



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

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

РЕКОМЕНДАЦИИ 2007 ГОДА ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрава



При поддержке
Всероссийского научного
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2008; том 4, №1-2: приложение

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

Научный редактор

Аничков Д.А.

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Голиков А.П. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

Подзолков В.И. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Савенков М.П. (Москва)

Сулимов В.А. (Москва)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Шостак Н.А. (Москва)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10.

Тел. (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издатель:

ООО "Столичная Издательская Компания".

107076, Москва, Стромынка, 19-2.

Тел: (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru, prepress@sticom.ru. URL: www.rpcardio.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

109202, Москва, 1-я Фрезерная, дом 2/1, строение 1.

© РФК, 2005-2008. © ООО "Столичная Издательская Компания", 2008

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" допускается только с письменного разрешения Издателя ООО "Столичная Издательская Компания".

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339)

Тираж: 5000. Периодичность: 5 раз в год.

Подписной индекс Роспечати:

20168 - для индивидуальных подписчиков,

20169 - для предприятий и учреждений

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации (<http://vak.ed.gov.ru>) от 30.11.2006 утвержден новый (вступивший в действие с 1 января 2007, редакция от июля 2007).
Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.
Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» включен в указанный Перечень.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339)

Тираж: 5000. Периодичность: 5 раз в год.

Подписной индекс Роспечати: 20168 - для индивидуальных подписчиков, 20169 - для предприятий и учреждений

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

Оглавление

1. Введение и цели	3
2. Определение и классификация гипертензии	3
2.1. Систолическое в сравнении с диастолическим и пульсовым АД	3
2.2. Классификация гипертензии	4
2.3. Общий сердечно-сосудистый риск (рамка 1)	4
2.3.1. Концепция	4
2.3.2. Оценка	5
2.3.3. Ограничения	8
3. Диагностическое обследование	9
3.1. Измерение АД	9
3.1.1. Офисное АД (рамка 2)	10
3.1.2. Амбулаторное мониторирование АД (рамка 3)	10
3.1.3. Домашнее АД (рамка 3)	11
3.1.4. Изолированная офисная гипертензия или "гипертензия белого халата"	12
3.1.5. Изолированная амбулаторная или маскированная гипертензия	12
3.1.6. АД во время нагрузки и лабораторного стресса	13
3.1.7. Центральное АД	14
3.2. Семейный и медицинский анамнез (рамка 4)	14
3.3. Физикальное обследование (рамка 5)	14
3.4. Лабораторные исследования (рамка 6)	15
3.5. Генетический анализ	16
3.6. Выявление признаков повреждения органов-мишеней (рамка 7)	16
3.6.1. Сердце	17
3.6.2. Сосуды	18
3.6.3. Почки	19
3.6.4. Исследование глазного дна	20
3.6.5. Головной мозг	20
4. Необходимость лечения артериальной гипертензии	20
4.1. Введение	20
4.2. Платебоконтролируемые исследования	21
4.3. Сравнение более и менее агрессивной антигипертензивной терапии	22
4.4. Сравнение препаратов разных классов в исследованиях с твердыми конечными точками	22
4.4.1. Антагонисты кальция по сравнению с тиазидными диуретиками и бета-блокаторами	22
4.4.2. Ингибиторы АПФ по сравнению с тиазидными диуретиками и бета-блокаторами	23
4.4.3. Ингибиторы АПФ по сравнению с антагонистами кальция	23
4.4.4. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов по сравнению с другими препаратами	23
4.4.5. Исследования бета-блокаторов	24
4.4.6. Заключение	24
4.5. Рандомизированные исследования с промежуточными конечными точками	25
4.5.1. Сердце	25
4.5.2. Стенка артерий и атеросклероз	27
4.5.3. Головной мозг и когнитивная функция	28
4.5.4. Функция и поражение почек	28
4.5.5. Развитие сахарного диабета	30
5. Подходы к лечению артериальной гипертензии	30
5.1. Когда начинать антигипертензивную терапию	30
5.2. Цели лечения (рамка 8)	32
5.2.1. Целевое АД в общей популяции больных артериальной гипертензией	32
5.2.2. Целевые значения АД у больных сахарным диабетом и пациентов очень высокого и высокого риска	33
5.2.3. Целевые значения домашнего и амбулаторного АД	34
5.2.4. Заключение	34
5.3. Эффективность затрат на антигипертензивную терапию	34
6. Стратегии лечения	35
6.1. Модификация образа жизни (рамка 9)	35
6.1.1. Прекращение курения	35
6.1.2. Умеренное употребление алкоголя	36
6.1.3. Ограничение потребления соли	36
6.1.4. Другие изменения диеты	36
6.1.5. Снижение массы тела	37
6.1.6. Физические нагрузки	37
6.2. Фармакотерапия (рамки 10 и 11)	37
6.2.1. Выбор антигипертензивного препарата	37
6.2.2. Монотерапия (рамка 12)	41
6.2.3. Комбинированная терапия (рамка 12)	41
7. Подходы к лечению в особых ситуациях	43
7.1. Пожилые (рамка 13)	43
7.2. Сахарный диабет (рамки 14 и 15)	45
7.3. Цереброваскулярная болезнь (рамка 16)	46
7.3.1. Инсульт и транзиторные ишемические атаки	46
7.3.2. Когнитивная дисфункция и деменция	47
7.4. Коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность (рамка 17)	48
7.5. Фибрилляция предсердий	49
7.6. Недиабетическая нефропатия (рамка 15)	49
7.7. Артериальная гипертензия у женщин (рамка 18)	49
7.7.1. Пероральные контрацептивы	50
7.7.2. Гормонозаместительная терапия	51
7.7.3. Артериальная гипертензия у беременных	51
7.8. Метаболический синдром (рамка 19)	53
7.9. Резистентная гипертензия (рамка 20)	55
7.10. Неотложные ситуации	56
7.11. Злокачественная гипертензия	56
8. Лечение сопутствующих факторов риска (рамка 21)	57
8.1. Гиполипидемические средства	57
8.2. Антитромбоцитарная терапия	58
8.3. Контроль гликемии	59
9. Скрининг и лечение вторичной гипертензии	59
9.1. Заболевания паренхимы почек	59
9.2. Реноваскулярная гипертензия	59
9.3. Феохромоцитома	60
9.4. Первичный альдостеронизм	61
9.5. Синдром Кушинга	62
9.6. Обструктивное апноэ во сне	62
9.7. Коарктация аорты	62
9.8. Лекарственная гипертензия	62
10. Наблюдение (рамка 22)	62
11. Внедрение рекомендаций (рамка 23)	63

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 (АГ), 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 АГ 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 АГ; 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 может 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 кри-

тическую 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 артериальное давление (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 АГ не были включены систолическое АД и изолированная систолическая АГ [8,9]. В рандомизированные клинические исследования больных также практически всегда 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 АГ [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, АГ 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 АГ, 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 границами 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 АГ 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 АГ. Однако пульсовое АД может быть использовано для идентификации пожилых пациентов с систолической АГ, 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 «АГ» 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 АГ, 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 АГ следует классифицировать (степени 1, 2 и 3) на основании критериев диагностики систоло-диастолической АГ (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 лечения 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 АГ (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 АГ 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 АГ 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

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
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90

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

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

Рамка 1. Общий сердечно-сосудистый риск

- У больных АГ часто наблюдаются метаболические факторы риска и бессимптомное поражение органов-мишеней.
- При обследовании всех больных необходимо оценивать не только степень АГ, 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.

отчете JNC 7 [30], в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] было указано, что при диагностике и лечении АГ следует учитывать общий сердечно-сосудистый риск. Это связано с тем, что только у небольшой части больных АГ отмечается изолированное повышение АД, в то время как у подавляющего большинства пациентов имеются дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска [35-39]. Установлена связь между тяжестью АГ и нарушениями обмена глюкозы и липидов [40]. АГ 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 АГ, 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 сердечно-сосудистый риск высокий, что является основанием для интенсивной борьбы с факторами риска (см. ниже). Однако большое число пациентов с АГ 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 ре-

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.

зультатах 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 сердечно-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 осно-

вании 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 АГ, 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 ран-

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, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	

них 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 соче-

таются 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-сосудистого 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 АГ [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.
11. В табл. 3 приведены основные критерии выделения групп высокого и очень высокого риска. Сле-

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

дует 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 общего 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 настоящее 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-сосуди-

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	+++	++++	+

стых 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 не правильным 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 продолжительности 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 клиниче-

ской 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 АГ; 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 АГ следует диагностировать на основании ре-

зультатов 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 АГ 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 гипертонии [75] по измерению АД.

3.1.1. Офисное АД (рамка 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.

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 по-

добных 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.

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 заменяют 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 мониторирования 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 АГ [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 мониторирование АД может быть полезным на момент установления диагноза и во время лечения. АД желательно мониторировать в течение 24 ч, чтобы получить представление о средненежном и средненочном АД, степени снижения АД в ночное время, утреннем подъеме АД и вариабельности АД. Средненежные 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]. Прогрес-

сирование поражения органов-мишеней и частота нежелательных 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 мониторинга 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 мониторирование 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 мониторинга 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 рассцениваться как пороговые значения для установления диагноза АГ при суточном мониторинге 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 мониторирование. Однако оно дает воз-

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 мониторинга 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).

можность оценить значения АД в повседневной жизни. Средний показатель за несколько дней обладает рядом достоинств результатов суточного мониторирования, 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].

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

- целесообразно использовать валидированные приборы. Немногие из существующих устройств, предполагающих измерение АД на запястье, про-

шли 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. Информировать 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.

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

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 (трети или более) пациентов с диагнозом АГ [106, 133, 134]. Имеются данные о том, что у пациентов с изолированной офисной гипертензией сердечно-сосудистый риск ниже, чем у больных, у ко-

торых 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 АГ 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 значение офисной гипертензии в отношении частоты сердечно-сосудистых исходов занимало промежуточное положение между нормальными значениями АД и АГ [133].

Изолированную офисную гипертензию выявляют чаще у женщин с гипертензией 1-й степени (легкой), пожилых людей, некурящих, пациентов с недавно развившейся АГ, 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 АГ 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 пример-

но 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 АГ 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 АГ 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 АГ, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний или смерти.

Данные о риске развития АГ противоречивы [144]. В некоторых исследованиях непропорциональное повышение АД при физической нагрузке служило независимым фактором риска развития АГ [145], а у мужчин реакция АД на психический стресс позволяла предсказать динамику АД и риск гипертонии 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 АГ 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 предгипертонией [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 гипертонии 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 гипертонией), 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 АГ 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 разное 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 АГ, сахарному диабету, дислипидемии, ИБС, инсульту, поражению периферических артерий и заболеваниям почек.

Среди анамнестических данных необходимо оценить следующие: 1) длительность АГ 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-сосу-

Рамка 4. Сбор семейного и медицинского анамнеза

1. Длительность АГ 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 (феохромоцитома);
 - 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.

дистый 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 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.

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 $[\text{масса тела, (кг)}/\text{рост, (м)}^2]$:
 $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела
 $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение

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.

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 АГ, тем более тщательно необходимо проводить исследования. Однако минимальный набор лабораторных тестов продолжает обсуждаться. В Европе, где сердечно-сосудистые болезни остаются главной причиной заболеваемости и смертности, стандартные лабораторные исследования должны включать следующие показатели: глюкоза натощак, общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды (натощак), мочевая 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 риском, у которых уровни креатинина остаются в пределах нормы (см. также раз-

дел 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 АГ, что указывает на роль генетических факторов в развитии этого заболевания. Эссенциальная АГ 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 Лиддла. При этих состояниях мутации одного гена полностью объясняют развитие АГ 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 АГ. 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 сахар-

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 АГ 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 АГ 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 зрительного 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 АГ 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.

ным диабетом, но и у пациентов, не страдающих этим заболеванием [178-184]. Увеличение риска было продемонстрировано даже при менее значительной экс-

креции 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 значительно чаще, чем можно было бы предположить на основании стандартных исследований [194]. Если не проводить ультразвуковое исследование левого желудочка 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 АГ, 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 ($SV1 + RV5 - 6 > 38$ 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 эф-

фекта 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 АГ. Холтеровское 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 мо-

жет 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 АГ (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 АГ. Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового метода позволяет предсказать развитие как инсульта, так и инфарк-

та 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 артерий, 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 АГ, у которых не удастся 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 лодыечно-плечевой индекс менее 0,9 (его измеряют с помощью доплеровского метода и обычного тонометра). Низкий лодыечно-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 лодыечно-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 гипертонии 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 гипертонией [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 на-

стоящее 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 АГ [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 АГ 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 АГ. 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 АГ 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]. Снижение 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 АГ 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 АГ, 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 АГ и являются мощным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, даже у леченых пациентов [179,249-253]. В связи с этим у всех больных АГ 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 помощью 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 АГ 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 обратить на себя 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 АГ [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 АГ [261]. Сужение артериол и венул может предшествовать развитию АГ [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 популяции [266,267], а их частота увеличивается с возрастом

и при наличии АГ. 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 АГ, 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 АГ [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 гипертонией, относящиеся к группе низкого риска. Соответственно, прямая информация о пользе антигипертензивной терапии у значительной части больных АГ отсутствует. Кроме того, протоколы клинических исследований часто отличаются от реальной практики лечения АГ, 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 АГ. 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 АГ среднего риска, у которых АД находилось в пределах 160/90 мм рт. ст. на фоне проводимой антигипертензивной 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 АГ) [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 АГ 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 АГ, 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 АГ.

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 кон-

троля 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 исследования 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 сопо-

ставимой. 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 исследований, в которых ингибиторы АПФ сравнивали с диуретиками. Во втором австралийском исследовании [327] у больных АГ, получавших ингибитор АПФ, выявили снижение частоты сердечно-сосудистых исходов по сравнению с пациентами, которым был назначен тиазидный диуретик. Однако разница была неболь-

шой, 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 АГ 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 АГ, 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 сердечно-сосудистых исходов была значительно ниже в группе эпросартана, однако снижение частоты инсульта выявили только при анализе повторных нарушений мозгового кровообращения. В исследовании JKEY HEART [334] более чем у 3 000 японцев с АГ 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 выя-

вили 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 АГ 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 АГ 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 ангиотензиновых рецепторов 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 ан-

тигипертензивными 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 АГ 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 нарушениями 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 ис-

следований 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 подтвердили 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 АГ, 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 АГ. В большинстве случаев ее оценивали с помощью эхокардиографии, хотя только в некоторых исследованиях использовались достаточно надежные критерии. У пациентов с АГ 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 атенололом). 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 наблю-

дений [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 эхогенность 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 АГ 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 желу-

дочка.

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 АГ, 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 атенололом [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 атенололом 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 атенололом [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 исследованиях 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 АГ 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 лечение 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 АГ и сни-

женной 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 меньшей, 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 снижением 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 АГ 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 рецепторов [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 АГ, 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 превышает 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 ± 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.

