопротивления при нагрузке может указывать на неблагоприятный прогноз [159, 161].

В целом, результаты анализа связи между ответной реакцией АД на физический и психический стресс и вероятностью развития артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней неоднозначны. Как указано выше, в 21-летнем исследовании было показано [160], что проба с физической нагрузкой позволяет получить некоторую дополнительную информацию о риске сердечно-сосудистых исходов, по крайней мере, у пациентов с легким повышением АД, так как принять решение о лечении при отсутствии других факторов риска или поражения органов-мишеней бывает трудно. Наконец, не следует забывать, что при нагрузке измеряют систолическое АД, а точность измерений значительно ниже, чем в покое.

3.1.7. Центральное АД

За счет наложения приходящих и отраженных волн в артериальной системе систолическое и пульсовое АД в аорте (т.е. давление на уровне сердца, головного мозга и почек) может отличаться от давления на плечевой артерии [162]. Высказываются предположения о том, что антигипертензивные средства могут оказывать раз-

ное действие на периферическое и центральное систолическое и пульсовое АД [163]. Необходимость в инвазивном измерении центрального АД препятствовала проведению исследований в этой области. Однако недавно был предложен неинвазивный метод оценки аортального АД на основании расчета "индекса усиления" по кривой пульсовой волны, зарегистрированной на периферической артерии [164, 165]. С помощью этого метода было подтверждено, что эффекты антигипертензивных препаратов на центральное систолическое и пульсовое АД не всегда отражают их действие на уровне плечевой артерии [166, 167]. Кроме того, в крупном рандомизированном исследовании было установлено, что центральное пульсовое АД тесно коррелирует с риском сердечно-сосудистых исходов [166]. Однако прогностическое значение центрального АД требует дополнительного подтверждения.

3.2. Семейный и медицинский анамнез (рамка 4)

При обследовании пациента следует собрать подробный семейный анамнез. Особое внимание следует уделять артериальной гипертензии, сахарному диабету, дислипидемии, ИБС, инсульту, поражению периферических артерий и заболеваниям почек.

Среди анамнестических данных необходимо оценить следующие: 1) длительность артериальной гипертензии и значения АД; 2) симптомы, указывающие на возможность вторичной гипертензии и прием препаратов или веществ, которые повышают АД (капли для носа, кокаин, амфетамины, оральные контрацептивы, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин, циклоспорин); 3) факторы образа жизни (потребление большого количества животных жиров, соли и алкоголя, курение и физическая активность, прибавка массы тела); 4) симптомы ИБС, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических артерий, заболевание почек, сахарный диабет, подагра, дислипидемия, астма или другие серьезные заболевания, прием препаратов, использующихся для лечения этих болезней, 5) предыдущую антигипертензивную терапию, ее результаты и нежелательные эффекты, 6) личные и семейные факторы и факторы окружающей среды, которые могут повлиять на АД, сердечно-сосудистый риск, а также на результаты лечения. Кроме того, следует выяснить наличие храпа, который может быть признаком синдрома апноэ во сне и фактором сердечно-сосудистого риска.

3.3. Физикальное обследование (рамка 5)

Помимо АД, необходимо измерять ЧСС (в течение 30 с или более при наличии аритмии), так как ее повышение указывает на более высокий риск, увеличение симпатической или снижение парасимпатической

Рамка 4. Сбор семейного и медицинского анамнеза

1. Длительность артериальной гипертензии и значения АД.
2. Признаки вторичной гипертензии:
 - а. семейный анамнез заболевания почек (поликистоз);
 - б. поражение почек, инфекция мочевых путей, гематурия, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозные заболевания почек);
 - в. прием лекарственных средств (оральные контрацептивы, карбеноксолон, капли для носа, кокаин, амфетамины, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин, циклоспорин);
 - г. приступы потливости, головной боли, тревоги, сердцебиений (феохромоцитомы);
 - д. эпизоды мышечной слабости и тетании (альдостеронизм).
3. Факторы риска:
 - а. семейный и личный анамнез гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний;
 - б. семейный и личный анамнез дислипидемии;
 - в. семейный и личный анамнез сахарного диабета;
 - г. курение;
 - д. особенности питания;
 - е. ожирение, уровень физической активности;
 - ж. храп, апноэ во сне;
 - з. особенности личности.
4. Симптомы поражения органов-мишеней:
 - а. головной мозг и зрение: головная боль, головокружение, нарушение зрения, транзиторные ишемические атаки, чувствительные или двигательные нарушения;
 - б. сердце: сердцебиения, боль в груди, одышка, отеки;
 - в. почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия;
 - г. периферические артерии: холодные конечности, перемежающаяся хромота.
5. Предыдущая антигипертензивная терапия: лекарства, эффективность и побочные эффекты;
6. Факторы окружающей среды.

активности [62-65] или наличие сердечной недостаточности. Следует выявлять дополнительные факторы риска, признаки вторичной гипертензии и поражения органов-мишеней. Измеряют окружность талии в положении стоя, а также массу тела и рост, чтобы рассчитать индекс массы тела по стандартной формуле.

3.4. Лабораторные исследования (рамка 6)

Целью лабораторных исследований является поиск дополнительных факторов риска, признаков вторичной гипертензии и поражения органов-мишеней. Начинают с самых простых исследований и переходят к более сложным. Чем моложе пациент, чем выше АД и чем быстрее развивается артериальная гипертензия, тем более тщательно необходимо проводить исследования. Однако минимальный набор лабораторных тестов продолжает обсуждаться. В Европе, где сердечно-сосудистые

Рамка 5. Физикальное обследование с целью выявления признаков вторичной гипертензии, поражения органов-мишеней и висцерального ожирения.

Признаки вторичной гипертензии и поражения органов-мишеней:

- Признаки синдрома Иценко-Кушинга;
- Кожные проявления нейрофиброматоза (феохромоцитомы);
- Увеличение почек (поликистоз);
- Наличие шумов в проекции почечных артерий (реноваскулярная гипертензия);
- Шумы в сердце (коарктация и другие заболевания аорты);
- Снижение пульсации и АД на бедренной артерии (коарктация и другие заболевания аорты).

Признаки поражения органов-мишеней:

- Головной мозг: шумы на сонных артериях, двигательные или чувствительные дефекты;
- Сетчатка: изменения на глазном дне;
- Сердце: локализация и характеристики верхушечного толчка, аритмия, ритм галопа, хрипы в легких, периферические отеки;
- Периферические артерии: отсутствие, ослабления или асимметрия пульса, холодные конечности, ишемические язвы на коже;
- Сонные артерии: систолический шум.

Признаки висцерального ожирения:

- Масса тела;
- Увеличение окружности талии в положении стоя (более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин);
- Увеличение индекса массы тела [масса тела, (кг)/рост, (м)²]:
 - ≥ 25 кг/м² – избыточная масса тела
 - ≥ 30 кг/м² – ожирение

болезни остаются главной причиной заболеваемости и смертности, стандартные лабораторные исследования должны включать следующие показатели: глюкоза натощак, общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды (натощак), мочевиная кислота, креатинин, калий, гемоглобин и гематокрит, анализ мочи с помощью тест-полоски (микроальбуминурия), микроскопия осадка мочи и ЭКГ. Уровень креатинина в сыворотке является неточным показателем функции почек. Однако даже небольшое его повышение может указывать на серьезное поражение почек и высокий сердечно-сосудистый риск. Уровень креатинина используют также для расчета клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта или скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [51,52]. Эти показатели позволяют идентифицировать пациентов с низкой клубочковой фильтрацией и повышенным сердечно-сосудистым

Рамка 6. Лабораторные тесты**Стандартные тесты:**

- Гликемия плазмы натощак;
- Общий холестерин;
- Холестерин ЛПНП;
- Холестерин ЛПВП;
- Триглицериды;
- Калий;
- Мочевая кислота;
- Креатинин;
- Расчетный клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта) или скорость клубочковой фильтрации (формула MDRD);
- Гемоглобин и гематокрит;
- Анализ мочи (с определением микроальбуминурии с помощью тест-полосок и микроскопией осадка);
- ЭКГ.

Рекомендуемые тесты:

- Эхокардиография;
- Ультразвуковое исследование сонных артерий;
- Количественный анализ протеинурии (если результаты анализа с помощью тест-полоски оказываются положительными);
- Лодыжечно-плечевой индекс;
- Исследование глазного дна;
- Проба на толерантность к глюкозе (если гликемия плазмы натощак более 5,6 ммоль/л, или 100 мг%);
- Домашнее и суточное мониторирование АД;
- Измерение скорости пульсовой волны (если возможно).

Специальные исследования:

- Дополнительные исследования для оценки поражения головного мозга, сердца, почек и сосудов. Обязательны при осложненной гипертензии!
- Подтверждение диагноза вторичной гипертензии, заподозренной на основании анамнеза, физикального исследования или стандартных тестов: ренин, альдостерон, кортикостероиды, катехоламины в плазме и/или моче, ангиография, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

риском, у которых уровни креатинина остаются в пределах нормы (см. также раздел 3.6.3). Если глюкоза плазмы натощак составляет $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг%), рекомендуется провести пробу на толерантность к глюкозе [168]. Повторное повышение гликемии плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг%) или нарушение толерантности к глюкозе указывают на наличие сахарного диабета [168]. Хотя уровень С-реактивного белка, измеренный с помощью высокочувствительного метода (вЧСРБ), позволяет предсказать развитие сердечно-сосудистых исходов в определенных ситуациях [169], его роль в

оценке общего сердечно-сосудистого риска остается спорной [170]. Исключение составляют больные метаболическим синдромом, у которых уровень вЧСРБ ассоциируется со значительным дополнительным повышением риска [171, 172]. Значение других показателей воспаления (фибриноген, цитокины, гомоцистеин, мозговой натрийуретический пептид и др.) [173] продолжает активно изучаться, однако в настоящее время их измерение не рекомендуется.

3.5. Генетический анализ

У больных с повышенным АД часто отягощен анамнез по артериальной гипертензии, что указывает на роль генетических факторов в развитии этого заболевания. Эссенциальная гипертензия является очень неоднородным состоянием. Это свидетельствует о ее многофакторной этиологии и наличии полигенных нарушений [174, 175]. Полиморфизм некоторых генов повышает чувствительность людей к определенным факторам окружающей среды. Установлены различные мутации генов, которые кодируют гормоны основных систем, контролирующих АД, однако их точная роль в патогенезе эссенциальной гипертензии остается неясной. Полиморфизм генов может оказывать влияние на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты и, соответственно, на их эффективность и переносимость. В последние годы эти вопросы изучались в различных исследованиях [176]. Описано несколько вариантов моногенной гипертензии, таких как синдром Лиддля. При этих состояниях мутации одного гена полностью объясняют развитие артериальной гипертензии и определяют выбор подходов к ее лечению [177].

3.6. Выявление признаков повреждения органов-мишеней (рамка 7)

Субклиническое поражение органов-мишеней является промежуточным этапом сердечно-сосудистого континуума и определяет общий сердечно-сосудистый риск. Поэтому необходимо тщательно исследовать органы, которые страдают при артериальной гипертензии. В настоящее время доказано неблагоприятное прогностическое значение бессимптомного поражения органов-мишеней у пациентов, страдающих и не страдающих повышенным АД.

1. Микроальбуминурия ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска не только у больных сахарным диабетом, но и у пациентов, не страдающих этим заболеванием [178-184]. Увеличение риска было продемонстрировано даже при менее значительной экскреции альбумина с мочой [181, 182, 185, 186].

2. Подтверждено неблагоприятное прогностическое значение гипертрофии левого желудочка [187-189], а также утолщения комплекса интима-медиа сонной артерии [190-193]. Эти изменения встречаются значи-

Рамка 7. Диагностика бессимптомного поражения органов-мишеней

Бессимптомное поражение органов-мишеней является промежуточным этапом сердечно-сосудистого континуума и определяет общий сердечно-сосудистый риск.

- 1. Сердце.** Всем больным с высоким АД следует проводить электрокардиографию с целью диагностики гипертрофии левого желудочка, его перегрузки, ишемии миокарда и аритмий. Эхокардиография показана и в тех случаях, когда обоснованно применение более чувствительного метода. Она позволяет определить геометрические типы гипертрофии миокарда, среди которых худшее прогностическое значение имеет концентрическая гипертрофия. Для оценки диастолической дисфункции используют доплерографию кровотока через митральное отверстие.
- 2. Сосуды.** Ультразвуковое исследование сонных артерий проводят в тех случаях, когда целесообразно выявление гипертрофии стенки сосудов или бессимптомного атеросклероза. Увеличение жесткости крупных артерий (которое приводит к развитию изолированной систолической гипертензии у пожилых людей) может быть выявлено по изменению скорости пульсовой волны. Низкий лодыжечно-плечевой индекс указывает на тяжелое поражение периферических артерий.
- 3. Почки.** Поражение почек при артериальной гипертензии диагностируют на основании сниженной их функции или повышенной экскреции альбумина с мочой. Во всех случаях следует рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD с учетом возраста, пола и расы) или клиренс креатинина (по формуле Кокрофта-Голта с учетом массы тела). Для выявления протеинурии у всех пациентов с артериальной гипертензией применяют тест-полоски. Если результат теста отрицательный, то определяют микроальбуминурию, которую соотносят с экскрецией креатинина с мочой.
- 4. Исследование глазного дна.** Исследование глазного дна рекомендуется только больным тяжелой гипертензией. Легкие изменения сетчатки обычно неспецифичны (исключение составляют люди молодого возраста). Геморрагии, экссудаты и отек соска зрительно-го нерва, наблюдающиеся при тяжелой гипертензии, сопровождаются высоким сердечно-сосудистым риском.
- 5. Головной мозг.** Скрытый мозговой инфаркт, лакунарный инфаркт, микрокровоизлияния и поражение белого вещества головного мозга нередко наблюдаются у больных артериальной гипертензией и могут быть выявлены с помощью МРТ или КТ, хотя высокая стоимость и недостаточная доступность этих методов ограничивают их применение. У пожилых людей тесты на когнитивную функцию позволяют диагностировать начальное поражение головного мозга.

Сведения о доступности, прогностическом значении и стоимости различных методов диагностики бессимптомного поражения органов-мишеней приведены в табл. 4.

тельно чаще, чем можно было бы предположить на основании стандартных исследований [194]. Если не проводить ультразвуковое исследование левого желу-

дочка и сонных артерий, то до 50% больных могут быть ошибочно отнесены к группе низкого или среднего дополнительного риска, в то время как наличие поражения сердца или сосудов указывает на более высокий риск [194].

3. При ретроспективном анализе клинических исследований [57-61, 195] было установлено, что уменьшение протеинурии и гипертрофии левого желудочка под влиянием антигипертензивной терапии приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых исходов. Таким образом, диагностика поражения органов-мишеней имеет значение не только для количественного анализа сердечно-сосудистого риска, но и для мониторингирования протективного эффекта антигипертензивных средств.

В настоящих рекомендациях, как и в 2003 г. [3], выделен специальный раздел, в котором обсуждается прогностическое значение поражения различных органов-мишеней и методы его диагностики. Скрининг на микроальбуминурию в настоящее время рекомендуют проводить всем больным артериальной гипертензией, а также пациентам с метаболическим синдромом, даже при наличии высокого нормального АД. Эхокардиография и ультразвуковое исследование являются рекомендуемым методами, особенно больным, у которых поражение органов-мишеней не удается выявить с помощью стандартного обследования, например ЭКГ, а также пожилым людям, у которых часто наблюдаются гипертрофия сердца и поражение сосудов. Информативным методом изучения состояния сосудов является измерение жесткости артерий по скорости пульсовой волны. Однако этот метод пока недостаточно распространен.

Методы диагностики поражения органов-мишеней подробно описаны ниже.

3.6.1. Сердце

ЭКГ является обязательным исследованием у всех больных с высоким АД. Чувствительность метода в диагностике гипертрофии левого желудочка низкая, но тем не менее, гипертрофия левого желудочка, диагностированная на основании индекса Соколова-Лайона ($SV1 + RV5 - > 38$ мм) или индекса Корнелла (произведение амплитуды и длительности QRS > 2440 мм•мс), является независимым сердечно-сосудистым фактором риска [187] и имеет важное значение для оценки наличия поражения сердца и кардиопротективного эффекта антигипертензивной терапии, по крайней мере, у больных старше 55 лет [195, 196]. ЭКГ позволяет также выявить перегрузку левого желудочка (указывающую на более высокий риск) [187], ишемию миокарда, нарушения проводимости и аритмии, включая фибрилляцию предсердий, которая нередко развивается у пожилых больных артериальной гипертензией. Холте-

ровское мониторирование проводят с целью диагностики аритмий или выявления эпизодов ишемии миокарда, а также сниженной вариабельности сердечного ритма, которая отмечается при тяжелой гипертензии [72]. Однако прогностическое значение этого признака не доказано, хотя оно было продемонстрировано при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда [197-199].

Эхокардиография, несмотря на определенные технические ограничения (вариабельность результатов, низкое качество изображения у больных ожирением и obstructивными заболеваниями легких и т.д.), является более чувствительным методом диагностики гипертрофии левого желудочка [200] и оценки сердечно-сосудистого риска [188]. Она позволяет точнее стратифицировать общий риск и выбрать схему лечения [194]. Адекватное исследование предполагает измерение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, конечного диастолического размера левого желудочка и расчет его массы по стандартной формуле [201]. Хотя связь между индексом массы миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистым риском непрерывна, общепринятыми критериями диагностики гипертрофии левого желудочка являются значения индекса массы более 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин. Повышенную частоту сердечно-сосудистых исходов позволяют предсказать концентрическая гипертрофия левого желудочка (отношение толщины стенки к радиусу левого желудочка $\geq 0,42$ при наличии увеличенной массы желудочка) [202], эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда при отношении толщины стенки к радиусу $< 0,42$) и концентрическое ремоделирование (отношение толщины стенки к радиусу $\geq 0,42$ при нормальной массе левого желудочка). Однако наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется концентрическая гипертрофия миокарда [203,204].

Кроме того, эхокардиография позволяет оценить систолическую функцию левого желудочка. Дополнительными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений считают изменение фракции выброса, а также утолщение эндокарда и стенки [205,206]. Заполнение левого желудочка в диастолу (диастолическая функция) может быть изучено с помощью доплерографии на основании измерения коэффициента E/A трансмитрального кровотока, времени раннего диастолического расслабления и кровотока из легочной вены в левое предсердие [207]. Полезная информация может быть получена также с помощью тканевой доплерографии латеральной части митрального отверстия [208]. Эти методы представляют большой интерес, так как у значительной части больных (около 50%) сердечной недостаточностью наблюдается диастолическая дисфункция при отсутствии существенных изменений

систолической функции левого желудочка (так называемая диастолическая сердечная недостаточность) [209]. Нарушения диастолической функции часто наблюдаются у больных артериальной гипертензией (у каждого четвертого пожилого пациента) [210]. Эти изменения могут возникнуть при отсутствии систолической дисфункции, и даже гипертрофии левого желудочка. Имеются данные о том, что диастолическая дисфункция повышает риск развития фибрилляции предсердий [211]. Более того, в двух исследованиях было показано, что она позволяет предсказать развитие сердечной недостаточности [206] и ассоциируется с увеличением общей смертности [212], хотя в другом исследовании последняя ассоциация зависела от наличия ряда кофакторов [213]. Наконец, эхокардиография дает возможность оценить наличие и степень дилатации левого желудочка, которая ассоциируется с риском развития фибрилляции предсердий, сердечно-сосудистых исходов и смерти [214-216]. Кроме того, могут быть получены данные о сегментарных дефектах сократимости левого желудочка, связанных с ишемией или перенесенным инфарктом.