5. Подходы к лечению артериальной гипертензии

5.1. Когда начинать антигипертензивную терапию

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

Все больные, у которых при повторном измерении АД диагностируют АГ 2-й или 3-й степени, нуждаются в антигипертензивной терапии, так как (на это указывается в рекомендациях ESH/ESC 2003 г [3]) в большем числе плацебоконтролируемых исследований было убедительно доказано, что она значительно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смертельных, независимо от уровня общего

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

Рисунок. 2. Назначение антигипертензивной терапии

риска (средний, высокий или очень высокий) [10,23,292,471]. Польза лечения АГ 1-й степени убедительно не доказана, так как этот вопрос специально не изучался. Однако в исследовании FEVER было показано, что снижение систолического АД до менее 140 мм рт.ст. дает протективный эффект даже у пациентов группы среднего риска [301]. Эти данные позволяют рекомендовать антигипертензивную терапию больным с систолическим АД ≥140 мм рт.ст.

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

быстрее, чем рекомендовалось ранее (рис. 2) [3]. Медикаментозную терапию следует начинать немедленно у больных АГ 3-й степени, а также пациентов с АГ 1-й и 2-й степени при наличии высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. У больных АГ 1-й и 2-й степени, относящихся к группе среднего риска, медикаментозная терапия может быть отложена на несколько недель, а у больных АГ 1-й степени при отсутствии других факторов риска (низкий добавочный риск) – на несколько месяцев. Однако если не удастся добиться контроля АД, то даже в этих случаях необходимо начинать фармакотерапию.

Если АД является высоким нормальным (130-139/85-89 мм рт. ст.), то решение о назначении антигипертензивной терапии в значительной степени зависит от уровня сердечно-сосудистого риска. В рандомизированных исследованиях было показано [283,300,302,308,319], что у больных сахарным диабетом, цереброваскулярной болезнью, ИБС и атеросклерозом периферических артерий она вызывает снижение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, хотя в двух других исследованиях у пациентов с ИБС польза снижения АД не была

подтверждена [306] или снижение сердечно-сосудистого риска отмечалось только при наличии повышенного АД [304]. У больных сахарным диабетом и альбуминурией снижение АД до очень низких значений (<125/75 мм рт. ст.) сопровождалось уменьшением микроальбуминурии или протеинурии (которые являются предикторами ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений) [473], а также уменьшением скорости нарастания протеинурии. Сходные результаты были также получены у больных с исходным АД менее 140/90 мм рт. ст., которые получали препараты, оказывающие прямое антипротеинурическое действие – такие как блокаторы ренин-ангиотензиновой системы [319, 474, 475]. Это позволяет рекомендовать антигипертензивную терапию (в сочетании с интенсивной модификацией образа жизни) даже пациентам с высоким нормальным (а иногда и нормальным) АД, если у них имеются сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет.

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

жизни и контроль АД показаны пациентам с нормальным АД, относящимся к группам низкого и среднего добавочного риска.

5.2. Цели лечения (рамка 8)

Рамка 8. Цели лечения

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

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

5.2.1. Целевое АД в общей популяции больных артериальной гипертензией

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] было предложено снижать АД до 140/90 мм рт. ст. у всех больных АГ; при этом было отмечено, что польза снижения АД до таких значений была доказана только у больных сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при ретроспективном анализе результатов исследования HOT [311]. В последнем частота неблагоприятных исходов была самой низкой при уровнях АД около 138/83 мм рт. ст. Дополнительные данные, подтверждающие пользу снижения АД до <140 мм рт. ст., были получены при ретроспективном анализе результатов исследований VALUE и INVEST. В исследовании VALUE [477] «контроль» АД у больных АГ (< 140/90 мм рт.ст.) сопровождался значительным снижением частоты инсульта, инфаркта миокарда, сердеч-

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

Существуют также аргументы в пользу снижения АД до более низких значений (менее 140/90 мм рт.ст.), близких к нормальным, если они хорошо переносятся больными. 1) В исследовании HOT [311] не было выявлено увеличения сердечно-сосудистого риска у пациентов с самым низким целевым АД. Этот факт имеет прямое значение для клинической практики: более низкие целевые значения АД позволят большему числу пациентов добиться традиционных целей лечения. 2) Исследования продемонстрировали прямую линейную связь между сердечно-сосудистым риском и систолическим и диастолическим АД, достигавшими 115-110 и 75-70 мм рт. ст., соответственно, без признаков J-образного феномена [7, 11]. 3) Более значительное снижение АД в результате антигипертензивной терапии может способствовать улучшению протективного эффекта у пациентов с более высоким риском (см. ниже).

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

Чтобы обеспечить максимальный протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы, больным сахарным диабетом рекомендуется проводить более интенсивную антигипертензивную терапию и снижать АД до целевого значения <130/80 мм рт. ст. В исследованиях HOT и UKPDS было убедительно доказано, что у больных сахарным диабетом 2-го типа более значительное снижение АД ассоциируется с дополнительным уменьшением риска развития макро- и микрососудистых осложнений [311, 427]. Это было подтверждено в исследованиях ABCD [319, 422]. Недав-

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

Данные в пользу более низких целевых уровней АД у больных с высоким сердечно-сосудистым риском в отсутствие сахарного диабета менее постоянны. Наиболее четко установлена польза интенсивной антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, так как в исследовании PROGRESS [283] у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями снижение АД со 147/86 до 138/82 мм рт. ст. привело к снижению риска повторного инсульта и основных сердечно-сосудистых исходов, соответственно, на 28% и 26% по сравнению с пациентами группы плацебо, у которых АД изменилось незначительно. Снижение сердечно-сосудистого риска было также отмечено у пациентов с нормальным АД, у которых во время лечения оно снизилось до 127/75 мм рт.ст. Недавно при ретроспективном анализе результатов исследования PROGRESS было выявлено снижение частоты повторного инсульта (особенно геморрагического) при уменьшении систолического АД примерно до 120 мм рт. ст. [480]. Польза более жесткого контроля АД в других группах высокого риска доказана менее убедительно. По данным ретроспективного анализа результатов исследования HOT [481], более значительное снижение диастолического и систолического АД (82 против 85 мм рт. ст. и 142-145 против 145-148 мм рт.ст.) ассоциировалось с более выра-

женным профилактическим эффектом у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (50% выборки HOT), но не у пациентов более низкого риска. В плацебоконтролируемых исследованиях у больных, перенесших инфаркт миокарда, лечение бета-блокаторами или ингибиторами АПФ [482,483] привело к снижению частоты повторного инфаркта миокарда и смерти, даже при нормальном АД. Считалось, что эти препараты сами по себе обладают протективной активностью, поэтому снижение АД редко рассматривалось как причина улучшения прогноза. В тех случаях, когда авторы указывали значения АД, в основной группе оно было ниже, чем в группе плацебо. Как указано в разделе 5.1, большинство плацебоконтролируемых исследований у больных стенокардией или ИБС [302,304,305] подтвердили снижение риска сердечно-сосудистых исходов при более низких значениях АД (EUROPA: 128/78 против 133/80 мм рт.ст.; ACTION у больных АГ: 137/77 против 144/81 мм рт.ст.; CAMELOT: 124/76 против 130/77 мм рт.ст.), хотя в другом исследовании у больных стенокардией сходные целевые значения АД (129/74 против 132/76 мм рт.ст.) не позволили добиться дополнительного эффекта [306].

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

5.2.3. Целевые значения домашнего и амбулаторного АД

Накапливаются данные, подтверждающие прогностическое значение результатов измерения АД в домашних условиях и при суточном мониторинге, поэтому эти методы все чаще используются для оценки эффективности лечения. При сходных офисных показателях АД более низкие значения среднесуточного АД ассоциируются со снижением частоты сердечно-сосудистых исходов [88]. Однако оптимальные целевые показатели АД, измеренного в домашних условиях и при суточном мониторинге, пока не установлены. При использовании этих двух методов значения АД оцениваются на несколько мм рт.ст. ниже офисных показателей (табл. 5), однако разница пропорциональна значениям последних [484], т.е. домашнее и среднесуточное АД обычно выше при высоком офисном АД и ниже при более низких значениях офисного АД [77]. Этот факт, а также более выраженное влияние антигипертензивной терапии на уровни АД, измеренного в клинике, по сравнению со среднесуточным АД [485], позволяют сделать вывод о том, что оптимальные целевые показатели АД, измеренного в клинике и амбулаторно, существенно не различаются.

5.2.4. Заключение

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

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

5.3. Эффективность затрат на антигипертензивную терапию

В нескольких исследованиях было показано, что у больных высокого или очень высокого риска антигипертензивная терапия характеризуется эффективностью за-

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

6. Стратегии лечения

6.1. Модификация образа жизни (рамка 9)

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

Рамка 9. Модификация образа жизни

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

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

6.1.1. Прекращение курения

Курение вызывает острое повышение АД и ЧСС, которое сохраняется в течение более 15 мин после одной выкуренной сигареты [502]. Возможным механизмом считают стимуляцию симпатической нервной системы, что сопровождается выбросом катехоламинов в плазму [503,504]. Как это ни парадоксально, в нескольких эпидемиологических исследованиях АД у курильщиков было сходным с таковым у некурящих, или даже ниже [505]. Однако с помощью амбулаторного мониторинга АД было показано, что у нелеченых курильщиков с АГ и нормальным АД среднесуточные значения его выше, чем у некурящих [506-508]; разница была

особенно значительной у пациентов, выкуривавших большое число сигарет за день [502]. Курение позволяло также предсказать повышение систолического АД в будущем [509], хотя его независимое влияние на АД не было подтверждено [510], а прекращение курения не приводит к снижению АД [511].

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

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

6.1.2. Умеренное употребление алкоголя

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

ждать о повышении риска инсульта при «кутежном» пьянстве.

6.1.3. Ограничение потребления соли

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что потребление поваренной соли с пищей способствует повышению АД и увеличению распространенности АГ [527, 528]. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных АГ [500] ограничение потребления натрия на 80-100 ммоль (4,7-5,8 г натрия хлорида) в день от исходного потребления 180 ммоль (10,5 г) приводило к снижению АД в среднем на 4-6 мм рт.ст. [529-533], хотя этот эффект очень варьировал. Антигипертензивный эффект ограничения потребления натрия позволяет уменьшить дозы и число антигипертензивных препаратов, необходимых для контроля АД. Влияние низкосолевой диеты на АД сильнее выражено у афроамериканцев, людей среднего и пожилого возраста, а также больных АГ, сахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек, т.е. в группах пациентов, у которых понижен ответ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [534]. Активация последней в сочетании с усилением активности симпатической нервной системы [536, 537] нивелирует гипотензивное действие ограничения потребления соли. Пациентам следует рекомендовать избегать подсаливания пищи и потребления соленых продуктов. Целесообразно также увеличение потребления натуральных продуктов, содержащих больше калия [537]. Чрезмерное потребление соли может быть причиной резистентной АГ. Рекомендуемое потребление натрия было недавно снижено со 100 до 65 ммоль/сут, что соответствует 3,8 г натрия хлорида. Добиться этой цели бывает трудно. Более реально снижение потребления натрия хлорида до 5 г/сут (85 ммоль/сут) [538].

6.1.4. Другие изменения диеты

В последнее десятилетие было показано, что увеличение потребления калия, а также фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов в сочетании с ограничением потребления холестерина, насыщенных жиров и общего количества жиров также вызывают снижение АД [539]. В нескольких небольших клинических исследованиях и при их мета-анализе было установлено, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в высоких дозах (рыбий жир) могут снизить АД у больных АГ, хотя их гипотензивное действие обычно проявляется только при назначении достаточно высоких доз (≥ 3 г/сут) [500, 540, 541]. У пациентов с АГ АД снижалось в среднем на 4,0/2,5 мм рт.ст. [542]. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать увеличение потребления клетчатки с целью снижения АД [543, 544]. Высказано предположение, что потребление кальция и магния также способствует снижению АД [500, 545, 546],

однако эта гипотеза нуждается в дополнительной проверке, как и роль других специальных диет, предполагающих модификацию содержания углеводов [500,547,548]. Больным АГ следует рекомендовать есть больше фруктов и овощей (4-5 порций или 300 г овощей в день) [549], больше рыбы [550] и ограничить потребление насыщенных жиров и холестерина. Может быть полезной консультация квалифицированного диетолога.

6.1.5. Снижение массы тела

Установлена прямая связь между массой тела и АД [551]. Ожирение предрасполагает к повышению АД и развитию АГ [552]. Доказано также, что похудание приводит к снижению АД у больных ожирением и благоприятно влияет на другие факторы риска (инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертрофия левого желудочка и обструктивное апноэ во сне). По данным мета-анализа, снижение массы тела в среднем на 5,1 кг ассоциировалось со снижением АД на 4,4/3,6 мм рт. ст. [553]. Степень снижения АД была сходной у пациентов с нормальным АД и АГ, но оказалась более значительной при более выраженном похудании. В клинических исследованиях подтверждено более значительное снижение АД при большем снижении массы тела [554,555,556]. Умеренное похудание в сочетании с ограничением потребления натрия или без него позволяет предупредить развитие АГ у пациентов с избыточной массой тела и высоким нормальным АД [557], а также дает возможность уменьшить число антигипертензивных препаратов и облегчает их отмену [558,559]. У людей среднего возраста масса тела постепенно увеличивается (на 0,5-1,5 кг/год); поэтому полезной целью может быть стабилизация массы тела.

6.1.6. Физические нагрузки

Недостаточная физическая активность – мощный предиктор сердечно-сосудистой смертности, который не зависит от АД и других факторов риска [560]. Недавно при мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований [561] было установлено, что динамические аэробные физические нагрузки снижают АД на 3,0/2,4 мм рт. ст., а среднечасовое АД – на 3,3/3,5 мм рт. ст. Снижение АД в покое у больных АГ было более выраженным (на 6,9/4,9 мм рт. ст.), чем у пациентов с нормальным АД (на 1,9/1,6 мм рт. ст.). Даже умеренные нагрузки снижали АД [562], а также массу тела, количество жировой ткани и окружность талии, и увеличивали чувствительность к инсулину и уровни холестерина ЛПВП. Таким образом, людям, ведущим малоподвижный образ жизни, рекомендуются регулярные умеренные физические нагрузки, например, по 30-45 мин в день [564] (ходьба, бег трусцой, плава-

ние) [144,564,565]. Объем исследований до начала программы тренировок зависит от уровня предполагаемой физической нагрузки, наличия симптомов, общего сердечно-сосудистого риска, сопутствующих заболеваний. Интенсивные изометрические нагрузки, например подъем тяжестей, могут вызвать значительное повышение АД, поэтому их следует избегать. Если АГ плохо контролируется, то лучше избегать тяжелых физических нагрузок, а также выполнений пробы с максимальной нагрузкой. Они могут быть отложены до тех пор, пока антигипертензивная терапия позволит снизить АД.

6.2. Фармакотерапия (рамки 10 и 11)

6.2.1. Выбор антигипертензивного препарата

Большое число рандомизированных исследований, в которых антигипертензивные препараты сравнивали с плацебо или друг с другом, подтверждают выводы, сделанные в рекомендациях ESH/ESC 2003 г.: 1) основные благоприятные эффекты антигипертензивной терапии, в основном, являются следствием снижения АД как такового и мало зависят от выбора препаратов; 2) тиазидные диуретики (а также хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов вызывают адекватное снижение АД и значительное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Соответственно, все эти препараты подходят для стартовой и поддерживающей антигипертензивной терапии и могут применяться как по отдельности, так и в комбинации друг с другом. Препараты перечисленных классов имеют определенные особенности, преимущества и недостатки, которые обсуждаются ниже и позволяют врачу подобрать наиболее адекватную схему антигипертензивной терапии в каждом конкретном случае.

В двух крупных исследованиях [330,332] и недавно выполненном мета-анализе [343] было показано, что бета-блокаторы уступают другим препаратам по эффективности в отношении профилактики инсульта, но не в отношении профилактики коронарных осложнений и смерти. Польза бета-блокаторов доказана у больных стенокардией, сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда, которые часто сочетаются с АГ [482,483,567]. В связи с этим бета-блокаторы по-прежнему могут рассматриваться как средства первой и второй линии в лечении АГ. Бета-блокаторы способствуют увеличению массы тела [568], оказывают нежелательное влияние на обмен липидов и повышают (по сравнению с другими препаратами) частоту развития сахарного диабета [455,458], поэтому с них не следует начинать лечение больных АГ с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его основные компоненты (абдоминальное ожирение, высокая нормальная или на-

Рамка 10. Выбор антигипертензивных препаратов

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

рушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), которые повышают риск диабета [569,570]. Это касается также тиазидных диуретиков, которые в высоких дозах ухудшают липидный обмен и

оказывают диабетогенное действие [455]. В исследованиях, продемонстрировавших увеличение частоты развития сахарного диабета, тиазиды часто применяли с бета-блокаторами, что затрудняет оценку вклада препаратов двух групп. Указанные недостатки могут не распространяться на бета-блокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол), которые в меньшей степени влияют на метаболизм или не оказывают на него действия, а также реже вызывают диабет, чем классические бета-блокаторы [571,572]. Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов менее эффективны у афроамериканцев, которым в первую очередь следует назначать диуретики и антагонисты кальция [299,573].

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

Данные о благоприятных эффектах антигипертензивных препаратов других классов более ограничены. Альфа₁-адреноблокаторы, препараты центрального действия (агонисты альфа₂-адренорецепторов и модуляторы имидазолиновых рецепторов) адекватно снижали АД и оказывали благоприятное влияние на обмен веществ [574]. Продemonстрировано также антигипертензивное действие антагонистов альдостерона [575]. Единственное крупное исследование, в котором изучался альфа₁-адреноблокатор (доксазозин в ALLHAT), было прекращено раньше срока [576], поэтому благоприятные или неблагоприятные эффекты препаратов этой группы в лечении АГ остаются недоказанными. То же касается препаратов центрального действия и антагонистов альдостерона. Однако все эти средства часто использовали в комбинации с другими антигипертензивными препаратами в клинических исследованиях, которые подтвердили их протективное влияние на сердечно-сосудистую систему. Соответственно, они могут использоваться в качестве компонента комбинированной терапии. Альфа₁-адреноблокаторы показаны при наличии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Алискирен – новый препарат, препятствующий активации рениновой системы [577].

Рамка 11. Предпочтительные антигипертензивные средства

Бессимптомное поражение органов-мишеней

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

Сердечно-сосудистые заболевания

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

Фибрилляция предсердий

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

Другие состояния

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

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

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

На протяжении многих лет дискутируется вопрос о том, какие антигипертензивные препараты следует считать средствами первой линии. Однако в клинических исследованиях было доказано, что для контроля АД большинству больных требуется комбинированная терапия [583]. Если пациенты должны на протяжении всей жизни принимать, по крайней мере, два антигипертензивных препарата, то вопрос о том, какой из них предпочтительно применять в первые несколько недель терапии, имеет второстепенное значение. Однако препараты разных классов (и даже в рамках одного класса) отличаются по типам и частоте побочных эффектов; некоторые пациенты могут быть склонными к развитию определенных нежелательных реакций. Кроме того, ан-

тигипертензивные средства могут оказывать разное влияние на факторы риска, поражение органов-мишеней, риск определенных неблагоприятных исходов или различаются по эффективности в определенных группах пациентов. В связи с этим подбирать антигипертензивные препараты и их комбинации следует индивидуально. При их выборе необходимо учитывать следующие факторы: 1) предыдущий позитивный или негативный опыт применения препаратов соответствующего класса; 2) влияние антигипертензивных средств на сердечно-сосудистые факторы риска, имеющиеся у конкретного больного; 3) наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии или сахарного диабета; 4) наличие других состояний; 5) возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения сопутствующих заболеваний; 6) затраты на лечение как для пациента, так и организации здравоохранения, хотя стоимость не должна иметь преимущества перед эффективностью и переносимостью. Врачи должны отдавать предпочтение антигипертензивным препаратам, которые оказывают длительное действие и могут быть использованы один раз в день. Упрощение схемы антигипертензивной терапии способствует повышению приверженности лечению [584], в то время как круглосуточный контроль АД имеет важное дополнительное прогностиче-

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

Тиазидные диуретики - Изолированная систолическая гипертензия (пожилые) - Сердечная недостаточность - Афроамериканцы	Бета-блокаторы - Стенокардия - Перенесенный инфаркт - Сердечная недостаточность - Тахикардии - Глаукома - Беременность	Антагонисты кальция (дигидропиридины) - Изолированная систолическая гипертензия (пожилые) - Стенокардия - Гипертрофия левого желудочка - Каротидный/ коронарный атеросклероз - Беременность - Афроамериканцы	Антагонисты кальция (верапамил/дилтиазем) - Стенокардия - Каротидный атеросклероз - Суправентрикулярная тахикардия
Ингибиторы АПФ - Сердечная недостаточность - Дисфункция ЛЖ - Перенесенный инфаркт - Диабетическая нефропатия - Недиабетическая нефропатия - Гипертрофия ЛЖ - Каротидный атеросклероз - Протеинурия/ микроальбуминурия - Фибрилляция предсердий - Метаболический синдром	Антагонисты ангиотензиновых рецепторов - Сердечная недостаточность - Перенесенный инфаркт - Диабетическая нефропатия - Протеинурия/ микроальбуминурия - Гипертрофия ЛЖ - Фибрилляция предсердий - Метаболический синдром - Кашель, вызванный ингибиторами АПФ	Диуретики (антагонисты альдостерона) - Сердечная недостаточность - Перенесенный инфаркт	Петлевые диуретики - Терминальная нефропатия - Сердечная недостаточность

Таблица 7. Абсолютные и возможные противопоказания к применению антигипертензивных средств

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

ское значение [88]. Длительно действующие средства дают более постоянный антигипертензивный эффект в течение суток, что позволяет свести к минимуму вариабельность АД [585].

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

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

6.2.2. Монотерапия (рамка 12)

Лечение можно начать с одного препарата, который назначают в низкой дозе. Если АД не контролируется, то можно использовать первый препарат в полной дозе или заменить его на препарат другого класса (который также назначают в низкой, а затем в полной дозе). Замена препарата является обязательной, если он не снижает АД или вызывает серьезные побочные эффекты. Такая последовательная монотерапия позволяет подобрать антигипертензивную терапию, которая характеризуется оптимальными эффективностью и безопасностью у конкретного больного. Однако, хотя частота ответа на монотерапию (снижение систолического и диастолического АД, по крайней мере, на 20 и 10 мм рт.ст., соответственно) любым антигипертензивным препаратом составляет примерно 50% [588], тем не менее, вероятность достижения целевого значения АД (менее 140/90 мм рт.ст.) не превышает 20-30% (за исключением пациентов с АГ 1-й степени) [589, 590]. Кроме того, подбор оптимальной монотерапии является трудоемким как для врачей, так и пациентов, что приводит к снижению приверженности лечению и задерживает достижение контроля АД, который имеет особенно большое значение для пациентов высокого риска. Определенные надежды возлагаются на фармакогеномику, которая в будущем, возможно, позволит

Рамка 12. Монотерапия или комбинированная терапия

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

идентифицировать препараты, способные обеспечить максимальный эффект у конкретных пациентов. Целесообразно продолжение исследований в этой области.

6.2.3. Комбинированная терапия (рамка 12)

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

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] было указано, что комбинация двух антигипертензивных препаратов может служить не только необходимым этапом после попытки монотерапии, но и альтернативой последней уже на первом этапе лечения (рис. 3). Очевидный не-



Рисунок. 3. Стратегия монотерапии и комбинированной терапии

достаток стартовой комбинированной терапии двумя препаратами заключается в том, что один из них может оказаться ненужным. Однако комбинированная терапия имеет следующие преимущества: 1) два препарата могут быть использованы в низких дозах, что снижает риск побочных эффектов по сравнению с лечением одним препаратом в полной дозе; 2) комбинированная терапия позволяет избежать безуспешных попыток выбора эффективной монотерапии у пациентов с очень высоким АД или поражением органов-мишеней; 3) существуют фиксированные комбинированные препараты, применение которых дает возможность упростить терапию и повысить приверженность; 4) комбинированная терапия позволяет быстрее достичь целевых значений АД, чем монотерапия. Это может иметь очень важное значение для пациентов высокого риска, так как в исследовании VALUE более выраженное снижение АД в группе амлодипина по сравнению с валсартаном (на 3,8/2,2 мм рт. ст.) уже в течение первых 6 мес сопровождалось более низкой частотой сердечно-сосудистых исходов [335]. Начинать лечение с комбинации антигипертензивных средств следует, в первую очередь, у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, т.е. при наличии значительного повышения АД (более 20/10 мм рт. ст. по сравнению с пороговым значением) или более легкой гипертензии, сочетающейся с множественными факторами риска, бессимптомным поражением органов мишеней, сахарным диабетом, нефропатией или ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во всех этих случаях необходимо добиться более значительного снижения АД, которого трудно достичь при монотерапии.

Антигипертензивные препараты разных классов можно сочетать друг с другом, если 1) они имеют раз-

ные и взаимодополняющие механизмы действия; 2) доказано, что комбинация по эффективности превосходит оба компонента по отдельности; 3) комбинация способствует улучшению переносимости лечения. Ниже перечислены схемы комбинированной терапии, которые оказались эффективными и хорошо переносимыми и с успехом использовались в рандомизированных клинических исследованиях. Они выделены жирной линией на рис. 4:

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

Комбинация тиазидного диуретика и бета-блокатора с успехом использовалась во многих плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследованиях, однако эти препараты оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм, которое может оказаться еще более выраженным при их сочетанном применении (разделы 4.4.5 и 4.5.5). Хотя эта схема комбинированной терапии по-прежнему используется, ее следует избегать у пациентов с метаболическим синдромом, а также при наличии высокого риска развития сахарного диабета. Комбинация тиазидного и калийсберегающих диуретиков (амилорида, триамтерена или спиронолактона) широко использовалась для профилактики потери калия при лечении тиазидами, что может способствовать снижению частоты внезапной смерти [591], предотвращению нарушения толерантности к глюкозе и са-

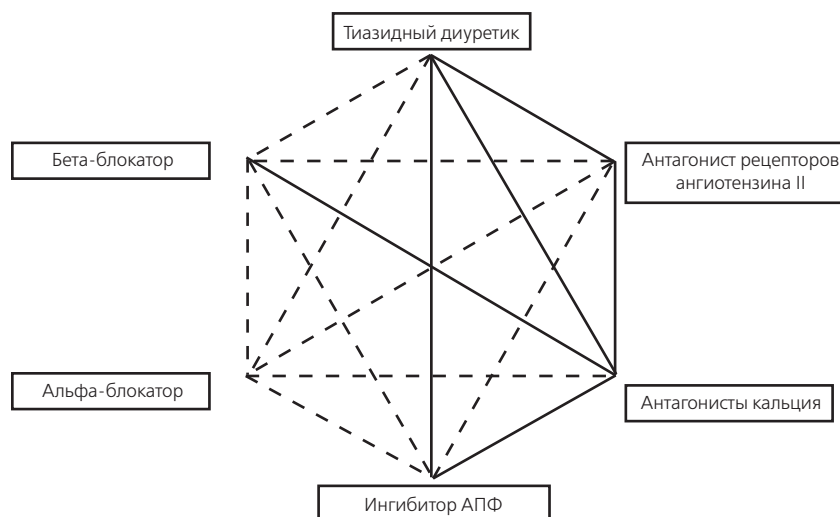


Рисунок. 4. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов некоторых классов. Предпочтительные выделены жирной линией. Рамками обведены препараты, польза которых подтверждена в контролируемых клинических исследованиях

харного диабета, ассоциирующихся с гипокалиемией, вызванной тиазидами [592,593]. В последние годы изучалась комбинация ингибитора АПФ и антагониста ангиотензиновых рецепторов. Хотя препараты этих двух групп влияют на разные уровни одной и той же системы, их сочетание позволяло добиться более выраженного антипротеинурического эффекта, чем назначение обоих компонентов по отдельности, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии [446,594]. Кроме того, эта комбинация улучшала выживаемость при сердечной недостаточности [595]. Остается неясным, можно ли воспроизвести преимущества комбинированной терапии путем простого увеличения дозы любого из ее компонентов в случае монотерапии [449,596]. Дополнительные сведения о пользе комбинированной терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов и ингибитором АПФ будут получены в исследовании ONTARGET [339]. Возможны и другие схемы комбинированной терапии, однако они применяются реже, а сведения об их эффективности ограничены. Некоторые из этих комбинаций обозначены пунктирной линией на рис. 4.