Другие методы диагностики, такие как МРТ, сцинтиграфию сердца, пробу с нагрузкой и коронарную ангиографию, применяют по соответствующим показаниям. Рентгенография грудной клетки может оказаться полезной, если имеется одышка или необходимо исследование крупных внутригрудных артерий, однако в целом этот метод не имеет большого значения в диагностике гипертонического поражения сердца.

В последние годы вызывает интерес возможность изучения степени фиброза сердца с помощью ультразвуковых методов [217,218]. Показано, что состав ткани миокарда при гипертрофии левого желудочка может меняться, а препараты, вызывающие регресс гипертрофии, оказывают разное влияние на фиброз [219]. В настоящее время самым точным методом изучения состава ткани сердца является МРТ, однако высокая стоимость исследования препятствует его широкому применению. Изучают циркулирующие маркеры отложения коллагена в тканях [219], однако они только частично образуются в сердце.

3.6.2. Сосуды

Существует несколько неинвазивных методов изучения структуры и функции крупных артерий при артериальной гипертензии. Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового метода позволяет предсказать развитие как инсульта, так и инфаркта миокарда [190-193]. Связь между ТИМ сонных артерий и сердечно-сосудистыми исходами непрерывна, однако общепринятым критерием ее утолщения является значение более 0,9 мм. Ультразвуковое исследование общих сонных арте-

рий, в которых атеросклероз развивается редко, позволяет оценить только гипертрофию сосудов, в то время как для выявления атеросклероза необходимо исследовать также бифуркации и/или внутренние сонные артерии, где бляшки определяются чаще [220-222]. О наличии бляшки свидетельствует увеличение ТИМ более 1,3 или 1,5 мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению с соседними участками [220-222]. Подобные изменения часто встречаются у нелеченых больных артериальной гипертензией, у которых не удается выявить поражение органов-мишеней с помощью стандартных методов. Соответственно, ультразвуковой метод часто позволяет диагностировать скрытое поражение сосудов и точнее стратифицировать сердечно-сосудистый риск [194]. Признаком поражения артерий может быть лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9 (его измеряют с помощью доплеровского метода и обычного тонометра). Низкий лодыжечно-плечевой индекс указывает на поражение периферических артерий и далеко зашедший атеросклероз [56], тогда как при исследовании сонных артерий можно выявить более ранние изменения [220]. Снижение лодыжечно-плечевого индекса ассоциируется с развитием стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта и повышенной вероятностью вмешательств на сонных и периферических сосудах [15, 223-226]. У больных с многососудистым коронарным атеросклерозом изменения этого показателя считают дополнительным фактором риска [227].

В последние 10 лет накоплено много данных об увеличении жесткости стенок крупных артерий и феномене отраженной волны, которые считают основными факторами, определяющими развитие изолированной систолической гипертензии и повышение пульсового давления [228]. Измерение жесткости стенок артерий на основании изменений диаметра сосудов в зависимости от изменений АД представляет собой сложную задачу, которую трудно решить в обычной практике. С другой стороны, измерение скорости пульсовой волны в сонной или бедренной артериях позволяет неинвазивно оценить жесткость артерий и является достаточно простым и точным методом [28]. Этот показатель считают независимым фактором риска общей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости, коронарных осложнений и инсульта у больных неосложненной эссенциальной гипертензией [54, 55, 229, 230]. Хотя связь между жесткостью аорты и риском осложнений является непрерывной, критерием существенного изменения функции аорты у пациентов среднего возраста считают увеличение скорости пульсовой волны более 12 м/с. В настоящее время подобные методы, в основном, применяют с научными целями.

Как видно из табл. 4, некоторые методы диагностики поражения сосудов не могут быть использованы в

клинической практике по различным причинам. Увеличение отношения толщины стенки к диаметру просвета мелких артерий может быть выявлено в подкожной ткани, взятой при биопсии. Этот метод позволяет диагностировать ранние изменения сосудов при сахарном диабете и артериальной гипертензии [231-234], а результаты исследования коррелируют с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [235]. Однако инвазивность метода делает его непригодным для широкого применения. Увеличение содержания кальция в коронарных артериях, которое оценивают с помощью компьютерной томографии высокого разрешения, также является сердечно-сосудистым фактором риска [236], однако препятствиями к использованию метода служат ограниченная доступность и высокая стоимость. Эндотелиальная дисфункция имеет прогностическое значение при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях [237, 238], но ее информативность при артериальной гипертензии изучена недостаточно [239]. Кроме того, методы анализа эндотелиального ответа на различные факторы остаются инвазивными, трудоемкими и нестандартизированными. При этом неясно, отражает ли эндотелиальная функция сосудов одного органа состояние других сосудов. В связи с этим, изучение эндотелиальной функции в настоящее время не может быть рекомендовано больным артериальной гипертензией. Тем не менее, результаты исследований циркулирующих маркеров активности эндотелия, а также предшественников эндотелиальных клеток оказались обнадеживающими [240]. В ближайшем будущем можно ожидать появления более простых маркеров повреждения эндотелия. Их информативность необходимо будет изучить в крупных исследованиях.

3.6.3. Почки

Критериями диагностики поражения почек при артериальной гипертензии являются снижение их функции и/или экскреция альбуминов с мочой [241]. Почечную недостаточность в настоящее время классифицируют в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD с учетом возраста, пола, расы и сывороточного уровня креатинина [52]. Расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² указывает на наличие хронической болезни почек 3-й стадии; менее 30 и 15 мл/мин/1,73 м² – 4-й и 5-й стадий, соответственно [242]. По формуле Кокрофта-Голта рассчитывают клиренс креатинина с учетом возраста, пола, масса тела и сывороточного уровня креатинина [51]. Эта формула информативна в диапазоне более 60 мл/мин, однако она завышает клиренс креатинина при хронической болезни почек 3-й-5-й стадии [242]. Обе формулы позволяют выявить легкие нарушения функции почек при нормальных значениях уровня креатинина [242]. Сниже-

ние клубочковой фильтрации и увеличение сердечно-сосудистого риска отражаются также в повышении сывороточных уровней цистатина С [243].

Небольшое увеличение сывороточного креатинина (до 20%) иногда наблюдается после назначения или изменения антигипертензивной терапии, однако это не следует рассматривать как признак ухудшения функции почек. У нелеченых больных артериальной гипертензией часто наблюдается гиперурикемия (особенно при преэклампсии), которая коррелирует со снижением почечного кровотока и наличием нефросклероза [244].

Если повышение сывороточной концентрации креатинина или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (или клиренса креатинина) указывают на ухудшение клубочковой фильтрации, то увеличение экскреции альбуминов или белка с мочой отражает повреждение клубочков. Микроальбуминурия (см. табл. 2) позволяет предсказать развитие явной диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [245], тогда как протеинурия свидетельствует о более тяжелом поражении паренхимы почек [246]. У больных артериальной гипертензией, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, микроальбуминурия (даже ниже пороговых значений [247]) является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [178-186, 248]. Выявлена непрерывная связь между сердечно-сосудистой и общей смертностью и значением коэффициента белок/креатинин мочи у мужчин ($\geq 3,9$ мг/г) и женщин ($\geq 7,5$ мг/г) [185, 186]. Следовательно, термин «микроальбуминурия» может вводить в заблуждение (кроме того, он неправильно ориентирует на небольшое повреждение) и теоретически должен быть заменен термином «низкая альбуминурия» [248]. Микроальбуминурию можно измерять в разовой порции мочи (использование суточной или ночной мочи не рекомендуется) по отношению концентрации альбумина и креатинина [242]. Стандартные тест-полоски позволяют выявить альбуминурию выше 300 мг/г креатинина, а «микроальбуминурические» тест-полоски – более 30 мг/г креатинина. В настоящее время изучаются более чувствительные тест-полоски, с помощью которых можно выявить более низкую альбуминурию.

Таким образом, нарушения функции почек, которые диагностируют с помощью перечисленных выше параметров, часто встречаются у больных артериальной гипертензией и являются мощным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, даже у леченых пациентов [179, 249-253]. В связи с этим у всех больных артериальной гипертензией рекомендуется рассчитывать клубочковую фильтрацию и оценивать наличие белка в моче (с помощью тест-полосок). Если результаты последнего теста оказываются отрицательными, то целесообразно измерять низкую альбуминурию с по-

мощью валидированных коммерческих методов, по крайней мере, дважды. При этом следует рассчитывать отношение альбуминурии к экскреции креатинина с мочой с поправкой на пол.

3.6.4. Исследование глазного дна

В 30-х гг. XX века Keith, Wagener и Barker выделили четыре степени гипертонической ретинопатии [254], однако сегодня большинство больных артериальной гипертензией обращаются к врачу на раннем этапе заболевания, поэтому геморрагии и экссудаты (3-я степень) и отек соска зрительного нерва (4-я степень) встречаются очень редко. В то же время ретинопатию 1-й степени (очаговое или генерализованное сужение артериол) и 2-й степени (перекрест артериол и венул) выявляют значительно чаще, чем другие маркеры поражения органов-мишеней, имеющие клиническое значение (гипертрофия левого желудочка, бляшки в сонных артериях и микроальбуминурия) [255]. Прогностическое значение начальных степеней ретинопатии подвергается сомнению [255-257]. Эти изменения малоспецифичны, хотя у молодых людей изменения сетчатки должны привлечь внимание врача. Напротив, ретинопатия 3-й и 4-й степени ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска [258, 259]. Разработаны более «селективные» методы изучения повреждения органов зрения при артериальной гипертензии [269]. Например, для оценки состояния артериол и венул используют полуавтоматический анализ фотографий глазного дна. С помощью этого метода были изучены топологические изменения сосудов сетчатки, связанные с артериальной гипертензией [261]. Сужение артериол и венул может предшествовать развитию артериальной гипертензии [262, 263]. Однако этот метод по-прежнему применяют только с научными целями.