Наконец, сегодня выпускаются фиксированные комбинации двух препаратов в одной таблетке, обычно в низких дозах, например, антагонист ангиотензиновых рецепторов с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция, ингибитор АПФ с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция, бета-блокатор с диуретиком или тиазидный диуретик с калийсберегающим диуретиком. Хотя фиксированные дозы компонентов ограничивают возможность их титрования, уменьшение числа таблеток, которые вынужден принимать пациент, способствует улучшению приверженности лечению [584,597]. Фиксированные комбинированные

препараты в низких дозах могут быть использованы на начальном этапе лечения, если врач считает целесообразным назначение двух, а не одного антигипертензивного препарата. Следует подчеркнуть, что комбинированная терапия двумя препаратами не всегда приводит к контролю АД, поэтому некоторым пациентам, особенно страдающим заболеваниями почек и другими формами осложненной гипертензии, могут потребоваться три или четыре препарата. Дополнительная информация о преимуществах такого подхода будет получена после завершения исследования ACCOMPLISH [598], в котором сравнивается эффективность фиксированных комбинированных препаратов, содержащих ингибитор АПФ с антагонистом кальция или диуретиком, в отношении профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

7. Подходы к лечению в особых ситуациях

7.1. Пожилые (рамка 13)

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

Рамка 13. Антигипертензивная терапия у пожилых людей

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

В рандомизированных контролируемых исследованиях, продемонстрировавших пользу антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо у пожилых больных систоло-диастолической гипертензией, в качестве препаратов первой линии применяли диуретики или бета-блокаторы [281,282,287,288]. Недавно при мета-анализе клинических исследований было высказано предположение, что у пожилых людей бета-блокаторы по эффективности в профилактике сердечно-сосудистых исходов уступают диуретикам, однако многие из этих пациентов получали диуретики в сочетании с бета-блокаторами [601]. У больных изолированной систолической гипертензией в качестве препаратов первой линии применяли диуретики [280] или дигидропиридиновые антагонисты кальция [284]. С антагонистов кальция лечение начинали в двух китайских исследованиях у больных систоло-диастолической [285] или изолированной систолической гипертензией [286]. Во всех этих исследованиях активные препараты превосходили плацебо или контроль (отсутствие лечения). В ряде исследований сравнивали «новые» препараты со «старыми». В исследовании STOP-2 [314]

частота сердечно-сосудистых исходов была сходной у пожилых больных АГ, получавших антагонист кальция, ингибитор АПФ или стандартную терапию диуретиком и бета-блокатором, а в исследовании ALLHAT [322] терапия диуретиком, антагонистом кальция или ингибитором АПФ оказывала сопоставимое влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных старше 65 лет. В исследовании LIFE [332] у больных 55-80 лет с АГ и гипертрофией левого желудочка антагонист ангиотензиновых рецепторов лозартан снижал риск сердечно-сосудистых исходов, особенно инсульта, более эффективно, чем бета-блокатор атенолол; сходные данные были получены у больных изолированной систолической гипертензией [602]. Исследование SCOPE [307] продемонстрировало снижение риска инсульта у больных АГ в возрасте 70 лет и старше, получавших антагонист ангиотензиновых рецепторов кандесартан (по сравнению с группой пациентов, у которых антигипертензивная терапия не предполагала применение последнего). У больных изолированной систолической гипертензией риск инсульта при лечении кандесартаном снизился на 42% [603]. Таким образом, у пожилых больных АГ продемонстрирована польза применения, по крайней мере, одного представителя нескольких классов – диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов. В связи с этим нет достаточных оснований для выбора антигипертензивных препаратов с учетом возраста [344].

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

Оптимальное диастолическое АД, которого следует добиваться при проведении лечения, остается неясным. При анализе результатов исследования SHER изучалась роль диастолического АД на фоне лечения больных изолированной систолической гипертензией [606]. Авторы сделали вывод о том, что снижение диастолического АД до менее 70 мм рт. ст., и особенно менее 60 мм рт. ст., указывает на высокий риск неблагоприятных исходов. Это может быть следствием слиш-

ком активной терапии. Однако в исследовании Syst-Eur не было выявлено неблагоприятных последствий снижения диастолического АД до 55 мм рт.ст. (данных о более низких значениях было недостаточно), за исключением пациентов с ИБС в анамнезе [607]. В том же исследовании низкое диастолическое АД ассоциировалось с повышенной несердечно-сосудистой смертностью и в группе плацебо, т.е. последнее не было связано с избыточным лечением. При мета-анализе результатов лечения нескольких тысяч больных были отмечены более высокая сердечно-сосудистая и несердечно-сосудистая смертность при снижении диастолического и систолического АД до менее 60 и 120 мм рт.ст., соответственно [487]. Таким образом, исходный высокий риск может быть причиной чрезмерного снижения АД во время лечения, а не наоборот. Необходимы дополнительные исследования для изучения безопасных значений АД у пожилых людей, прежде всего – диастолического, что позволит обеспечить оптимальный контроль изолированной систолической гипертензии.

7.2. Сахарный диабет (рамки 14 и 15)

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

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

Данные, представленные в разделе 4.4, не оставляют сомнения в том, что снижение АД у больных сахарным диабетом 2-го типа оказывает выраженное протективное действие на сердечно-сосудистую систему независимо от выбора антигипертензивного(-ых) препара-

Рамка 14. Антигипертензивная терапия у больных диабетом

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

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

В нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях у больных сахарным диабетом 2-го типа изучались нефропротективные свойства ряда антигипертензивных препаратов, не связанные с их гипотензивной активностью. Как указано в разделе 4.5.4, до-

Рамка 15. Антигипертензивная терапия у больных с нарушенной функцией почек

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

казаны преимущества антагонистов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ, которые предупреждают появление микроальбуминурии и протеинурии и снижают экскрецию белка с мочой.

Таким образом, по возможности, больным сахарным диабетом 2-го типа следует снижать АД до <130/80 мм рт.ст. Показаны интенсивные немедикаментозные мероприятия. Особое внимание следует уделять вмешательствам (ограничение калорийности пищи и повышение физической активности), которые позволяют снизить массу тела, так как избыточная масса тела и ожирение часто встречаются у больных сахарным диабетом 2-го типа, а похудание ассоциируется с некоторым снижением АД и улучшением толерантности к глюкозе [168]. Антигипертензивные препараты могут быть назначены при высоком нормальном АД и наличии микроальбуминурии [319,473-475]. В принципе, могут быть использованы любые антигипертензивные средства. Следует учитывать, что у больных сахарным диабетом труднее добиться адекватного контроля АД, поэтому им часто требуется комбинированная терапия, по крайней мере, двумя препаратами. Бета-блокаторы и тиазидные диуретики не следует применять на первом этапе лечения, так как они могут ухудшить инсулинорезистентность и вызвать необходимость в увеличении доз или числа сахароснижающих препаратов [316,331]. При наличии микроальбуминурии или диабетической нефропатии лечение следует начинать

с блокаторов ренин-ангиотензиновой системы или включать их в схемы комбинированной терапии. У больных сахарным диабетом 2-го типа ингибиторы АПФ предупреждали появление микроальбуминурии [432], поэтому они могут быть также использованы с целью профилактики нефропатии. Целесообразно также применение гиполипидемических средств, так как в исследовании CARDS была подтверждена польза адекватного контроля уровней липидов у больных сахарным диабетом [610].

7.3. Цереброваскулярная болезнь (рамка 16)**7.3.1. Инсульт и транзиторные ишемические атаки**

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. уже были представлены доказательства пользы антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки. Они были получены в двух плацебоконтролируемых исследованиях, проведенных двойным слепым методом (PATS при лечении диуретиком [289] и PROGRESS при применении ингибитора АПФ периндоприла, часто в комбинации с индапамидом [283]). В обоих исследованиях частота повторно-

Рамка 16. Антигипертензивная терапия у больных с цереброваскулярной патологией

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

го инсульта снизилась примерно на 30%. В этих исследованиях установлена эффективность лечения как у больных АГ, так и у пациентов с нормальным АД. Тенденция к улучшению при лечении ингибитором АПФ по сравнению с плацебо наблюдалась также в исследовании HOPE в подгруппе больных, перенесших инсульт [611]. Таким образом, снижение АД является эффективной стратегией вторичной профилактики у больных с цереброваскулярной болезнью, даже если исходное АД составляет менее 140/90 мм рт. ст. (см. раздел 5.1).

После публикации рекомендаций 2003 г. были получены дополнительные данные, позволяющие уточнить роль антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией. Анализ результатов исследования PROGRESS продемонстрировал снижение риска как ишемического, так и геморрагического инсульта [283], которое было пропорциональным степени снижения АД [480]. В этом исследовании комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом привела к снижению систолического АД на 12,3 мм рт. ст. и риска инсульта на 43% (ишемического – на 36% и геморрагического – на 76%), в то время как монотерапия периндоприлом вызывала меньшее снижение систолического АД и недостоверно снижала риск инсульта (5%). Целевой уровень АД, который обеспечивает максимальную пользу лечения у больных, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, не установлен, хотя ретроспективный анализ PROGRESS [480] свидетельствует о том, что он составляет менее 130 мм рт. ст.

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

Информация о необходимой степени и оптимальных методах снижения АД у больных острым инсультом ограничена. Результаты отдельных исследований и патофизиологические данные свидетельствуют о том, что при остром инсульте происходит нарушение ау-

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

7.3.2. Когнитивная дисфункция и деменция

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

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

дается примерно у 15% людей в возрасте ≥ 65 лет, а частота деменции увеличивается с 5% в указанном возрасте до 25% после 85 лет [621].

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

Рамка 17. Антигипертензивная терапия у больных ИБС и сердечной недостаточностью

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

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

не менее, четко доказана польза применения антигипертензивных препаратов, таких как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов, у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, особенно при наличии систолической дисфункции [482,483,625].

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

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

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

У больных застойной сердечной недостаточностью повышение АД наблюдается редко, так как у них снижена насосная функция сердца и сердечный выброс. В ряде рандомизированных исследований было продемонстрировано увеличение выживаемости и снижение частоты госпитализаций при применении антигипертензивных препаратов. С лечебной целью могут применяться тиазиды или петлевые диуретики, а также бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов (на фоне диуретической терапии; см. раздел 4). Если у больного сердечной недостаточностью сохраняется АГ при лечении указанными препаратами, то могут быть добавлены дигидропиридиновые антагонисты кальция, особенно при наличии стенокардии. У значительной части больных хронической сердечной недостаточностью, особенно страдающих АГ, и пожилых людей отсутствует систолическая дисфункция и определяется нарушение диастолической функции левого желудочка

(см. раздел 3.6.1). Недавно было показано, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов дают определенный положительный эффект у больных сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией [626]; однако имеющиеся данные пока ограничены, а польза применения антигипертензивных препаратов при этой распространенной форме сердечной недостаточности должна быть подтверждена в клинических исследованиях.

7.5. Фибрилляция предсердий

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

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

7.6. Недиабетическая нефропатия (рамка 15)

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

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

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

7.7. Артериальная гипертензия у женщин (рамка 18)

В возрасте 30-44 лет у женщин систолическое АД обычно ниже, чем у мужчин [633]. Однако систолическое АД у женщин растет быстрее, чем у мужчин [634], поэтому после 60 лет у них чаще встречается АГ. Связь между АД и сердечно-сосудистыми заболеваниями является сходной у женщин и мужчин, за исключением более низкой абсолютной частоты ИБС у женщин молодого возраста [635]. По данным мета-анализа, благоприятный эффект антигипертензивной терапии по

Рамка 18. Гипертензия у женщин**1. Лечение АГ у женщин**

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

2. Пероральные контрацептивы

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

3. Гормонозаместительная терапия

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

4. Гипертензия во время беременности

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

сравнению с плацебо был сходным у мужчин и женщин [295]. Мета-анализ зависимости результатов применения препаратов различных классов от пола не проводился. Однако в большинстве исследований было

выявлено сходное снижение риска при использовании различных схем антигипертензивной терапии у мужчин и женщин. Исключением являются исследование ANBP 2, в котором преимущество эналаприла перед гидрохлортиазидом отмечалось только у мужчин [327], и исследования VALUE, в котором амлодипин по сравнению с валсартаном более эффективно снижал АД и риск сердечных осложнений у женщин, но не у мужчин [636].

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

7.7.1. Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы вызывают небольшое увеличение АД у большинства женщин и стойкую гипертензию примерно у 5% [637,638]. Риск сердечно-сосудистых осложнений, в основном, повышается у женщин старше 35 лет, а также курящих [638]. АГ, вызванная пероральными контрацептивами, обычно протекает легко, а АД возвращается к норме в течение 6 мес после прекращения их приема. Имеются противоречивые данные о возможном влиянии пероральных контрацептивов на прогрессирование АГ [639], в то время как в некоторых исследованиях отмечена связь между их применением и поражением почек, подтвержденным при биопсии, при отсутствии первичной нефропатии [640]. Основной причиной повышения АД считают эстрогены, однако механизмы их гипертензивного действия неизвестны [640]. Хотя эстрогены улучшали эндотелиальную функцию [641], они могут стимулировать синтез ангиотензиногена в печени [642]. Во время менструального цикла растяжимость артерий меняется в зависимости от изменений концентраций эстрогенов [643], а применение пероральных контрацептивов ассоциировалось с увеличением альбуминурии [644].

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

В нескольких исследованиях случай-контроль, проведенных в конце 60-х годов, была подтверждена связь между пероральными контрацептивами и инсультом [645-647]. Хотя клиническое значение этой связи при использовании низких доз контрацептивов было недав-

но подвергнуто сомнению [648], тем не менее, при систематизированном обзоре литературы было выявлено увеличение риска инсульта и острого инфаркта миокарда у женщин, пользовавшихся контрацептивами [649]. Кроме того, пероральные контрацептивы в 2-6 раз повышают относительный риск венозных тромбозов и эмболий, а их применение ассоциируется с увеличением частоты тромботического инсульта.

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

7.7.2. Гормонозаместительная терапия

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

Однако нет сомнения в том, что после менопаузы у женщин повышается сердечно-сосудистый риск и отмечаются неблагоприятные изменения многих сердечно-сосудистых факторов риска. Это привлекло интерес к изучению влияния гормонозаместительной терапии на риск сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде клинических исследований было показано, что такая терапия сопровождается улучшением профиля сердечно-сосудистых факторов риска [659] и снижением частоты ИБС [660] и инсульта [661, 662]. Кроме того, у женщин постменопаузального возраста, которые получали гормонозаместительную терапию, было отмечено менее значительное повышение систолического АД по сравнению с контролем [663]. Однако последние крупные исследования не подтвердили эффективность гормонозаместительной терапии в отношении профилактики сердечно-сосудистых исходов и продемонстрировали увеличение риска рака и сердечно-сосудистых заболеваний [664, 665]. В систематизированном обзоре группы Cochrane было показано, что единственным благоприятным эффектом гормонозаместительной терапии было снижение частоты переломов костей и рака толстой кишки, которое сопровождалось

значительным увеличением риска коронарных исходов, инсульта, венозных тромбозов и легочных эмболий, рака молочной железы, заболеваний желчного пузыря, а у женщин в возрасте старше 65 лет – деменции [666]. В связи с этим в настоящее время женщинам постменопаузального возраста не рекомендуется назначать гормонозаместительную терапию с целью кардиопротекции [667].

7.7.3. Артериальная гипертензия у беременных

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

Критерии диагностики АГ во время беременности неоднородны [2, 668]. В прошлом ее критерием служило повышение АД во втором триместре по сравнению со значениями, зарегистрированными в первом триместре и до беременности, однако сегодня АГ предпочитают диагностировать на основании абсолютных значений АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) [669]. Диагностировать АД во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных значений. Однако показано, что среднесуточные значения АД имеют преимущества перед стандартными показателями и позволяют предсказать появление протеинурии, риск преждевременных родов, массу тела новорожденного и в целом исходы беременности [670-672]. Таким образом, с диагностическими и лечебными целями полезно проведение амбулаторного мониторинга АД, особенно у беременных женщин высокого риска с АГ, а также у пациенток с диабетом или нефропатией. До последнего времени диастолическое АД рекомендовали регистрировать в фазу IV Короткова (в этом случае АД теснее коррелирует с интраартериальными значениями), а не в фазу V (исчезновение тонов), когда могут быть зарегистрированы слишком низкие значения [673]. Однако фазу IV труднее идентифицировать, а измеренные значения АД оказываются менее воспроизводимыми [674]. В настоящее время диастолическое АД у беременных рекомендуют измерять в фазу V [675, 676]. В фазу IV его измеряют только, если тоны определяются при давлении в манжете, приближающемся к 0 мм рт. ст.

АГ во время беременности включает в себя следующие формы:

- АГ, имевшаяся до беременности: наблюдается у 1-5% беременных женщин. Критерием служит повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. до беременности

или в течение первых 20 нед, которое обычно сохраняется в течение более 42 дней после родов. Может сочетаться с протеинурией.

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

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

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

При повышении систолического АД до 140-149 и/или диастолического АД до 90-95 мм рт. ст. целесообразно использование немедикаментозных методов [677]. В зависимости от уровня АД, срока беременности и наличия факторов риска подходы к лечению могут включать в себя тщательное наблюдение и ограничение физической активности. Рекомендуется нормальная диета без ограничения потребления соли. Эффективность некоторых мер профилактики гестационной гипертензии, особенно преэклампсии, таких как применение кальция (2 г/сут) [678], рыбьего жира [679] или ацетилсалициловой кислоты в низких дозах [680], не подтверждена, поэтому они не рекомендуются. Однако аспирин в низких дозах используется с профилактической целью у женщин с ранней преэклампсией (<28 нед). Снижение массы тела способствует уменьшению АД, однако оно не рекомендуется во время беременности женщинам с ожирением, учитывая возмож-

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

показана, если гестационная АГ сопровождается протеинурией и другими осложнениями, такими как нарушения зрения и свертывания или дистресс у плода.

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

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

7.8. Метаболический синдром (рамка 19)

Рамка 19. Метаболический синдром

- Метаболический синдром характеризуется различными сочетаниями висцерального ожирения и нарушений обмена глюкозы, липидов и повышением АД. Он часто встречается у людей среднего и пожилого возраста.
- У больных с метаболическим синдромом выше частота микроальбуминурии, гипертрофии левого желудочка и повышения жесткости стенок артерий, имеется высокий сердечно-сосудистый риск и значительно повышена вероятность развития сахарного диабета.
- У больных метаболическим синдромом необходимо проводить более тщательное обследование с целью выявления бессимптомного поражения органов-мишеней. Желательно амбулаторное мониторирование АД и измерение АД в домашних условиях.
- Всем пациентам с метаболическим синдромом показана интенсивная модификация образа жизни. Антигипертензивную терапию следует начинать с препаратов, которые не способствуют развитию сахарного диабета. В связи с этим целесообразно использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, к которым при необходимости добавляют антагонист кальция или тиазидный диуретик в низкой дозе. АД желательно снижать до нормальных значений.
- Отсутствие соответствующих клинических исследований не позволяет рекомендовать применение антигипертензивных средств у всех пациентов с метаболическим синдромом и высоким нормальным АД. Имеются данные о том, что блокада ренин-ангиотензиновой системы может задержать развитие АГ.
- При наличии дислипидемии и сахарного диабета целесообразно назначать статины и противодиабетические средства. Сенситизаторы инсулина значительно снижали частоту развития сахарного диабета, однако их достоинства и недостатки при наличии нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе как компонентов метаболического синдрома не доказаны.

Метаболический синдром включает различные нарушения обмена глюкозы и липидов, а также АГ. Широко используемые критерии диагностики этого состояния (хотя и не общепринятые) были предложены экспертами Национальной образовательной программы

по холестерину [49]. Основными признаками метаболического синдрома являются следующие: 1) высокая распространенность (до 30-40%) у людей среднего и пожилого возраста; 2) значительное повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [69,692-694]; 3) увеличение риска развития сахарного диабета в 3-6 раз [695,696], а также более высокий риск формирования АГ [31-33,476]; 4) частая ассоциация с бессимптомным поражением органов-мишеней, в частности микроальбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации [697-699], повышением жесткости стенок артерий [700], гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией, дилатацией левого предсердия [69,697,698,701-703], и в некоторых исследованиях – утолщением стенки сонных артерий [704]. Некоторые изменения могут быть выявлены независимо от наличия АГ как компонента метаболического синдрома [69,705]. Гипертрофия левого желудочка ассоциируется с более высоким риском [69], как и повышение домашних и амбулаторных значений АД в дополнение к офисным показателям [69]. Метаболический синдром часто сопровождается повышением маркеров воспаления, таких как высокочувствительный СРБ, который может вносить вклад в атерогенный эффект [706] и вызывать дальнейшее повышение сердечно-сосудистого риска [172,707].

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

При наличии АГ, сахарного диабета или дислипидемии больные метаболическим синдромом нуждаются

в антигипертензивных, противодиабетических или липидснижающих средствах. У пациентов с АГ и метаболическим синдромом имеется высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому в таких случаях целесообразно добиваться снижения АД до более низких значений [69]. Однако оптимальные целевые уровни АД у больных метаболическим синдромом не изучались. Как указано в разделах 4.4.5, 5.5 и 6.2.1, при отсутствии специальных показаний у пациентов с метаболическим синдромом следует избегать назначения бета-блокаторов, которые способствуют развитию сахарного диабета, а также оказывают нежелательное действие на массу тела [715], чувствительность к инсулину и липидный профиль [716]. Эти эффекты менее выражены или отсутствуют у новых бета-блокаторов, обладающих вазодилатирующими свойствами, таких как карведилол и небиволол [572,717]. Диабетогенные и другие метаболические эффекты характерны также для тиазидных диуретиков, особенно в высоких дозах [455], поэтому их не рекомендуется рассматривать как препараты первой линии у больных метаболическим синдромом. Возможно применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов или ингибиторов АПФ, лечение которыми ассоциируется с более низкой частотой сахарного диабета по сравнению с другими классами антигипертензивных средств [455,458,460,718]. Кроме того, они оказывают органопротективное действие (см. раздел 4.5). Если монотерапия одним из подобных препаратов не обеспечивает контроль АД, можно добавить дигидропиридиновые или недигидропиридиновые антагонисты кальция, которые метаболически нейтральны и благоприятно влияют на состояние органов-мишеней (см. раздел 4.5). Кроме того, комбинированная терапия блокатором ренин-ангиотензиновой системы и антагонистом кальция сопровождалась более низким риском развития сахарного диабета, чем стандартная терапия диуретиком и бета-блокатором [330,331]. Больные метаболическим синдромом обычно страдают ожирением и сольчувствительной АГ [719], поэтому на втором или третьем этапе лечения обоснованно назначение тиазидного диуретика. Хотя тиазидные диуретики в низких дозах могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ [331,455,720], они в меньшей степени снижают сывороточную концентрацию калия, что нивелирует нежелательное влияние гипокалиемии на инсулинорезистентность, толерантность к углеводам и развитие сахарного диабета [721]. Поддержание уровня калия предупреждало развитие нарушения толерантности к глюкозе под действием тиазидов [592,593]. Это свидетельствует о том, что комбинация тиазидного и калийсберегающего диуретика может иметь преимущества перед одним тиазидным диуретиком.

Отсутствие специальных исследований у больных ме-

таболическим синдромом не позволяет однозначно судить о том, следует ли сочетать немедикаментозные меры с антигипертензивной терапией у пациентов, не страдающих АГ или сахарным диабетом, хотя сочетание различных факторов риска и частое поражение органов-мишеней повышает сердечно-сосудистый риск у таких пациентов. Доводы за и против назначения блокатора ренин-ангиотензиновой системы пациентам с высоким нормальным АД обобщены в разделе 5. Сделан вывод о том, что в настоящее время интенсивная модификация образа жизни остается главным подходом к лечению, однако в некоторых случаях возможно применение лекарственных препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, которые предупреждают развитие АГ и сахарного диабета и оказывают благоприятное влияние на состояние органов-мишеней, особенно часто поражаемых в этой группе высокого риска. Польза применения противодиабетических препаратов у больных метаболическим синдромом, не страдающих сахарным диабетом, убедительно не доказана. При анализе 5 проспективных исследований, в которых изучались ингибиторы альфа-глюкозидаз у больных с нарушенной гликемией натощак, было выявлено снижение частоты развития сахарного диабета 2-го типа. Однако авторы не выявили значимой разницы в смертности, частоте других неблагоприятных исходов, уровнях гликированного гемоглобина и АД [722]. Недавно для лечения сахарного диабета 2-го типа были зарегистрированы тиазолидиндионы, которые повышают чувствительность к инсулину благодаря стимуляции PPAR γ рецепторов; этот эффект в меньшей степени свойственен некоторым антагонистам ангиотензиновых рецепторов [723,724]. Один из этих препаратов (розиглитазон) изучали у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. Была показана его высокая эффективность в профилактике развития сахарного диабета [725]. Однако эти агенты повышают массу тела и вызывают задержку жидкости, что затрудняет оценку коэффициента польза/риск при отсутствии явного сахарного диабета. У больных сахарным диабетом пиоглитазон значительно снижал риск развития основных сердечно-сосудистых исходов [726]. Препараты этого класса оказывали небольшое, но достоверное гипотензивное действие [727]. В плацебоконтролируемых исследованиях блокатора эндоканнабиноидных С1-рецепторов римонабанта было отмечено снижение массы тела и окружности талии, а также благоприятные изменения сердечно-сосудистых факторов риска, таких как уровни глюкозы плазмы, холестерин ЛПВП, сывороточные триглицериды и инсулинорезистентность [728-731]. Имеются данные о том, что этот препарат не повышает АД и может даже вызвать его снижение. Влияние римонабанта на сердечно-сосудистый риск в настоящее время изучается в проспективном исследовании [732].

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

7.9. Резистентная гипертензия (рамка 20)

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

Одной из самых частых причин резистентной гипертензии (рамка 20) является низкая приверженность антигипертензивной терапии и немедикаментозным мерам (в частности, продолжение злоупотребления алкоголем). В этой ситуации возможны два подхода к лечению. Иногда имеет смысл прекратить всю терапию под тщательным наблюдением врача и назначить новую более простую схему. Возможна также госпитализация на

Рамка 20. Причины резистентной гипертензии

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

Причины ложной резистентной гипертензии

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

короткий срок. Другой нередкой причиной резистентной АГ является обструктивное апноэ во сне [736-739] – возможно, за счет поздних эффектов гипоксии и стимуляции хеморецепторов, а также нарушения сна. Кроме того, необходимо исключить причины вторичной гипертензии (см. раздел 9). Например, скрытый стеноз почечной артерии может привести к развитию рефрактерной АГ. Хотя шансы на снижение АД выше у молодых людей, тем не менее, у таких пациентов можно уменьшить потребность в антигипертензивных препаратах в результате реваскуляризации почечной артерии с помощью баллонной ангиопластики и стентирования. Причиной неадекватного снижения АД может быть также необратимое или малообратимое распространенное поражение сердечно-сосудистой системы. Перегрузка объемом может быть следствием прогрессирующей почечной недостаточности, избыточного потребления соли, гиперальдостеронизма и особенно часто – неадекватной диуретической терапии. Наконец, следует учитывать возможность АГ «белого халата» или неадекватного измерения АД (использование манжет недостаточного размера, которое приводит к завышению результатов измерения). У пожилых людей необходимо также исключать псевдогипертензию, когда невозможно сдвинуть жесткую стенку сосуда с помощью манжеты, а измеренное АД превышает реальное.

Первым этапом ведения больного резистентной гипертензией должны быть тщательное изучение анамнеза и обследование, в первую очередь – с целью исключения причин вторичной гипертензии. Обследование должно включать в себя амбулаторное монитори-

рование АД, которое помогает оценить степень повышения АД и сердечно-сосудистый риск [96]. Необходимо оценить приверженность к лечению. При опросе иногда удается установить возможные причины резистентности гипертензии, например, периодическое употребление алкоголя.

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

7.10. Неотложные ситуации

Неотложные ситуации возникают в тех случаях, когда тяжелая АГ приводит к острому поражению органов-мишеней. Значительное повышение АД, ассоциирующееся с острым нарастанием поражения органов-мишеней, которое иногда наблюдается у пожилых людей с изолированной систолической гипертензией, не следует считать неотложным состоянием. В таких случаях необходима экстренная терапия, однако она соответствует таковой при хроническом повышении АД. Наиболее важные неотложные состояния перечислены в табл. 8. Они встречаются редко, но могут создавать угрозу для жизни. При их развитии необходимо быстрое лечение АГ. Следует, однако, соблюдать осторожность,

Таблица 8. Неотложные состояния при артериальной гипертензии

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

так как чрезмерно резкое падение АД может осложниться нарушением перфузии головного мозга и развитием церебрального инфаркта или поражения миокарда и почек.

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

7.11. Злокачественная гипертензия

Хотя существует очевидный перекрест между резистентной и злокачественной гипертензией, в большинстве развитых стран последняя встречается нечасто. В основном ее наблюдают у пациентов, занимающих более низкое социальное положение. Злокачественная АГ характеризуется значительным повышением АД (диастолическое АД обычно, но не всегда, превышает 140 мм рт. ст.) и поражением сосудов, которое может проявляться кровоизлияниями или экссудатами в сетчатку и/или отеком соска зрительного нерва [745]. Некоторые врачи используют термин «быстро прогрессирующая АГ», если имеется подобный синдром, но отсутствует отек соска зрительного нерва. Злокачественная АГ может наблюдаться при различных состояниях. Тяжелая или плохо контролируемая эссенциальная АГ обычно предшествует ее развитию, хотя в некоторых исследованиях, возможно, недооценивалась важность вторичных причин повышения АД [746]. Сообщалось, что многие пациенты со злокачественной гипертензией являются курильщиками, а у афроамериканцев она встречается чаще, чем у белых [747]. Частота этого состояния среди больных АГ явно снизилась в результате более раннего и эффективного лечения, а также устранения многих предрасполагающих факторов. В основе злокачественной гипертензии лежит нарушение ауторегуляции в результате постоянного воздействия на стенку артерий очень высокого АД. При морфологическом исследовании в стенке сосудов выявляли пролиферацию миоинтимы и фибриноидный некроз. Выраженность пролиферативных изменений коррелирует с тяжестью и длительностью значительного повышения АД [748]. Фибриноидный некроз развивается в резуль-

тате спазма и форсированной дилатации мелких артерий. Протекание жидкости во внеклеточное пространство сопровождается небольшими геморрагиями и поражением органов-мишеней [748].

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

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

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

8. Лечение сопутствующих факторов риска (рамка 21)

8.1. Гиполипидемические средства

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

Рамка 21. Лечение сопутствующих факторов риска

Гиполипидемические средства

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

Антитромбоцитарная терапия

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

Контроль гликемии

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

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

В двух исследованиях (ALLHAT и ASCOT) изучалась эффективность терапии статинами специально у больных АГ. В ALLHAT применение правастатина в дозе 40

мг/сут у 10000 больных АГ (примерно у 2/3 имелось поражение сосудов) привело к снижению уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП (на 11% и 17%, соответственно) по сравнению с обычной терапией, но не оказало существенного влияния на частоту ИБС, инсульта и общую смертность [759]. В исследовании ASCOT [760] терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут более чем у 10 000 больных АГ с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска и уровнем общего холестерина менее 6,5 ммоль/л привела к его снижению на 19,9%, по сравнению с плацебо. Гиполипидемический эффект сопровождался значительным снижением частоты сердечно-сосудистых исходов (на 36%) и инсульта (на 27%). Положительные результаты исследования ASCOT могли отражать более значительную разницу уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП между группой больных, получавших активный препарат, и контрольной группой.