3.6.5. Головной мозг

У больных, перенесших инсульт, наличие, характер и локализация очаговых изменений могут быть оценены с помощью томографии [264, 265]. Компьютерная томография (КТ) – стандартный метод диагностики инсульта, хотя он постепенно вытесняется магнитно-резонансной томографией (МРТ). Исключением является необходимость быстрой диагностики внутричерепного кровотечения. МРТ позволяет выявить ишемическое повреждение головного мозга в течение нескольких минут после окклюзии артерии. Кроме того, этот метод имеет преимущества перед КТ в диагностике скрытых мозговых инфарктов, большинство которых являются небольшими и глубокими (лакунарный инфаркт). В нескольких исследованиях было показано, что небольшие инфаркты мозга, микрокровоизлияния и поражения белого вещества нередко наблюдаются в общей популя-

ции [266,267], а их частота увеличивается с возрастом и при наличии артериальной гипертензии. Эти изменения ассоциируются с высоким риском инсульта, ухудшения когнитивной функции и развития деменции [267-269]. Недостаточная доступность и стоимость препятствуют широкому применению МРТ для обследования пожилых больных артериальной гипертензией, однако скрытый мозговой инфаркт следует исключать у всех больных с неврологическими нарушениями, особенно со сниженной памятью. Когнитивные расстройства у пожилых людей, по крайней мере, частично связаны с артериальной гипертензией [270-272], поэтому при обследовании пожилых пациентов следует использовать адекватные тесты на когнитивную функцию.

4. Необходимость лечения артериальной гипертензии

4.1. Введение

Ниже обсуждаются доказательства пользы антигипертензивной терапии, а также сравниваются благоприятные эффекты препаратов разных классов. Самыми надежными доказательствами считают результаты крупных рандомизированных исследований, в которых изучаются фатальные и нефатальные исходы, хотя они также имеют определенные ограничения [3,273,274].

В рандомизированные исследования приходится включать пожилых людей или других пациентов, относящихся к группе высокого риска, чтобы зарегистрировать максимально возможное число исходов и обеспечить высокую статистическую значимость результатов. Как следствие, в подобных исследованиях плохо представлены молодые пациенты с неосложненной гипертензией, относящиеся к группе низкого риска. Соответственно, прямая информация о пользе антигипертензивной терапии у значительной части больных артериальной гипертензией отсутствует. Кроме того, протоколы клинических исследований часто отличаются от реальной практики лечения артериальной гипертензии, так как прием антигипертензивных средств, назначенных после рандомизации в начале исследования, обычно продолжают даже при отсутствии существенного снижения АД, тогда как врач в этой ситуации заменяет их другими средствами. В связи с этим, в клинических исследованиях благоприятный эффект лечения может быть занижен за счет отсутствия пользы терапии у пациентов, не реагирующих на антигипертензивные средства.

Пожалуй, главным недостатком исследований является их небольшая продолжительность (в большинстве случаев 4-5 лет), в то время как ожидаемая продолжительность жизни у пациентов среднего возраста составляет 20-30 лет. Отдаленные результаты антигипертензивной терапии, а также особенности эффектов

препаратов разных классов недавно были изучены путем продолжения наблюдения за пациентами после завершения клинических исследований [275,276]. Однако подобные исследования являются неконтролируемыми, что снижает ценность полученных результатов.

Дополнительным подходом к изучению целесообразности лечения является использование промежуточных конечных точек, таких как бессимптомное поражение органов-мишеней. Подобные показатели менее надежны, чем «твердые» конечные точки (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, смерть от сердечно-сосудистых или любых причин). Однако убедительно доказано, что некоторые признаки поражения органов-мишеней позволяют с высокой точностью предсказать последующее развитие фатальных и нефатальных исходов, т.е. «твердых» конечных точек. К подобным показателям относят изменения протеинурии и эхокардиографических или электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка (разделы 3.6 и 4.5). Понятно, что неблагоприятные клинические исходы не развиваются при здоровой сердечно-сосудистой системе; им всегда предшествуют изменения структуры или функции органа. Поэтому ниже рассматриваются результаты исследований, в которых изучалось поражение органов-мишеней. Информативными критериями пользы антигипертензивной терапии могут служить изменения сопутствующих состояний, в частности сахарного диабета, метаболических нарушений и терминальной почечной недостаточности. Терминальная болезнь почек ассоциируется с резким возрастанием сердечно-сосудистого риска [186,277]. Она использовалась в качестве конечной точки в нескольких клинических исследованиях. Промежуточной конечной точкой считают также развитие сахарного диабета, прогностическое значение которого более подробно обсуждается в разделе 4.5.5.

Ниже приводятся также результаты мета-анализов клинических исследований, хотя они не всегда являются самым надежным доказательством. Мета-анализ обладает более высокой статистической значимостью, чем конкретное исследование, и позволяет оценить средний эффект лечения, однако он имеет определенные ограничения. Мета-анализ проводят ретроспективно, выбор исследований часто субъективен, а исследования неоднородны, причем разницу между ними не всегда можно определить с помощью статистических тестов. В связи с этим результаты мета-анализа, как и другие источники информации, следует оценивать критически.

4.2. Плацебоконтролируемые исследования

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых изучалась польза снижения АД, оказались однозначными [278-291]. Они

были включены в несколько мета-анализов и базировались на большом числе пациентов [10,292-299]. Результаты можно суммировать следующим образом: 1) антигипертензивная терапия приводит к значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но оказывает менее выраженное влияние на общую смертность; 2) ее польза проявляется у пожилых людей, в том числе больных изолированной систолической гипертензией; 3) степень снижения сердечно-сосудистого риска сходна у мужчин и женщин и у представителей европеоидной, монголоидной и негроидной рас, что указывает на эффективность терапии в различных этнических группах; 4) антигипертензивная терапия сопровождается значительным снижением риска фатального и нефатального инсульта (примерно на 30-40%) и менее существенным снижением риска коронарных осложнений (на 20%). Наконец, антигипертензивная терапия значительно снижает частоту развития сердечной недостаточности.

При мета-анализах плацебоконтролируемых исследований специально изучалась эффективность препаратов разных классов, хотя сравнивать полученные данные сложно, учитывая разницу степени снижения АД на фоне приема активных препаратов и плацебо в различных исследованиях. Тем не менее, продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также риска отдельных исходов в тех случаях, когда лечение начинали с тиазидного диуретика или бета-блокатора. Улучшение прогноза было отмечено и при лечении антагонистом кальция или ингибитором АПФ [292,293].

Подтвержденная эффективность антигипертензивной терапии не позволяет проводить плацебоконтролируемые исследования, т.е. сравнивать результаты лечения активным препаратом и только плацебо. По этой причине в последние годы новые препараты сравнивали с плацебо у больных, получающих другие антигипертензивные средства. Подобные исследования подтвердили пользу препаратов различных классов даже в тех случаях, когда степень снижения АД была небольшой, а исходные его значения не соответствовали традиционным критериям диагностики артериальной гипертензии. В исследовании HOPE у больных группы высокого сердечно-сосудистого риска (в основном, инфаркт миокарда в анамнезе), получавших различные сердечно-сосудистые средства, применение рамиприла привело к умеренному снижению АД (систолическое АД снизилось примерно на 3 мм рт. ст.) и четкому снижению (на 22%) частоты сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо [300]. В исследовании FEVER антагонист кальция фелодипин сравнивали с плацебо у больных артериальной гипертензией среднего риска, у которых АД находилось в пределах 160/90 мм рт. ст. на фоне проводимой антигипертен-

зивной терапии [301]. В группе фелодипина АД снизилось в большей степени, чем в группе плацебо (на 3,5/1,5 мм рт. ст.). При этом риск любых сердечно-сосудистых исходов достоверно снизился примерно на 28%. В исследовании EUROPA [302] у больных с ИБС, которые получали различные сердечно-сосудистые средства, снижение АД (на 5/2 мм рт. ст.) на фоне лечения ингибитором АПФ периндоприлом ($\pm$ индапамидом) привело к уменьшению риска сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо независимо от исходного АД. В исследовании ACTION у больных стенокардией небольшое снижение АД при лечении нифедипином с замедленным высвобождением действующего вещества в сочетании с другими средствами также сопровождалось снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо (только в подгруппе больных артериальной гипертензией) [303,304]. Снижение риска сердечно-сосудистых исходов было отмечено и в исследовании CAMELOT у больных с ИБС, у которых назначение амлодипина привело к большему (на несколько мм рт. ст.) снижению АД по сравнению с плацебо [305]. Однако в похожем исследовании не была подтверждена польза активной терапии [306].

Сходный подход был использован при изучении новых препаратов, таких как антагонисты ангиотензиновых рецепторов. В исследовании SCOPE [307] у больных старше 70 лет с артериальной гипертензией лечение кандесартаном (часто в сочетании с диуретиком) привело к небольшому дополнительному снижению АД по сравнению с плацебо, которое также часто сочетали с диуретиком (разница между группами составила 3,2/1,6 мм рт. ст.). При этом выявлено достоверное снижение риска развития нефатального инсульта. В исследованиях RENAAL и IDNT у больных артериальной гипертензией, сочетавшейся с сахарным диабетом 2-го типа и нефропатией, присоединение лозартана [308] или ирбесартана [309] к комбинированной антигипертензивной терапии замедлило прогрессирование нефропатии (первичная конечная точка), но не оказало существенного влияния на большинство вторичных сердечно-сосудистых конечных точек (хотя оба исследования не обладали достаточной статистической силой). Тем не менее, при объединении результатов этих двух исследований было выявлено значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости при лечении антагонистом ангиотензиновых рецепторов [310]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что эти препараты также дают благоприятный эффект при артериальной гипертензии.