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

8.2. Антитромбоцитарная терапия

Антитромбоцитарные средства, прежде всего аспирин в низкой дозе (75–100 мг/сут), снижали риск инсульта и/или инфаркта миокарда в различных выборках пациентов (от людей среднего возраста с низким сердечно-сосудистым риском до пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями) [763]. Риск серьезных сосудистых исходов снижался примерно на 25%. Однако длительная терапия аспирином в низкой дозе примерно в два раза увеличивает риск серьезных

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

нию частоты внутримозговых кровоизлияний, которое было отмечено в некоторых исследованиях [311,765,766-769]. Следовательно, больным АГ высокого и очень высокого риска аспирин следует назначать, по-видимому, только после достижения эффективного контроля АД.

8.3. Контроль гликемии

Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [771-773]. Как указано в разделе 7.2, АГ часто встречается у больных сахарным диабетом. У таких пациентов наблюдается значительное увеличение суммарного сердечно-сосудистого риска. Более того, АГ сама по себе удваивает риск развития сахарного диабета 2-го типа [774]. Эффективный контроль гликемии имеет большое значение для больных АГ и сахарным диабетом. В исследовании UKPDS интенсивный контроль гликемии у больных АГ и сахарным диабетом 2-го типа привел, в основном, к снижению риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений [775]. Однако другие исследования показали, что более интенсивная модификация образа жизни и фармакотерапия, обеспечивающие нормализацию нарушенного метаболизма глюкозы, снижают также риск макрососудистых осложнений [776-778]. В исследовании EDIC недавно было установлено, что этот эффект, по крайней мере, отмечается у больных сахарным диабетом 1-го типа [779]. Существует прямая связь между частотой макро- и микрососудистых осложнений и средним уровнем HbA_{1c}; при этом отсутствует пороговая концентрация последнего, ниже которой не происходит дальнейшего снижения риска [778,780]. Согласно рекомендациям по лечению сахарного диабета, целевая концентрация глюкозы натощак составляет $\leq 6,0$ ммоль/л (108 мг%), а уровень гликированного гемоглобина – $< 6,5\%$ [168,781]. Учитывая известные эффекты тиазидных диуретиков и бета-блокаторов на метаболизм глюкозы, применение этих антигипертензивных препаратов у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе может потребовать более ранней и интенсивной сахароснижающей терапии [316,331]. Дополнительная информация о благоприятных эффектах более жесткого контроля гликемии будет получена после завершения двух крупных рандомизированных исследований у больных сахарным диабетом 2-го типа – ACCORD (www.accord-trial.org) и ADVANCE [782], в которых изучаются также дополнительные протективные эффекты более жесткого контроля АД.

9. Скрининг и лечение вторичной гипертензии

У небольшой части взрослых больных АГ удается уста-

новить конкретную причину повышения АД. Для простого скрининга вторичных форм гипертензии достаточно сбора анамнеза, физикального обследования и стандартных лабораторных тестов. На наличие вторичной гипертензии могут указывать более значительное повышение АД, внезапное развитие или прогрессирующее течение гипертензии и отсутствие ответа на фармакотерапию. В таких случаях могут потребоваться дополнительные исследования.

9.1. Заболевания паренхимы почек

Паренхиматозные заболевания почек являются самыми распространенными причинами вторичной гипертензии. Наличие пальпируемых двусторонних образований в верхней части живота характерно для поликистоза почек и служит основанием для ультразвукового исследования. Последний метод сегодня практически заменил внутривенную урографию при изучении анатомии почек. При внутривенной урографии приходится вводить потенциально нефротоксичное контрастное вещество, тогда как ультразвуковой метод является неинвазивным и позволяет получить всю необходимую информацию о размерах и форме почки, толщине коркового слоя, наличии обструкции мочевых путей и образований в почках [783]. С целью скрининга паренхиматозных заболеваний почек целесообразно выполнять анализ мочи (белок, эритроциты и лейкоциты) и измерять сывороточную концентрацию креатинина [784,785]. Эти исследования целесообразно проводить всем больным АГ (см. раздел 3.4). Если повторные анализы мочи и сывороточные уровни креатинина нормальны, то можно исключить наличие паренхиматозного заболевания почек. Наличие эритроцитов и лейкоцитов следует подтвердить с помощью микроскопии мочи. Если результаты указанных тестов оказываются положительными, необходимо детальное обследование почек.

9.2. Реноваскулярная гипертензия

Реноваскулярная АГ находится на втором месте среди причин вторичной гипертензии. В специализированных центрах ее диагностируют примерно у 2% взрослых больных с повышенным АД [786]. Она обусловлена стенозом почечных артерий, который в пожилом возрасте часто имеет атеросклеротическое происхождение. Доля фибромышечной дисплазии среди всех случаев реноваскулярной гипертензии составляет 25%. Ее чаще всего обнаруживают у молодых людей. Реноваскулярную гипертензию следует подозревать при внезапном развитии или прогрессировании АГ, а также при наличии высокой гипертензии, которая плохо поддается лечению. Признаки стеноза почечной артерии включают в себя шум в проекции почечных сосудов, гипокалиемию и прогрессирующее ухудшение функции

почек. Однако эти симптомы отсутствуют у многих пациентов. С целью скрининга можно измерять продольный размер почки с помощью ультразвукового метода. Обычно критерием диагноза реноваскулярной гипертензии считают разницу длины двух почек более 1,5 см, хотя этот признак обнаруживают только у 60-70% больных реноваскулярной гипертензией [787]. Цветная доплерография часто позволяет выявить стеноз почечной артерии, особенно локализующийся ближе к месту ее отхождения от аорты [788]. Кроме того, этот метод позволяет определить индекс резистентности, который дает возможность предсказать результаты ангиопластики и стентирования. Методом выбора в диагностике реноваскулярной гипертензии считают трехмерную магнитно-резонансную ангиографию с гадолинием [789]. Высокой чувствительностью обладает спиральная КТ, хотя она предполагает введение контрастного вещества и достаточно высокое облучение. Если велика вероятность наличия стеноза почечной артерии, диагноз должен быть подтвержден с помощью дигитальной ангиографии. Это инвазивное исследование остается золотым стандартом диагностики заболевания. Для определения концентрации ренина в почечных сосудах необходима катетеризация, а инвазивность и сложность метода не компенсируются его чувствительностью или специфичностью. Этот метод не может быть рекомендован для скрининга.

Подходы к лечению реноваскулярной гипертензии вызывают споры, учитывая ограниченное число крупных клинических исследований и трудности оценки вероятного ответа на реваскуляризацию почечных сосудов [786]. Однако имеющиеся данные позволяют дать следующие рекомендации. 1) Рефрактерная АГ (т.е. сохранение повышенного АД, несмотря на лечение, по крайней мере, тремя антигипертензивными препаратами, включая диуретик), а также прогрессирующее снижение функции почек являются показаниями к реваскуляризации. 2) Хирургическая реваскуляризация постепенно вытесняется ангиопластикой [790]. 3) Ангиопластика является методом выбора при фибромышечной дисплазии и характеризуется высокой эффективностью, т.е. стойкой нормализацией АД или улучшением ответа на медикаментозную терапию [787,791]. Частота ответа ниже при атеросклерозе, при котором чаще развивается рестеноз [791]; его риск можно снизить с помощью стентирования, которое практически всегда выполняют после ангиопластики у больных атеросклеротическим стенозом почечных артерий. 4) В ряде исследований сравнивали результаты медикаментозной терапии и ангиопластики [792-794]; при их метаанализе выявлено небольшое, но достоверное преимущество инвазивного лечения [795]. Однако его результаты зависят от навыков и опыта врача, и фармакотерапия сохраняет большое значение для больных ате-

росклеротическим стенозом почечных артерий. Фармакотерапию следует считать методом выбора при сохранении функции почек, наличии ответа на лечение, умеренного стеноза почечной артерии и длительного (более 10 лет) анамнеза АГ. Учитывая высокий риск прогрессирования атеросклеротических изменений, лечение должно предполагать интенсивную модификацию образа жизни, применение аспирина в низкой дозе, статинов и различных антигипертензивных препаратов. Целесообразно использование тиазидных диуретиков в адекватных дозах в сочетании с антагонистами кальция, к которым могут быть добавлены блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, если отсутствует двусторонний стеноз почечных артерий. Такая терапия позволяет снизить АД у большинства больных с реноваскулярной гипертензией. Лечение может осложниться острым снижением функции почек и нарастанием уровня креатинина за счет ухудшения перфузии дистальнее стеноза. Эти проблемы чаще возникают при применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, однако уровень креатинина в сыворотке обычно нормализуется после прекращения терапии.

9.3. Феохромоцитома

Феохромоцитома – очень редкая причина вторичной гипертензии (0,2-0,4% случаев повышенного АД). Ее ежегодная распространенность составляет 2-8 на 1 млн населения [796]. Феохромоцитома может быть наследственной или приобретенной. АГ развивается примерно у 70% больных. Примерно у половины пациентов она является стабильной, а у другой половины проявляется гипертоническими кризами, сопровождающимися головной болью, потливостью, сердцебиениями и бледностью. Диагноз устанавливают на основании повышения уровней катехоламинов или их метаболитов в плазме или моче. Дополнительно могут быть проведены функциональные пробы. Самой высокой чувствительностью (97-98%) характеризуется измерение свободных метанефринов в плазме в сочетании с определением фракций метанефринов в моче. Однако первый метод недостаточно доступен, поэтому чаще всего определяют фракции метанефринов и катехоламины в моче [797]. Если их уровни очень высоки, то дополнительные исследования не требуются [798]. С другой стороны, умеренное повышение содержания этих веществ в плазме или моче позволяет заподозрить феохромоцитому, однако в этом случае могут быть выполнены функциональные пробы со стимуляцией глюкагоном или подавлением клонидином. Учитывая ограниченную специфичность функциональных проб, при пограничных изменениях лабораторных показателей многие клиницисты предпочитают сразу проводить визуализирующие исследования [799]. Проба с глюкагоном может быть проведена после эффективного лече-

ния альфа-адреноблокатором для профилактики резкого повышения АД после инъекции гормона. Пробу с клонидином считают отрицательной, если отмечается значительное снижение уровней катехоламинов в плазме [800].

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

9.4. Первичный альдостеронизм

Первичный альдостеронизм вызывает большие споры в последние годы. Это связано с тем, что его распространенность у больных первичной гипертензией в различных исследованиях колеблется от 1 до 11% [803,804]. В качестве метода скрининга рекомендуется определять уровень калия в сыворотке, однако гипокалиемия на начальной стадии болезни определяется только у небольшого числа больных [805,806]. В 30% случаев причиной первичного альдостеронизма являются аденомы надпочечников, которые

встречаются чаще у женщин и реже у детей. В 70% случаев наблюдается гиперплазия надпочечников. В редких случаях выявляют карциному надпочечников и альдостеронизм, наследуемый по аутосомно-доминантному типу [806]. Клинически развивается умеренная или тяжелая АГ, которая не поддается лечению. Наследственный гиперальдостеронизм обычно проявляется в детском возрасте. Первичный альдостеронизм может сочетаться с феохромоцитомой, гиперпаратиреозом и акромегалией. Высказывалось предположение [807], что исключать первичный альдостеронизм следует только у пациентов с гипокалиемией и истинной резистентной гипертензией. Для подтверждения диагноза могут быть выполнены проба с флудрокортизоном (применение гормона в течение 4-х дней не приводит к снижению уровня альдостерона в плазме ниже порогового значения) или измерение активности альдостерона и ренина в плазме [808]. В последние годы стали чаще измерять коэффициент альдостерон/ренин [809]. Однако уровень альдостерона может быть высоким, а активность ренина – низкой у пожилых людей и афроамериканцев. Кроме того, высокое значение этого коэффициента наблюдается при хронических заболеваниях почек, когда высокий уровень калия стимулирует секрецию альдостерона, а также при редких генетических мутациях, сопровождающихся повышенными уровнями альдостерона. При мета-анализе 19 исследований у 10 396 больных была выявлена высокая вариабельность коэффициента альдостерон/ренин. Значения его были высокими у 5,5-39% больных, однако аденому выявили только в 0-6,5% случаев [810]. В связи с этим польза показателя остается спорной. С целью визуализации аденомы сегодня используют КТ, МРТ или радиоизотопный метод с меченым холестерином. КТ и МРТ обычно позволяют исключить гиперплазию. Ложноположительные результаты встречаются достаточно часто, так как узелковую гиперплазию клубочковой зоны выявляют даже при наличии аденом, выделяющих гормон, тогда как выявленная аденома может оказаться нефункционирующей [811]. Это означает, что при проведении КТ или МРТ необходимо дополнительно производить забор венозной крови из надпочечников. Без этого у 25% больных аденомой, диагностированной при КТ, адреналэктомия оказывается необоснованной [812]. Резекцию надпочечника проводят лапароскопическим методом. В опубликованных сериях наблюдений случаи смерти зарегистрированы не были, а риск осложнений был минимальным. Средняя длительность пребывания в стационаре после операции составила 2,6 дня. Перед операцией и при гиперплазии надпочечников показано лечение антагонистом альдостерона, таким как спиронолактон. Однако этот препарат вызывает побочные реакции, в частности гинекомастию. В этом слу-

чае может быть использован эплеренон, хотя в рекомендуемых дозах он по эффективности уступает спиронолактону [813].

9.5. Синдром Кушинга

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

9.6. Обструктивное апноэ во сне

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

15-30 – на умеренное, более 30 – на тяжелое. Если не проводится лечение, обструктивное апноэ во сне может оказывать нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему, включая активацию симпатно-адреналовой системы, окислительный стресс, воспаление и эндотелиальную дисфункцию [738]. Синдром может способствовать повышению АД у значительной части больных АГ [817,818]. Прессорный эффект обычно связывают с нарушением рефлексорной регуляции функции сердечно-сосудистой системы и изменениями эндотелия [819]. Снижение массы тела у больных ожирением вызывает уменьшение тяжести синдрома. С целью его лечения используют специальные устройства, обеспечивающие дыхание под положительным давлением.