4.3. Сравнение более и менее агрессивной антигипертензивной терапии

Информация по этому вопросу была, в основном,

получена в крупном исследовании HOT [311], хотя были проведены и менее крупные исследования, в основном, у больных сахарным диабетом. Результаты 5-ти исследований, охватывающих примерно 22 000 больных, были включены в мета-анализ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' (BPLTT) [292,296]. Полученные данные продемонстрировали пользу более жесткого контроля АД для снижения риска инсульта и основных сердечно-сосудистых исходов, особенно при сахарном диабете. Дополнительную информацию можно получить на основании результатов последних плацебоконтролируемых исследований (см. выше), в которых пациенты группы плацебо получали несколько менее интенсивную антигипертензивную терапию. Наконец, косвенными доказательствами могут служить результаты таких исследований, как HDFP [312], в которых сравнивали различные схемы антигипертензивной терапии, обеспечивавшие разную степень снижения АД. Практически во всех случаях более низкие значения АД сопровождалось, по крайней мере, тенденцией к снижению частоты инсульта (см. раздел 4.4).

4.4. Сравнение препаратов разных классов в исследованиях с твердыми конечными точками

После публикации рекомендаций ESH/ESC 2003 года был проведен мета-анализ клинических исследований, в которых сравнивали различные схемы антигипертензивной терапии [220,222,292,313,327]. Он послужил основой для обсуждения эффектов препаратов разных классов. Однако мы также приводим результаты последних исследований, которые не были включены в мета-анализ BPLTT, и критически оцениваем проблемы, возникавшие в этих исследованиях [328,329].

Указанные исследования позволили получить важную информацию о сравнительной эффективности антигипертензивных препаратов различных классов, однако интерпретировать полученные данные сложно, так как степень снижения АД в группах сравнения часто отличалась. Эти различия были обычно небольшими, однако даже небольшая разница АД может сопровождаться значительной разницей клинических исходов [273,274], а статистический анализ не позволяет адекватно решить эту проблему. Мета-регрессионный анализ дает возможность учесть разницу антигипертензивных эффектов, однако исследования, включаемые в такой анализ, еще менее однородны, чем при классическом мета-анализе. Наконец, в сравнительных исследованиях пациенты получали изучаемые препараты только в начале лечения, тогда как к концу исследований большинство рандомизированных больных получали комбинированную терапию разными препаратами, которые имели сходное распределение в группах сравнения.

4.4.1. Антагонисты кальция по сравнению с тиазидными диуретиками и бета-блокаторами

Недавно были обобщены результаты 9-ти исследований, в которых антагонисты кальция сравнивали с другими препаратами более чем у 68 000 больных [292]. Степень снижения АД в группах сравнения была сопоставимой. Отношения шансов указывали на возможное преимущество антагонистов кальция перед стандартными препаратами, однако достоверная разница в общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риске любых сердечно-сосудистых исходов и инфаркта миокарда между группами отсутствовала. Антагонисты кальция вызывали несколько большее снижение риска инсульта, но уступали препаратам сравнения по эффективности в профилактике сердечной недостаточности. Результаты оказались сходными у больных, страдавших и не страдавших сахарным диабетом [296]. В исследовании ASCOT изучалась сравнительная эффективность антигипертензивной терапии, которую начинали с антагониста кальция (амлодипина) или стандартного препарата [330]. Исследование INVEST, не включенное в мета-анализ, также продемонстрировало сопоставимую частоту сердечно-сосудистых исходов у больных ИБС, которые начинали лечение с антагониста кальция (верапамила, часто в комбинации с ингибитором АПФ) или бета-блокатора (атенолола, часто в комбинации с диуретиком) [331]. Терапия на основе амлодипина привела к несколько более значительному снижению АД, что сопровождалось выраженным снижением риска инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Как и в большинстве других исследований, в ASCOT большинство пациентов получали комбинированную терапию (антагонист кальция/ингибитор АПФ или бета-блокатор/тиазидный диуретик).

4.4.2. Ингибиторы АПФ по сравнению с тиазидными диуретиками и бета-блокаторами

В мета-анализ BPLTT были включены 6 рандомизированных исследований, в которых примерно у 47 000 больных сравнивали ингибиторы АПФ с диуретиками и бета-блокаторами [292]. В целом, отношения шансов указывали на возможные преимущества ингибиторов АПФ, однако достоверная разница в общей смертности, риске любых сердечно-сосудистых исходов, сердечно-сосудистой смерти и ИБС отсутствовала. Ингибиторы АПФ несколько уступали препаратам сравнения по эффективности в профилактике инсульта и застойной сердечной недостаточности. Незначительная разница отношения шансов любых сердечно-сосудистых исходов была выявлена при анализе результатов лечения у больных, страдавших и не страдавших сахарным диабетом [296].

Следует отметить неоднозначность результатов ис-

следований, в которых ингибиторы АПФ сравнивали с диуретиками. Во втором австралийском исследовании [327] у больных артериальной гипертензией, получавших ингибитор АПФ, выявили снижение частоты сердечно-сосудистых исходов по сравнению с пациентами, которым был назначен тиазидный диуретик. Однако разница была небольшой, проявлялась только у мужчин и достигла статистической значимости только после включения повторных исходов. В исследовании ALLHAT [322], напротив, частота ИБС (первичная конечная точка) была сходной в группах хлорталидона и лизиноприла, однако частота сердечной недостаточности и инсульта была значительно ниже при лечении диуретиком (в этой группе выявили также большее снижение АД).

4.4.3. Ингибиторы АПФ по сравнению с антагонистами кальция

Препараты двух классов сравнивали в 6-ти исследованиях почти у 26 000 больных [292]. Разницы коронарной, сердечно-сосудистой и общей смертности, а также частоты ИБС не выявили. Антагонисты кальция превосходили ингибиторы АПФ по эффективности в профилактике инсульта, а ингибиторы АПФ более эффективно снижали риск развития сердечной недостаточности.

4.4.4. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов по сравнению с другими препаратами

В 5-ти исследованиях сравнивали антагонисты ангиотензиновых рецепторов с другими препаратами. Разница препаратов сравнения затрудняет проведение мета-анализа этих исследований. В исследовании LIFE [332] более чем у 9 000 больных артериальной гипертензией с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка среднее АД снизилось в сходной степени в группах пациентов, которые начинали лечение с лозартана или бета-блокатора атенолола. В течение примерно 5-ти лет у больных группы лозартана выявлено достоверное снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов (первичная конечная точка) на 13%. Частота инфаркта миокарда не различалась, в то время как разница в частоте инсульта составила 25%. Достоверное снижение риска нефатального инсульта (хотя он не был первичной конечной точкой) было отмечено также у пожилых пациентов в исследовании SCOPE, в котором кандесартан вызвал несколько более значительное снижение АД, чем плацебо и обычная терапия [307]. В исследовании MOSES [333] примерно у 1 500 больных артериальной гипертензией, перенесших нарушения мозгового кровообращения, сравнивали результаты лечения, которое начинали с эпросартана или антагониста кальция нитрендипина. В среднем за 2,5 г. АД снизилось в двух группах в сходной степени. Частота сердеч-

но-сосудистых исходов была значительно ниже в группе эпросартана, однако снижение частоты инсульта выявили только при анализе повторных нарушений мозгового кровообращения. В исследовании JIKY HEART [334] более чем у 3 000 японцев с артериальной гипертензией высокого риска (ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет или множественные факторы риска) применение валсартана привело к снижению АД со 139/81 до 132/78 мм рт. ст. В течение 3 лет выявили значительное снижение риска развития инсульта (на 40%) по сравнению с группой больных, у которых были достигнуты несколько более высокие значения АД при применении других антигипертензивных препаратов (исключая антагонисты ангиотензиновых рецепторов). И, наконец, в исследовании VALUE [335] были рандомизированы более 15 000 больных артериальной гипертензией высокого риска, которым назначали валсартан или амлодипин. В течение 5 лет у больных группы амлодипина АД снизилось в несколько большей степени, чем в группе валсартана. Частота сердечных исходов и смерти (первичная конечная точка) достоверно не отличалась между двумя группами, однако при применении амлодипина отмечено значительное снижение риска инфаркта миокарда и слабое снижение частоты инсульта. С другой стороны, валсартан имел некоторое преимущество по эффективности в профилактике сердечной недостаточности. Объединенные данные продемонстрировали более высокую эффективность антагонистов ангиотензиновых рецепторов в профилактике сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом, хотя число наблюдений было небольшим [296].

Недавно была высказана гипотеза о том, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов уступают другим антигипертензивным препаратам по эффективности в профилактике инфаркта миокарда [336]. Однако она не была подтверждена при мета-анализе различных исследований, который продемонстрировал сходное снижение риска инфаркта миокарда при применении этих препаратов [337, 338]. Эффективность антагонистов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ (т.е. двух классов препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы) в профилактике исходов прямо не сравнивалась. В настоящее время продолжается крупное исследование ONTARGET, в котором у пациентов с артериальной гипертензией и нормальным АД, относящихся к группе высокого риска, сравниваются рамиприл и телмисартан [339]. В сравнительных рандомизированных исследованиях у больных сердечной недостаточностью и пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда разницы в частоте инсульта, основных коронарных исходов и сердечной недостаточности при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензивных рецеп-

торов не выявили [340-342]. При мета-регрессионном анализе BPLTT недавно было показано, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов по профилактической эффективности, опосредованной гипотензивным действием, сопоставимы с ингибиторами АПФ, хотя последние могут давать несколько более выраженный эффект, независимый от изменений АД [329].

4.4.5. Исследования бета-блокаторов

Польза бета-блокаторов по сравнению с другими антигипертензивными средствами была недавно подвергнута сомнению на основании результатов двух крупных рандомизированных исследований LIFE [332] и ASCOT [330], которые продемонстрировали преимущества, соответственно, антагониста ангиотензиновых рецепторов и антагониста кальция перед бета-блокатором по эффективности в профилактике инсульта (LIFE) или инсульта и смертности (ASCOT). Эти два крупных исследования оказали существенное влияние на результаты недавно выполненного мета-анализа [343], авторы которого пришли к заключению о том, что терапия, начатая с бета-блокатора, менее эффективна в профилактике инсульта, но не инфаркта миокарда или смерти. На основании сходного мета-анализа NICE в Великобритании было рекомендовано применять бета-блокаторы для лечения артериальной гипертензии только в качестве препаратов четвертой линии [344]. К этим выводам следует отнестись серьезно, однако интерпретировать их необходимо критически. Дизайн исследований LIFE и ASCOT предполагал возможность ранней комбинированной терапии, поэтому подавляющее большинство больных, рандомизированных в группу бета-блокатора, фактически получали комбинацию бета-блокатора и тиазидного диуретика. Сходная комбинация часто использовалась в группе хлорталидона в исследовании ALLHAT [322], которое не подтвердило более низкую ее эффективность в профилактике инсульта. В исследовании INVEST [331] лечение бета-блокатором, к которому в большинстве случаев добавляли тиазидный диуретик, привело к сопоставимому снижению риска любых и определенных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с группой пациентов, которым назначали верапамил, а при необходимости присоединяли трандолаприл. И, наконец, недавно выполненный мета-анализ показал, что по сравнению с плацебо терапия бета-блокаторами значительно снижает риск развития инсульта [297]. Это свидетельствует о том, что меньшая эффективность бета-блокатора/тиазидного диуретика в исследовании ASCOT, по крайней мере, частично объясняется менее значительным снижением АД [330] (особенно центрального [166]) в этой группе.

Комбинированная терапия бета-блокатором и тиазидным диуретиком сопровождается метаболическими на-

рушениями и развитием сахарного диабета (раздел 4.5.5) и может быть противопоказанной больным, склонным к его развитию. В любом случае, результаты мета-анализов клинических исследований бета-блокаторов [297,343] иллюстрируют сложности, которые возникают при изучении возможных благоприятных или неблагоприятных эффектов антигипертензивных препаратов у пациентов, получающих комбинированную терапию.

4.4.6. Заключение

Результаты сравнительных рандомизированных исследований показали, что при сопоставимом снижении АД разница в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных, получающих антигипертензивные препараты разных классов, невелика. Это свидетельствует о том, что польза лечения в значительной степени определяется снижением АД как таковым. В некоторых исследованиях степень снижения АД отличалась в группах сравнения, что послужило основанием для проведения мета-регрессионного анализа, который позволяет учесть разницу достигнутого АД.

Несмотря на некоторые ограничения подобного подхода, полученные данные [292,328,329] подтвердили важность снижения АД для профилактики неблагоприятных исходов, за исключением сердечной недостаточности: при снижении систолического АД на 10 мм рт. ст. независимо от выбранной терапии отмечалось значительное снижение риска развития как инсульта, так и коронарных осложнений [328,329]. Результаты мета-регрессионных анализов также показали, что некоторые антигипертензивные препараты могут оказывать благоприятное влияние на риск определенных исходов независимо от снижения АД (т.е. разница в частоте осложнений отмечалась при сопоставимых значениях АД). Этот эффект определенно меньше (5-10%) основного профилактического эффекта, опосредованного снижением АД. С другой стороны, результаты отдельных исследований и их мета-анализов [292,296] показали, что антагонисты кальция уступают диуретикам/бета-блокаторам, ингибиторам АПФ и антагонистам ангиотензиновых рецепторов по эффективности в профилактике развития сердечной недостаточности (независимо от возможной разницы гипотензивного действия). Высказывалось мнение о том, что диагностировать сердечную недостаточность трудно, а при лечении антагонистами кальция возникают дополнительные сложности, связанные с появлением отеков на фоне вазодилатации. Кроме того, диуретики, возможно, не предупреждают развитие сердечной недостаточности, а просто маскируют ее симптомы [3,345,346]. В связи с этим, в некоторых последних исследованиях, таких как VALUE [335], в качестве конечной точки анализировали только случаи госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Полученные данные убедительно под-

твердили ограниченную эффективность антагонистов кальция в профилактике этого состояния по сравнению с антагонистом ангиотензиновых рецепторов. Можно предположить, что для профилактики сердечной недостаточности большое значение имеют гуморальные эффекты, которые существенно отличаются у препаратов разных классов. Однако даже в этом случае сам факт снижения АД играет ключевую роль, так как в исследовании ACTION у больных ИБС, страдавших артериальной гипертензией, снижение АД на 14,6/7,6 мм рт. ст. при применении нифедипина пролонгированное действие сопровождалось снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 38% по сравнению с плацебо [304].

4.5. Рандомизированные исследования с промежуточными конечными точками

Возможные различия в благоприятных эффектах антигипертензивных препаратов разных классов следует изучать не только в отношении основных сердечно-сосудистых исходов. Бессимптомное поражение органов-мишеней наблюдается на более раннем этапе сердечно-сосудистого континуума и может оказаться более чувствительным к действию определенных антигипертензивных средств [274]. В связи с этим ниже обсуждаются результаты исследований, в которых конечными точками служило бессимптомное поражение органов-мишеней.

4.5.1. Сердце

Во многих исследованиях изучали влияние различных антигипертензивных препаратов на гипертрофию левого желудочка, ассоциирующуюся с артериальной гипертензией. В большинстве случаев ее оценивали с помощью эхокардиографии, хотя только в некоторых исследованиях использовались достаточно надежные критерии. У пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка невозможно применение плацебо. Необходимыми условиями сравнительных исследований являются следующие: 1) участие достаточно большого числа пациентов, позволяющее выявить относительно небольшую разницу между группами; 2) длительность лечения должна составлять, по крайней мере, 9-12 мес.; 3) снижение АД должно быть сопоставимым в группах сравнения; 4) необходимо принять меры, чтобы избежать регрессии к среднему и систематической ошибки при интерпретации эхокардиограмм, если они не анализируются в слепой последовательности [347,348]. Учитывая ограничения многих исследований, мета-анализ не позволяет однозначно судить о преимуществах препаратов определенных классов [349].

Более надежная информация была получена в ряде крупных исследований, имевших адекватный дизайн.

Три из них [350-352] показали сопоставимый регресс гипертрофии при лечении ингибиторами АПФ (лизиноприлом, эналаприлом и фозиноприлом, соответственно) и антагонистами кальция (амлодипином, нифедипином и амлодипином, соответственно). В одном исследовании [347] масса левого желудочка уменьшилась в равной степени при лечении антагонистом ангиотензиновых рецепторов кандесартаном и ингибитором АПФ эналаприлом, а в другом исследовании [353] были получены сходные результаты при лечении антагонистом кальция лацидипином и бета-блокатором атенололом. В нескольких исследованиях [354-356] наблюдалось более выраженное уменьшение массы миокарда при лечении несколькими антагонистами ангиотензиновых рецепторов (валсартаном, ирбесартаном, лозартаном) по сравнению с бета-блокатором (во всех случаях атенолол). В исследовании LIFE у 960 больных лозартан превосходил атенолол по степени регресса гипертрофии левого желудочка [357]. В двух крупных исследованиях сравнивали фиксированную комбинацию ингибитора АПФ и диуретика (периндоприла/индапамида) с бета-блокатором атенололом или ингибитором АПФ эналаприлом, однако более значительное снижение массы миокарда на фоне комбинированной терапии ассоциировалось с более выраженным снижением АД [358,359] и коррелировало с более значительным уменьшением центрального АД [360]. Дополнительная информация была получена в двух исследованиях, в которых массу миокарда измеряли с помощью магнитно-резонансной томографии. В достаточно крупном исследовании [361] блокатор альдостероновых рецепторов эплеренон и ингибитор АПФ эналаприл характеризовались сходной эффективностью, а их комбинация давала более выраженный эффект, чем оба препарата по отдельности (однако на фоне более значительного снижения АД). В меньшем по объему исследовании при сравнении антагониста ангиотензиновых рецепторов телмисартана с бета-блокатором карведилолом, обладающим альфа-блокирующими свойствами, первый давал более выраженный эффект при сходном снижении среднесуточного АД [362].

В целом, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что снижение АД, независимо от препарата конкретного класса или схемы комбинированной терапии, сопровождается регрессом гипертрофии левого желудочка. Продемонстрирована сопоставимая эффективность ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, антагонистов кальция и, возможно, антагонистов альдостерона, в то время как антагонисты рецепторов ангиотензина превосходили бета-блокаторы. В исследовании [363] установлена эффективность диуретика индапамида, который имел преимущества перед ингибитором АПФ эналаприлом. Однако эта работа оказалась единственным

исследованием, в котором ингибитор АПФ не вызывал уменьшения массы левого желудочка, что не позволяет судить о сравнительной эффективности диуретиков и ингибиторов АПФ.

В двух длительных исследованиях [353,357] недавно было показано, что регресс гипертрофии левого желудочка является стойким, но достигает максимума через 2-3 г. В крупном исследовании LIFE было установлено, что снижение массы миокарда под влиянием антигипертензивной терапии сопровождается снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности [57], что подтверждает результаты других длительных наблюдений [61,364,365].

Благодаря появлению неинвазивных методов оценки фиброза миокарда повысился интерес к изучению фиброзного компонента гипертрофии левого желудочка. При ретроспективном анализе двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучался регресс гипертрофии левого желудочка [347,356], было показано, что лозартан по влиянию на экзогенность миокарда (показатель фиброза) значительно превосходит атенолол [217,219,366], а кандесартан по эффективности сопоставим с ингибитором АПФ эналаприлом [367]. При изучении биохимических показателей фиброза (пропептид или проколлагены I и III типов) было отмечено уменьшение содержания коллагена при лечении лозартаном, но не атенололом [219], хотя этот результат не был подтвержден в другом исследовании [368]. В двух сравнительных исследованиях уровни натрийуретических пептидов снизились при лечении лозартаном и увеличились при применении атенолола [356,369], что указывало на противоположное влияние двух препаратов на податливость левого желудочка.