9.7. Коарктация аорты

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

9.8. Лекарственная гипертензия

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

10. Наблюдение (рамка 22)

Во время подбора антигипертензивной терапии пациентов следует наблюдать каждые 2-4 нед, чтобы скорректировать лечение (увеличение доз, присоединение других средств, снижение доз или отмена препарата) с учетом достигнутого АД и переносимости. В этот период желательно, чтобы пациент самостоятельно измерял АД в домашних условиях. Когда достигнуто целевое АД и контроль других факторов риска, кратность визитов можно значительно снизить. Пациентов с низким сердечно-сосудистым риском и легкой АГ можно наблюдать каждые 6 мес, тогда как пациенты с более высоким исходным АД и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском должны посе-

Рамка 22. Наблюдение больных

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

щать врача чаще. Частые визиты обоснованы у больных, получающих немедикаментозное лечение, так как 1) приверженность лечению низкая [500,584]; 2) ответ на терапию варьирует [820]; 3) при неэффективности следует своевременно назначить фармакотерапию.

Измерение АД в домашних условиях позволяет увеличить интервалы между визитами к врачу. Упростить схему наблюдения позволяют также современные технологии, например, телепередача результатов измерений АД в офис врача; такой подход позволяет добиться более высокой приверженности лечению [821]. Однако не рекомендуется значительно увеличивать интервалы между визитами, так как они позволяют обеспечить хорошие взаимоотношения между врачом и больным. Если в течение 6 мес не удастся достичь целевых показателей АД или контроль АД утрачивается, то пациента следует направить в специализированную клинику. Периодически необходимо оценивать состояние органов-мишеней, так как регресс имеющих изменений или отсутствие их прогрессирования имеет важное прогностическое значение (см. раздел 4.5). Дать четкие рекомендации по поводу сроков обследования трудно, однако следует помнить, что экскреция белка с мочой может уменьшиться в течение не-

скольких недель после начала лечения [473], тогда как уменьшение массы левого желудочка обычно выявляют не ранее, чем через 1 год [357]. В случае прекращения лечения у больных АГ АД рано или поздно вновь увеличивается до исходных значений. Тем не менее, при длительном сохранении контроля АД иногда удается уменьшить число лекарственных препаратов или их дозы, особенно на фоне активного улучшения образа жизни. Это связано с тем, что эффективная антигипертензивная терапия позволяет, по крайней мере частично, уменьшить анатомические изменения сосудов (т.е. ремоделирование артериол), которые поддерживают повышенное АД [476]. Однако подобные попытки необходимо предпринимать под постоянным контролем АД, предпочтительно в домашних условиях.

11. Внедрение рекомендаций (рамка 23)***Уменьшение разрыва между рекомендациями экспертов и неадекватным контролем АД в клинической практике***

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

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

Рамка 23. Как улучшить выполнение рекомендаций

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

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

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

Необходимо четко представлять себе препятствия внедрению рекомендаций в клиническую практику. Первым барьером является незнание рекомендаций. Этому способствует большое число рекомендаций, которые получают врачи, их дублирования многими научными обществами, национальными организациями и

медицинскими агентствами. Причиной путаницы могут быть даже небольшие различия между разными рекомендациями. Кроме того, у врачей часто возникают подозрения, что рекомендации могут отражать неадекватные научные представления экспертов, а также подвержены влиянию внешних факторов, в частности фармацевтических и страховых компаний. Врачи осознают, что они занимаются лечением конкретных больных, которые часто отличаются друг от друга, в то время как рекомендации освещают проблему лечения заболевания в целом. Этот аспект был учтен в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] и настоящих рекомендациях.

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

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

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

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

Литература

- Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993;11:905–918.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–183. GL.
- Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21: 1011–1053. GL.
- Top 10 papers published. *The Scientist* 2005;19:26. OS.
- ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779–1786. GL.
- Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002;23:1148–1152. GL.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774. MA.
- Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977;237:255–261. GL.
- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980;140:1280–1285. GL.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–839. MA.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913. MA.
- European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac.uk/UKbhfphg.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–76. OS.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562. OS.
- Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–386. OS.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18. OS.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223. OS.
- Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25:73–79.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kasterinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–1360. RV.
- Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):S29–S36. RV.
- Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680. OS.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbohm T, Gueyffier F, Liu L, Kerkilowski K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–872. MA.
- Darne B, Gierard X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392–400.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–1415. OS.
- Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Bouitrie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145–151. MA.
- Blacher J, Staessen JA, Gierard X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–1089. MA.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–2605. GL.
- Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961; 1–151. RV.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206–1252. GL.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003–1010. OS.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682–1686.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345: 1291–1297. OS.
- Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571–575.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3–S10. OS.
- Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261. OS.
- Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:1058–1065. OS.
- Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724. OS.
- Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006;24: 837–843. OS.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072–1077. OS.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112: 3384–3390. OS.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986;15:254–273. OS.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407–1414. GL.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610. GL.
- D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187. OS.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003. OS.
- World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–1992. GL.
- Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971;27:37–42. RV.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486–2497. GL.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum updated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850–2870. RV.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84–93.
- Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE sub-study. *J Hum Hypertens* 2004;18:453–459. OS.
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670. OS.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241. OS.
- Feringa HH, Baj JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535. OS.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356. OS.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Ornvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202. OS.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927. OS.
- Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781. OS.
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895–899. MA.
- Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52. OS.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313–2321. OS.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1489–1494. OS.
- Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Rulope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603–610. GL.
- Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;129:585–588. OS.
- King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:796–800. OS.
- Palatini P, Casiglia E, Paoletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;30:1267–73. OS.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevisan FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007;49:40–47. OS.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952. OS.

71. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2007; in preparation. GL.
72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983;53:96-104. OS.
73. Segar R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens 1998;16:1585-1592. OS.
74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. Hypertension 2006;47:155-161. OS.
75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallon JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. J Hypertens 2003;21:821-848.
76. O'Brien E, Waerber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. Br Med J 2001;322:531-536. GL.
77. Mancia G, Ombroni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Hypertens 2001;19:1755-1763. OS.
78. Mancia G, Ombroni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. Blood Press 1995;4:148-156.
79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Ombroni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an ambulatory blood pressure. Data from the ELISA Study. J Hypertens 2007;25:1087-94. OS.
80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. J Hypertens 1997;15:1493-1502.
81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997;95:1464-1470.
82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. Hypertension 1997;29:22-29. OS.
83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990;81: 528-536. OS.
84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Ombroni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001;19:1981-1989. OS.
85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. Kidney Int Suppl 1996;55:S81-S84. OS.
86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. Blood Press Monit 1996;1:251-254. OS.
87. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. JAMA 1999;282:539-546. OS.
88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. New Engl J Med 2003;348:2407-2415. OS.
89. Segar R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. Circulation 2005;111:1777-1783. OS.
90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. J Hypertens 2004;22:1663-1666. OS.
91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. Hypertension 2005;46:156-161. OS.
92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Hum Hypertens 2005;19:801-807. OS.
93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. Hypertension 2005;45:499-504. OS.
94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. Hypertension 2005;45:240-245. OS.
95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. New Engl J Med 2006;354:2368-2374. RV.
96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998;31:712-718. OS.
97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. J Hypertension 1992;10:385-391.
98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. J Hypertens 1994;12:469-473. OS.
99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. Hypertension 1985;7:597-601.
100. Mancia G, Ombroni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 1995;8:311-315. OS.
101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1994;12:1035-1039. OS.
102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988;2:397. RV.
103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002;20:2183-2189. OS.
104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994;24:793-801. OS.
105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study. Hypertension 2006;47:149-154. OS.
106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am J Hypertens 2006;19:243-250. OS.
107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. Am J Cardiol 1992;70:65-68. OS.
108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Circulation 1987;75:395-400.
109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Zeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1315-22. OS.
110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. Stroke 1998;29: 992-996. MA.
111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of bloodpressure. Lancet 1978; 1: 795-797.
112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003;107:1401-1406. OS.
113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J. editor Handbook of Physiology during Sleep. New York: Academic Press; 1980. pp. 1-55. RV.
114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. Circulation 1995;92:3201-3205. OS.
115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. Circulation 2004;109:2507-2510. OS.
116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. Hypertension 1998;32:965-971. OS.
117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? Am J Cardiol 2002;89:27A-33A. RV.
118. Undar L, Turkyay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. Ann Med 1989;21:429-433. OS.
119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133-1137. OS.
120. Sander D, Kukla C, Klingenhof J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. Circulation 2000;102:1536-1541. OS.
121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboli G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. Blood Press Monit 1996;1:3-11. OS.
122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Segar R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. Hypertension 2007; in press. OS.
123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. Am J Cardiol 1991;67:723-727. MA.
124. Mancia G, Segar R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. J Hypertens 1995;13:1377-1390. OS.
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. Hypertension 1998;32:255-259.
126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. Am J Hypertens 1997;10:798-803. OS.
127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. J Hypertens 1998;16:971-975. OS.
128. Zarne KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. Am J Hypertens 1997;10:58-67.
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hershfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? JAMA 1988;259:225-228. OS.
130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Ombroni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. Hypertension 1998;31:1185-1189. OS.
131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. Lancet 1983;2:695-698. OS.
132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. Hypertension 1987;9:209-215. OS.
133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Segar R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846-853.
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. J Am Coll Cardiol 2005;46:508-515. OS.
135. Khatrar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. Circulation 1998;98:1892-1897. OS.
136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. Circulation 2000;102: 1139-1144. OS.
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004;291:1342-1349. OS.
138. Verdecchia P, Reboli GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. Hypertension 2005;45: 203-208.
139. Segar R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. Circulation 2001;104:1385-1392. OS.
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. J Hypertens 2002;20:639-644. OS.
141. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation 2003;107:1297-1302. OS.
142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. Hypertension 2005;45:493-498. OS.
143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR (editors). Handbook of Hypertension. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104-122. RV.
144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. Med Sci Sports Exerc 2004;36:533-553. GL.
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. Circulation 1999;99:1831-1836. OS.
146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. Psychosom Med 2001;63:737-743. OS.

147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;7:234-241. CT.
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991;5:69-75. OS.
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992;20:337-339. OS.
150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992;116:203-210. OS.
151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992;69:225-228. OS.
152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995;75:53-57. OS.
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996;9:915-923. OS.
154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998;16:1215-1217. RV.
155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007;49:55-61.
156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002;89:536-540. OS.
157. Rostrop M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994;23(Suppl 1):1168-1171. OS.
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006;97:240-244. OS.
159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31-36. OS.
160. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001;19:1343-1348.
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:1-9. OS.
162. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension*. Elsevier; 2006. Vol.23:3-19.
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-123.
164. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-1836.
165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003;21:1299-1305.
166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225. RT.
167. Dhakam Z, McNienry CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214-219. RT.
168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136. GL.
169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818. OS.
170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-2639. OS.
171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397. OS.
172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419. OS.
173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597-1604. OS.
174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1871-1878. RV.
175. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254-270. RV.
176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:61-70. RV.
177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-556.
178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903. OS.
179. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2459-2464. RT.
180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169. GL.
181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426. OS.
182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-906. OS.
183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617-624. OS.
184. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-1333. OS.
185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Velthuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004;43(Suppl. 1):S16-S33. RV.
187. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-1793. OS.
188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566. OS.
189. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352. OS.
190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II):II56-II65. OS.
191. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Li CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-269. OS.
193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22. OS.
194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314. OS.
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-2349. OS.
196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459-464. OS.
197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-570. OS.
198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-171. OS.
199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262. OS.
200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391-1398. OS.
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458. OS.
202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108. GL.
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18, pp. 184-223. RV.
204. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Pagni A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731-738. OS.
205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics: An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-265.
206. Aurigemma GP, Gottlieb J, Shernanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042-1048. OS.
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140. GL.
208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006;23:817-828.
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-2216. OS.
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;24(suppl 6):41. (abstract).
211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004;93:54-58.
212. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202. OS.
213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-1933. OS.
214. Laakkonen JA, Kurl S, Eränen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005;165:1788-1793. OS.

215. Verdecchia P, Rebaldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcelati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218–223. OS.
216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151:412–418. OS.
217. Ciulla MM, Palotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:657–664. OS.
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984;69:775–782. OS.
219. Ciulla MM, Palotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552–557. RT.
220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427. RT.
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004;22:1201–1212. RT.
222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667–1676. RT.
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621.
224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465–469. OS.
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119–128. OS.
226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523–530. OS.
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:716–721. OS.
228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–2869. RV.
229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203–1206. OS.
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001;19:921–930. OS.
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993;22:523–526.
233. Rizzoni D, Porteri E, Gueffi D, Muesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238–1244.
234. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037–3043. OS.
235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muesan ML, Castellano M, Midlini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230–2235.
236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349:465–473. RV.
237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673–2678. OS.
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–665. OS.
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002;20:1671–1674. RV.
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999–1007. OS.
241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levy AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–2483.
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100. GL.
243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237–246. OS.
244. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219. OS.
245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682–1683. RV.
246. Rulope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967. RV.
247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355. RV.
248. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975. OS.
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolko R, Laroche P, McInnes GT, Mallion JM, Rulope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149–1159. OS.
250. Rulope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225. RT.
251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyakis SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213–2222. OS.
252. Segura J, Rulope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;22:1635–1639. RV.
253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180. OS.
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332–343. OS.
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001;2:702–706. OS.
256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103–1106. OS.
257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995;9:547–551. OS.
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielens JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–1159. OS.
259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–1140. OS.
260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:912–917.
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;24:889–894.
262. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34:655–658. OS.
263. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997;99:1873–79.
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997;28:1158–1164. OS.
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996;27:2262–2270.
266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21–25. OS.
267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–1282. OS.
268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531–1534. OS.
269. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000;31:1126–1129. OS.
270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145. OS.
271. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780–786. OS.
272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274:1846–1851. OS.
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006;19:1–7. RV.
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005;23:1113–1120.
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremadura B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis C, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046–2052. CT.
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremadura B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis C, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847–857. CT.
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636. CT.
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1026–1034. RT.
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council*. *BMJ* 1985;291:97–104. RT.
280. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–3264. RT.
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285. RT.
282. Amery A, Birkenhager W, Brinko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyterre M, De Schaefferdyer A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354. RT.
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041. RT.
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz G, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757–764. RT.
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeRoi J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;16:1237–1245. CT.

286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823–1829. CT.
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293:1145–1151. RT.
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405–412. RT.
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710–717.
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725–732. RT.
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261–1267.
292. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535. MA.
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076. MA.
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerkilowski K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–872. MA.
295. Gueyffier F, Bouillon F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;126:761–767. MA.
296. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
297. Bradley HA, Wiyosone CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:2131–2141.
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;141:614–627. MA.
300. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153. RT.
301. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172. RT.
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788. RT.
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857. RT.
304. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641–648.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebeendorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225. RT.
306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058–2068. RT.
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–886. RT.
308. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869. RT.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860. RT.
310. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002;18(Suppl A):7A–14A. MA.
311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
312. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976–980.
313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616. RT.
314. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:175–1756. RT.
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Svendsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–720. RT.
317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Koppole J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S. African American Study of Kidney Disease, Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:2719–2728. RT.
318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431. RT.
319. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097. RT.
320. Estacio RO, Jeffers BW, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652. RT.
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–372. RT.
322. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997. RT.
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, La-courciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082. RT.
324. Malocco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;12:160–167. RT.
325. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999;34:1129–1133. RT.
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIBC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004;27:181–191. RT.
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583–592. RT.
328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386–392.
329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951–958. MA.
330. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906. RT.
331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816. RT.
332. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opas S, Wedel H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003. RT.
333. Schrader J, Luder S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nifedipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–1226. RT.
334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanai K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study Group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431–1439. RT.
335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031. RT.
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004;329:1248–1249. RV.
337. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006;24:1681–1682. RV.
338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005;26:2381–2386. MA.
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52–61.
340. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–760. RT.
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1896. RT.