Подтверждением разницы эффектов антигипертензивных препаратов на гипертрофию левого желудочка могут также служить электрокардиографические исследования. В исследовании LIFE лозартан достоверно превосходил атенолол по влиянию на ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка [370]. Сходный результат был получен при анализе результатов эхокардиографии в том же исследовании [357]. Уменьшение ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка ассоциировалось с достоверным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [195]. В двух небольших исследованиях другой антагонист ангиотензиновых рецепторов ирбесартан по эффективности превосходил атенолол [371], а эналаприл имел преимущества перед антагонистом кальция нисольдипином [372].

Значительно меньше исследованы сравнительные эффекты разных антигипертензивных препаратов на диастолические нарушения, которые часто встречаются

у больных артериальной гипертензией и обычно (но не всегда) сочетаются с гипертрофией левого желудочка [210]. В двух исследованиях было выявлено большее уменьшение массы левого желудочка при лечении антагонистами ангиотензиновых рецепторов (лозартаном, ирбесартаном) по сравнению с атенололом, однако в обоих случаях не отмечено существенной разницы в ЭхоКГ-показателях диастолической функции между двумя группами [356,373]. Следует отметить, что диастолическая дисфункция не служила критерием включения в эти исследования. В настоящее время проводятся крупные исследования, в которых первичной конечной точкой является диастолическая дисфункция левого желудочка.

В последние годы внимание исследователей было привлечено к дилатации левого предсердия, которая коррелирует с гипертрофией левого желудочка [374] и является фактором риска сердечно-сосудистых исходов [375]. Накапливаются также данные о том, что антигипертензивные препараты могут оказывать разное влияние на риск развития фибрилляции предсердий [376]. В двух крупных исследованиях [377,378] было показано, что лечение антагонистами ангиотензиновых рецепторов лозартаном и валсартаном сопровождалось снижением частоты впервые выявленной фибрилляции предсердий по сравнению с терапией бета-блокатором атенололом и антагонистом кальция амлодипином. Снижение частоты фибрилляции предсердий было также отмечено в трех исследованиях у больных с сердечной недостаточностью, в которых сравнивали эналаприл [379] или антагонисты ангиотензиновых рецепторов кандесартан [380] и валсартан [381] с плацебо. В исследовании LIFE снижение частоты фибрилляции предсердий коррелировало с регрессом гипертрофии левого желудочка [382]. В небольших по объему исследованиях изучалось влияние антагонистов ангиотензиновых рецепторов на частоту рецидивов фибрилляции предсердий. Эти исследования продемонстрировали благоприятные эффекты ирбесартана по сравнению с плацебо [383] и лозартана по сравнению с амлодипином [384]; препараты в обоих случаях добавляли к амиодарону. Таким образом, эффективность антагонистов ангиотензиновых рецепторов убедительно доказана по отношению к профилактике первых пароксизмов фибрилляции предсердий и менее убедительно – к профилактике повторных приступов (по сравнению с бета-блокаторами, антагонистами кальция или плацебо). Антагонисты ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы АПФ прямо не сравнивались. Дополнительная информация может быть получена в продолжающихся специальных исследованиях.

4.5.2. Стенка артерий и атеросклероз

Мета-анализ рандомизированных исследований, в

которых конечной точкой была толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [386], представляет трудную задачу, учитывая значительные различия между исследованиями. Некоторые из них не обладали статистической силой, необходимой для выявления небольших различий, в других отсутствовал внутренний контроль, который позволяет избежать системной ошибки при интерпретации данных и регрессии к среднему. И, наконец, исследования, в которых изучали состояние общей сонной артерии (показатель гипертрофии стенки сосудов), трудно объединять с исследованиями, в которых использовали комбинированную конечную точку, отражающую также состояние бифуркации и/или внутренней сонной артерии (более надежный показатель атеросклероза).

При изучении толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в трех плацебоконтролируемых исследованиях не удалось подтвердить преимущества ингибиторов АПФ [387,388] или бета-блокатора [389]. В сравнительных исследованиях ингибитор АПФ не отличался от тиазидного диуретика [390], тогда как антагонисты кальция превосходили тиазиды [391], бета-блокатор [220,221] и ингибитор АПФ [392]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антагонисты кальция оказывают более выраженное влияние на утолщение (предположительно гипертрофию) стенки сонных артерий, связанное с артериальной гипертензией, чем другие антигипертензивные средства.

При оценке толщины комплекса интима-медиа бифуркации и/или внутренней сонной артерии (более информативный показатель атеросклероза) в плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность антагониста кальция [393], ингибитора АПФ [394] и бета-блокатора [389], что, возможно, отражает антиатеросклеротический эффект снижения АД. При сравнении различных схем антигипертензивной терапии, обеспечивавших сопоставимое снижение АД, установлена более высокая эффективность антагонистов кальция по сравнению с гидрохлортиазидом [395], хлорталидоном [222] и ателололом [220,221]. В последнем исследовании была также показана более высокая эффективность ингибитора АПФ по сравнению с тиазидным диуретиком [390]. В исследовании ELSA [220,221] было также обнаружено, что замедленное утолщение стенки сонных артерий при лечении лацидипином по сравнению с ателололом сопровождается меньшим увеличением и более значительным снижением числа бляшек. Однако при изучении состава стенки сонной артерии по ее эхогенности [396] не было выявлено разницы между лацидипином и ателололом [397]. В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что снижение АД позволяет задержать прогрессирование каротидного атеросклероза. При этом

антагонисты кальция по эффективности превосходят диуретики и бета-блокаторы, а ингибиторы АПФ более эффективны, чем диуретики.

Хотя скорость пульсовой волны признана информативным методом оценки растяжимости стенок крупных артерий, однако влияние антигипертензивной терапии как таковой и различных антигипертензивных препаратов на этот параметр практически не изучено. Многие исследования были небольшими и нерандомизированными, поэтому трудно судить о том, были ли изменения скорости пульсовой волны (т.е. жесткости) следствием снижения АД, особых свойств использованных препаратов или регрессии к средней.

Результаты ряда небольших плацебоконтролируемых и сравнительно непродолжительных (несколько недель) исследований свидетельствуют о том, что некоторые антигипертензивные агенты на самом деле снижают скорость пульсовой волны [398], однако ее снижение могло быть также следствием гипотензивного действия препаратов. В пользу этого вывода говорят результаты исследования, в котором сравнивали эффективность более и менее агрессивной антигипертензивной терапии. Значительное снижение скорости пульсовой волны выявили только у пациентов, получавших более интенсивное лечение [399]. Вопрос о том, отличаются ли препараты разных классов по этому эффекту, остается открытым. Результаты 4-х сравнительных исследований оказались противоречивыми [400-403], что, возможно, отражает недостаточную статистическую силу каждого из них.

4.5.3. Головной мозг и когнитивная функция

В некоторых рандомизированных исследованиях в качестве конечных точек изучали поражение головного мозга и когнитивную дисфункцию [404]. В рамках исследования PROGRESS оценивали влияние снижения АД на прогрессирование поражения белого вещества головного мозга (с помощью МРТ). Общий объем новых очаговых изменений значительно снизился в группе больных, у которых лечение периндоприлом и индапамидом привело к снижению АД на 11/4 мм рт. ст. по сравнению с плацебо [405].

Недавно был выполнен мета-анализ исследований, в которых изучалось влияние антигипертензивной терапии на когнитивную функцию [406]. В трех исследованиях у 13 143 больных ее оценивали с помощью шкалы Mini Mental State Evaluation [283,407,408]. Авторы выявили небольшое, но значительное улучшение когнитивной функции при разнице АД по сравнению с группой плацебо в 4,8/2,6 мм рт. ст. В 5-ти исследованиях у 717 больных снижение АД в среднем на 3,2/1,5 мм рт. ст. по сравнению с плацебо сопровождалось улучшением результата теста на логическую память [409-413]. С другой стороны, в 4-х рандомизированных ис-

следованиях у 2 396 пациентов снижение АД в среднем на 17,1/7,0 мм рт. ст. ассоциировалось с небольшим, но достоверным ухудшением теста на образное восприятие и логическое мышление. Таким образом, создается впечатление, что лечение артериальной гипертензии приводит к улучшению результатов скрининговых тестов на деменцию и память, что дополнительно подтверждает благоприятное влияние антигипертензивной терапии на цереброваскулярную заболеваемость. Однако результаты других тестов не улучшились при снижении АД. Можно предположить, что антигипертензивная терапия по-разному влияет на различные когнитивные функции. Следует отметить, что в исследованиях, которые не подтвердили благоприятный эффект лечения на обучение, отмечалось значительно более выраженное снижение АД, что не позволяет исключить J-образный эффект [406].

Наконец, во многих исследованиях сравнивали эффекты активных антигипертензивных эффектов и плацебо, в то время как число сравнительных исследований было небольшим. Следовательно, более выраженное влияние того или иного класса антигипертензивных средств на когнитивную функцию убедительно не доказано. Однако необходимо отметить, что в единственном плацебоконтролируемом исследовании, в котором наблюдалось значительное снижение частоты развития деменции, применялся антагонист кальция нитрендипин [275,407].

4.5.4. Функция и поражение почек

В многочисленных рандомизированных исследованиях изучались эффекты антигипертензивной терапии на различные показатели функции почек (микроальбуминурию и протеинурию, скорость клубочковой фильтрации и частоту терминальной болезни почек) при различных состояниях – в том числе сахарном диабете, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии или эссенциальной гипертензии. Учитывая неоднородность перечисленных состояний, конечных точек, а также разницу в размерах выборок и статистической силе исследований, возможность объединения их результатов вызывает сомнения [415-417]. Более адекватным представляется критический обзор имеющихся данных [418,419].

Основной вопрос заключается в том, позволяет ли более выраженное снижение АД (до 130/80 мм рт. ст., а не 140/90 мм рт. ст.) лучше сохранить функцию почек у больных с нефропатией. Хотя более низкие целевые значения АД рекомендуются во всех руководствах [3,30,420], необходимо признать, что этот вопрос недостаточно изучен в рандомизированных клинических исследованиях. Доказательством, в основном, служат результаты исследования MDRD [421], которое продемонстрировало значительное уменьшение частоты

развития терминальной болезни почек у больных, страдавших, в основном, недиабетической нефропатией, при снижении среднего АД до менее 92 мм рт. ст. (т.е. ниже 120/80 мм рт. ст.) против 107 мм рт. ст. в группе сравнения (т.е. ниже 140/90 мм рт. ст.). Однако в других исследованиях у больных недиабетической или диабетической нефропатией [318,422] снижение АД до более низких целевых значений не позволило добиться более выраженного нефропротективного эффекта. В одном исследовании у больных сахарным диабетом и нормотонией снижение АД до менее 120/80 мм рт. ст. под действием валсартана не привело к более значительному улучшению клиренса креатинина по сравнению с таковым при менее интенсивной антигипертензивной терапии (АД несколько выше 120/80 мм рт. ст.). Тем не менее, агрессивная терапия оказывала благоприятное влияние на экскрецию белка с мочой [423]. В другом исследовании у больных недиабетической нефропатией более значительное снижение АД при присоединении антагониста кальция к ингибитору АПФ [424] не привело к дополнительному снижению частоты терминальной болезни почек и протеинурии. Тем не менее, положительные результаты MDRD подтверждаются данными, полученными в исследовании IDNT [425] и 11-ти исследованиях у больных недиабетической нефропатией, показавшими возможную пользу снижения систолического АД, по крайней мере, до 120 мм рт. ст. [426]. Наконец, споры по поводу целевых значений АД, необходимых для сохранения функции почек у больных сахарным диабетом, могут быть неоправданными, учитывая доказанную пользу более интенсивной антигипертензивной терапии у таких пациентов (целевое АД менее 130/80 мм рт. ст.) в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений [311,422,427-429].

В большом числе рандомизированных исследований изучались нефропротективные свойства антигипертензивных препаратов, в основном ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов. В нескольких плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы АПФ или комбинация низкой дозы ингибитора АПФ с диуретиком задерживают развитие терминальной болезни почек и повышение уровня креатинина в сыворотке и уменьшают или предупреждают микроальбуминурию или протеинурию у больных с диабетической и недиабетической нефропатиями [308,309,428,430-435]. Продemonстрирован антипротеинурический эффект спиронолактона по сравнению с плацебо [436]. Во всех других плацебоконтролируемых исследованиях (за исключением одного [430]) нефропротективные эффекты препаратов ассоциировались с несколько более выраженным снижением АД, которое могло, по крайней мере частично, объяснять улучшение функции почек. В исследовании SYST-EUR лече-

ние антагонистом кальция нитрендипином также оказывало нефропротективное действие по сравнению с плацебо [437].

Результаты сравнительных исследований различных схем антигипертензивной терапии оказались менее однозначными. В двух исследованиях (в одно включали больных с диабетической протеинурией [309], в другое – с недиабетической нефропатией [317]) было продемонстрировано преимущество антагониста ангиотензиновых рецепторов или ингибитора АПФ перед антагонистом кальция в профилактике развития терминальной болезни почек или удвоения уровня креатинина в сыворотке. Тем не менее, при ретроспективном анализе результатов исследования ALLHAT у больных артериальной гипертензией и сниженной функцией почек (сведения о наличии протеинурии отсутствовали) частота этих конечных точек оказалась сходной при лечении диуретиком, антагонистом кальция или ингибитором АПФ [439]. Результаты исследований, в которых изучалась скорость клубочковой фильтрации, также были неоднозначными: только в одном исследовании степень ее снижения при лечении ингибитором АПФ была меньше, чем при применении бета-блокатора или антагониста кальция [317,318]; другие исследования не позволили выявить разницу между ингибиторами АПФ и антагонистом кальция [319,422], бета-блокатором [316], антагонистом ангиотензиновых рецепторов [439], антагонистом кальция/диуретиком [438]. В одном исследовании продемонстрированы сходные эффекты антагониста кальция и диуретика [322].

Более четкие результаты были получены при изучении влияния различных антигипертензивных средств на микроальбуминурию и протеинурию. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов снижали экскрецию белка с мочой более эффективно, чем бета-блокатор [440], антагонист кальция [441] или тиазидный диуретик [443]. Антагонист альдостерона и ингибитор АПФ по эффективности превосходили антагонисты кальция [432,443]. Тем не менее, в трех исследованиях ингибиторы АПФ по антипротеинурическому действию были сопоставимы с антагонистами кальция [319,422,444], а в одном исследовании не отличались от диуретика [445].

Представляют интерес несколько исследований, в которых изучалась комбинированная терапия антагонистом ангиотензиновых рецепторов и ингибитором АПФ (по сравнению с монотерапией). В исследовании COOPERATE было отмечено замедление прогрессирования недиабетической нефропатии на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, несмотря на отсутствие разницы АД между группами [446]. Однако в других исследованиях более выраженный антипротеинурический эффект комбинированной терапии ассоциировался с более значительным сниже-

нием АД [447,448]. Если титрование дозы ингибитора АПФ обеспечивало сопоставимое с комбинированной терапией снижение АД, то антипротеинурический эффект двух схем терапии не различался [449]. При мета-анализе клинических исследований [450] было подтверждено более выраженное антипротеинурическое действие комбинированной терапии, которое сочеталось с более значительным снижением АД. С другой стороны, два небольших исследования свидетельствуют о том, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов в очень больших дозах могут давать более значительный антипротеинурический эффект по сравнению со стандартными дозами, несмотря на отсутствие дополнительного снижения АД [451,452]. Полученные данные необходимо подтвердить в более крупных исследованиях.

4.5.5. Развитие сахарного диабета

Сахарный диабет и артериальная гипертензия часто сочетаются друг с другом [453]. Подобное сочетание приводит к тяжелым последствиям [454]. Некоторые антигипертензивные средства оказывают нежелательное влияние на метаболизм, поэтому в ряде клинических исследований изучалась (часто ретроспективно) частота развития сахарного диабета [455]. Практически во всех исследованиях у больных, получавших диуретики и/или бета-блокаторы, она была выше, чем при лечении ингибиторами АПФ [313,322,327,456], антагонистами ангиотензиновых рецепторов [307,332,457] или антагонистами кальция [315,321,322,331]. Недавно было показано, что терапия антагонистами ангиотензиновых рецепторов [335] и ингибиторами АПФ [322] ассоциируется с меньшей частотой развития сахарного диабета, чем лечение антагонистами кальция. Остается неясным, обладают ли блокаторы ренин-ангиотензиновой системы истинным антидиабетогенным эффектом или просто лишены диабетогенной активности, характерной для бета-блокаторов и диуретиков и – в меньшей степени – для антагонистов кальция [455,458]. В единственном плацебоконтролируемом исследовании, в котором оценивалась частота развития сахарного диабета (SHEP), она была выше у больных, получавших активную терапию (диуретиком и часто бета-блокатором) [459]. Сходные данные были получены в исследовании MRC у пожилых людей [288]. По данным мета-анализа [460], сахарный диабет в группе плацебо развивался реже, чем при лечении диуретиком или бета-блокатором. В других плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска или с сердечной недостаточностью также было продемонстрировано снижение частоты развития сахарного диабета при лечении ингибиторами АПФ [306,461,462] или антагонистами ангиотензиновых ре-

цепторов [463] по сравнению с плацебо, однако во всех этих исследованиях плацебо (а также активный препарат) присоединяли к многокомпонентной терапии различными препаратами, среди которых преобладали диуретики и бета-блокаторы. То же самое затрудняет интерпретацию отрицательного результата исследования DREAM [464], в котором терапия рамиприлом у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе не привела к снижению частоты развития сахарного диабета по сравнению с плацебо. Почти половина больных в этом исследовании страдала артериальной гипертонией, а одна треть – дислипидемией. Многие из них получали различные антигипертензивные средства и гиполипидемические препараты. При мета-анализе 22-х исследований, включавших более 160 000 больных [460], было показано, что ассоциация между антигипертензивной терапией и развитием сахарного диабета самая низкая при лечении антагонистами ангиотензиновых рецепторов и ингибиторами АПФ. За ними следовали антагонисты кальция, бета-блокаторы и диуретики.

Высказано предположение, что лекарственный сахарный диабет по прогнозу отличается от «спонтанного». Так, в контролируемых исследованиях развитие сахарного диабета не сопровождалось увеличением риска сердечно-сосудистых исходов по сравнению с пациентами, у которых диабет отсутствовал [322]. Однако известно, что сердечно-сосудистые осложнения развиваются более чем через 10 лет после установления диагноза сахарного диабета; указанный срок пре-

вышает возможную длительность контролируемых рандомизированных исследований [465]. Более длительные (16-30 лет) наблюдения продемонстрировали значительное увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных, у которых развивался сахарный диабет при лечении антигипертензивными средствами (преимущественно диуретиками и/или бета-блокаторами) [466-470]. Заметным исключением являются результаты 14-летнего исследования SHEP [459]. У пациентов с вновь развившимся сахарным диабетом (на фоне приема хлорталидона $\pm$ атенолола) не было отмечено увеличения смертности. Ограничение указанных длительных исследований заключается в том, что в них не оценивали микрососудистые осложнения, которые тесно связаны с гипергликемией. Кроме того, они были неконтролируемыми, что не позволяло исключить роль дополнительных факторов. В связи с этим сегодня нельзя подтвердить или опровергнуть гипотезу о том, что лекарственные и «спонтанный» сахарный диабет отличаются по прогнозу. При отсутствии убедительных данных увеличение частоты сахарного диабета при лечении некоторыми антигипертензивными препаратами вызывает определенные опасения, которые нельзя игнорировать.

(окончание в следующем номере)

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