342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587. RT.
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553. MA.
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/CG034.
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width-ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004;13:330-334.
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Pademietri V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-1608. CT.
347. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293-2300. RT.
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46. MA.
350. Terpsa WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19:303-309. RT.
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248-1254. RT.
352. Zanchetti A, Rullope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2):S92. (abstract). RT.
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancica G, Zanchetti A. ELISA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lisinopril and atenolol in the European Lisinopril Study on Atherosclerosis (ELISA). *J Hypertens* 2005;23:1091-1098. CT.
354. Thurmman PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037-2042.
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-1176. RT.
356. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-1864.
357. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-1462. RT.
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitznerberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004;17: 660-667. RT.
359. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. The PICKEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICKEL study. *J Hypertens* 2005;23: 2063-2070. RT.
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623-1630. RT.
361. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-1838. RT.
362. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005;18:1563-1569. RT.
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-1475. RT.
364. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13: 1091-1095.
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:1021-1028. OS.
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:20-23.
367. Ciulla MM, Palotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381. (abstract). RT.
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Winberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006;15:198-206.
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22: 1597-1604. OS.
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684-690. RT.
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61-66. RT.
372. Havnerek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003;145:993-998. RT.
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:633-640. RT.
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23: 1589-1595. OS.
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49: 311-316. OS.
376. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007;25: 15-23.
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Homestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719. RT.
378. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006;24:S3 (abstract). RT.
379. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-2931. RT.
380. Ducharme A, Svedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86-92. RT.
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-557. RT.
382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242-1248. OS.
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002;106: 331-336. RT.
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46-50. RT.
385. Deserti M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G. on behalf of the GLISSI-AF Investigators; Rationale, design of the GLISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT 1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29-38. RT.
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933-1940. MA.
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438-443. RT.
388. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH. on behalf of the PRE-VEND IT Investigators; PREVENT IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649-653. RT.
389. Hedblad B, Wikstrand J, Jansson L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103: 1721-1726. RT.
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancica G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807-2812. RT.
391. Simon A, Gariépy J, Moysé D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949-2954. CT.
392. Terpsa WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309-1316. RT.
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102: 1503-1510.
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-925. CT.
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Irasapridine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-791. RT.
396. Ciulla MM, Palotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002;20: 1589-1596.
397. Palotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancica G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lisinopril or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005;23:1203-1209. CT.
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:387-397. RV.
399. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:959-965.
400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922-926. RT.
401. Rajzer M, Kloczek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:439-444. RT.
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17: 1050-1055. RT.

403. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214–219. RT.
404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49:389–400. RV.
405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Boussier MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644–1650. CT.
406. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006;24:1907–1914. MA.
407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extemera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998;352:1347–1351. RT.
408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005;18:1052–1059.
409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15: 361–369. RT.
410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993;12:300–305. RT.
411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nifedipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(Suppl 3): S73–S77.
412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:411–415. CT.
413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863–868. RT.
414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;312:801–805. CT.
415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033. MA.
416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;367: 899–900.
417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;367:900.
418. Zanchetti A, Ruliole LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099–2110. RV.
419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006;20:239–253. RT.
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1–290. GL.
421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggia AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426–2439.
422. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54–B64. RT.
423. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006;19: 1241–1248. RT.
424. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakraski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946. RT.
425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Scherthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037. CT.
426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landi M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252. MA.
427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *UKPDS38. BMJ* 1998;317:703–713. RT.
428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259. RT.
429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321: 412–429. OS.
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857–1863. RT.
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936–942. RT.
432. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-lordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951. RT.
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruliole L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Meckmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063–1071. RT.
434. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462. RT.
435. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 870–878.
436. Schjoed KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536–542. RT.
437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19: 511–519. RT.
438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936–946. CT.
439. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S42–S49. RT.
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595–600. CT.
441. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678. RT.
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23:2055–2061. RT.
443. White WB, Duprez D, St-Hilaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021–1026. RT.
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Foretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259–266. RT.
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moiseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Sandanba MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Olivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22: 1613–1622. RT.
446. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 117–124. RT.
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:597–601. RT.
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000;321:1440–1444.
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273–277. RT.
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8–20. MA.
451. Rossing K, Schjoed KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68: 1190–1198. RT.
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3038–3045.
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang JT. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991;121:1268–1273. OS.
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434–444. CT.
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
456. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739–751. RT.
457. Lindholm LH, Persson M, Alapovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563–1574. RT.
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453–1458. MA.
459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95: 29–35. CT.
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207. MA.
461. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705–708. RT.
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, Zinman B. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882–1885. RT.
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766. RT.
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551–1562. RT.
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wyllie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105:132–137. RV.
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1130–1134. OS.

467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 326:681. OS.
468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003;26:848–854. CT.
469. Verdecchia P, Reboli G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43: 963–969. OS.
470. Almgren T, Willeson O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS.
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. MA.
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;96:39F–44F.
473. Atkins RC, Brighenti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001;134:370–379. MA.
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;60:228–234. OS.
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354: 1685–1697. RT.
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363: 2049–2051. CT.
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kollock RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:547–551. OS.
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635–1640.
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208. OS.
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waerber B, Wedel H. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797–804. CT.
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730–1737. MA.
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1529–1538. MA.
484. Segal R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997;30:1–6. OS.
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004;22:435–445. MA.
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kollock R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–893. OS.
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438–448. MA.
488. Samuelsson OG, Wilhelmsson LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990;8:547–555.
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987;5:489–498. OS.
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989;298:1552–1556. CT.
491. Bonet S, Agusti A, Arnao JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;160:621–627. MA.
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;20:1461–1464. RV.
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruliole LM. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–436. RT.
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 3):S33–S40. RV.
495. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996;25:704–712. RV.
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996;14:809–811. RV.
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19:819–825. OS.
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003;21: 2207–2209. RV.
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005;7:324–326. RV.
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233. MA.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880–2883.
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10: 495–499.
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248–253.
504. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528–534.
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974;87: 558–564.
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1209–1215. OS.
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228. OS.
508. Bang LE, Butterschön L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271–274.
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens* 1997;15: 245–249. OS.
510. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37:187–193. OS.
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996;5: 71–77. RV.
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901–911. OS.
513. Rosenberg L, Kaufman DW, Helms SR, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511–1514. OS.
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–1416.
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939–944. MA.
516. Tevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991;83:1194–1201. OS.
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;343: 139–142. MA.
518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PJ, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955. RT.
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561–1568. RT.
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315:973–980. RV.
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995–2001. *Arch Intern Med* 2006;166:1961–1967.
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523–1528. MA.
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzis T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006;14:101–132.
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction* 1997;2:159–170. RV.
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27:1033–1039. OS.
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1:647–651. RT.
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10(Suppl 5):S42–S45.
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV.
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl 2): S643–S651. MA.
530. Gaudral NA, Gallo AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383–1391. MA.
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093–1099.
532. Robertson JII. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003;9:1–22.
533. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989;A11: 1011–1024.
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;38:321–325. OS.
535. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002;106: 1957–1961.
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997;29:802–807.
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296–308. GL.
538. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006. RV.
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10. RT.
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523–533. MA.
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493–1499. MA.
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153:1429–1438.

543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:785–796. RV.
544. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004;22:73–80. RT.
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999;12:84–92.
546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691–696. MA.
547. Viswanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004;92:335–340. OS.
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a lowglycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004;292:2482–2490.
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986;293: 1468–1471. RT.
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998;32:710–717. OS.
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Wirt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996;28: 37–41. OS.
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347–362. OS.
553. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884. MA.
554. Stevens VI, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;153:849–858. CT.
555. Stevens VI, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1–11. RT.
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–88. OS.
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with highnormal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667. RT.
558. Langford HG, Blaflout MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985;253:657–664. RT.
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839–846. RT.
560. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;328:533–537. OS.
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667–675. OS.
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484–S492. OS.
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251–259. MA.
564. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;15:567–569. RV.
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005;127:1072–1073. GL.
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deliganis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:326–331. GL.
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281: 1927–1936.
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250–254. RV.
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beveers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879–1886. RT.
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GJ, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Gierd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405–1412.
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT.
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397–1403. RT.
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdelatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000;160: 825–831. CT.
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410.
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:1967–1975. RT.
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503–1506. RV.
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217–226. RT.
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284.
580. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018. RT.
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebele A, Dechend R, Gratz P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelds IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;46:569–576.
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324: 1098–1104.
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waerber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005;14:196–209.
584. Waerber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985. RV.
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685–1691.
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;18:1691–1699. OS.
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326:1427. MA.
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995;8:189–192. RT.
589. Morgan TO, Anderson AI, Macinnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241–247. RV.
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008–2013. OS.
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;123:481–487. OS.
592. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shockey D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106–111. OS.
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;273:1135–1143. RV.
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125–130. RT.
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771. RT.
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1275–1282. OS.
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messeri FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006;8(Suppl A):A72 (abstract). MA.
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:793–801. RT.
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796. MA.
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremadura B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21: 2409–2417. RT.
601. Messeri FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279: 1903–1907. MA.
602. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beveers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491–1498. CT.
603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfield D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition, Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175–1180. CT.
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993;87: 631–636. RV.
605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002;20:1297–1302. OS.
606. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004–2009. OS.
607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS.
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685–688. OS.
609. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S17–S25. RV.
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696. RT.
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699–701. RT.
612. Trenkwalder P, Elmfield D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A. The Study on Cognition, Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31–37. CT.
613. Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neall B, Whitworth J, Zanchetti A. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;21:665–672. GL.

614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703. RT.
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455–458. RT.
616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Bevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S. The CHIPS Trial Group. CHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:649–655.
617. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A. CASCADE Consortium The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44: 625–630. OS.
618. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126–1129. OS.
619. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215–1222. OS.
620. Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:519–524.
621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4: 487–499. RV.
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3–S10. RV.
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007;25:307–313. OS.
624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951–958. OS.
625. Lee VC, Rhee DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693–704. MA.
626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N. OS.
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:1638–1645. RV.
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752–759. OS.
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with antiarrhythmic-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–1839. MA.
631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33–42.
632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:794–798.
633. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413–422. OS.
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315. OS.
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G–94G. RV.
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siampoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24: 2163–2168. CT.
637. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997;15:1063–1068. OS.
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483–489. OS.
639. Lip GY, Bevers M, Bevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997;90:571–575. OS.
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; 11:1111–1115. RV.
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:914–919. OS.
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969;36:67–76. OS.
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1925–1929.
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968;2:193–199. OS.
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968;2:199–205. OS.
647. Masi AT, Dugdale M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970;72:111–121. RV.
648. Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164: 741–747.
649. Curtis KM, Mohlajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179–188. MA.
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–1976. OS.
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;69:89–97. RV.
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269–2276. OS.
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998;8:39–45. OS.
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988;6 (Suppl):S614–S616. OS.
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;11:507–514. OS.
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colanelli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;14:729–736. OS.
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980;40:629–636. OS.
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002;161:409–415. OS.
659. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208. RT.
660. Grodstein F, Manson JE, Sampliner MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses Health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1–8. OS.
661. Falkenberg M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153: 1201–1209.
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993;153:73–79. OS.
663. Scuteri A, Bos AG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001;135:229–238.
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998;280: 605–613. RT.
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333. RT.
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lambert Q, Suckling JA. The Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868. CD004143.pub2. MA.
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005. GL.
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689–1712. GL.
669. Levine RJ, Ewell MG, Haut JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level ≥ 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 787–792. GL.
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001;6:355–370.
671. Churchill D, Perry IJ, Bevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7–10.
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521–526. OS.
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Bevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990;301:1198.
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347:139–142. OS.
675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131–135.
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradek J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyerol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761–781. GL.
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:907–919. GL.
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA.
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382–395. RT.
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antipaletolet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA.
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:227–237. RV.
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960–967. RT.
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718–722. RT.
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000;355: 81–82. RV.
685. von Dadelzen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87–92.
686. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelzen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999;318:1332–1336. GL.
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005;11:749–757. RV.
688. Lydakis C, Lip GY, Bevers M, Bevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999;12: 541–547. OS.
689. The Maggie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–1890. RT.
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1233–1238. OS.
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003;326:845–851.
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288: 2709–2716.

693. Gorman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. 4S Group the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141. OS.
694. Dekker JM, Gorman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666–673. OS.
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861–867. OS.
696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:2013–2018. OS.
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;257:503–513.
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;257:454–460. OS.
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:1991–1998.
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1978–1982. OS.
701. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;20:323–331. OS.
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006;47:881–886. OS.
703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875–882. OS.
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005;44:1232–1238. OS.
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23:1589–1595. OS.
706. Peps MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–1812.
707. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810–817. RV.
708. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
709. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;2(Suppl 6):51S–209S. GL.
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102: 2284–2299. GL.
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003;107:3109–3116. GL.
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403. RT.
713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Malinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350. RT.
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611–619. RT.
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001;2:275–280. RV.
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258–1265. RV.
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13. RT.
718. Abusisa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821–826. MA.
719. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287–294. RV.
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592–2597.
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–224. MA.
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005061. RV.
723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;22: 2253–2261. RV.
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054–2057.
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril reslizatone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinicag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of reslizatone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105. RT.
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Bettegheir J, Birkeland K, Gølay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Møkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skirha J, Smith U, Taton J. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289. RT.
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006;15:135–150. RV.
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389–1397.
729. Despres JP, Gølay A, Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–2134.
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761–775. RT.
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1160–1172. RT.
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT.
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919–928. RT.
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82 (1 Suppl):222S–225S. RV.
735. Cuspidi C, Mancia G, Sampieri L, Micheli V, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063–2070. OS.
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–2277. OS.
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:201–214. RV.
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:435–440. RV.
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205–208. RV.
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9 (Suppl 1):19–24. RV.
741. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46: 481–487. RT.
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25: 891–894. OS.
743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–2226. OS.
744. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kievel R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a craniocally implanted system: preliminary efficacy and safety results from the reos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006;24(Suppl 4):S300. (abstract).
745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp. 1233–1248. RV.
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979;301:1273–1276. OS.
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994;12:1297–1305. OS.
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease. 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964;62:497–515.
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958;27: 117–154. OS.
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985;3(Suppl 3):405–407. OS.
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13: 915–924. OS.
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005;96: 34F–38F. RV.
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:390–396. RV.
754. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166: 2307–2313.
755. Gorelick PB, Schneek M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997;16: 107–115. RV.
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22. RT.
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford J, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630. RT.
758. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559. RT.
759. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LT). *JAMA* 2002;288: 2998–3007. RT.
760. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet* 2003;361: 1149–1158. RT.
761. Borghi C, Dornni A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4:277–285. RV.

762. Kossoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467–494. RV
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307.
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337. RT.
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304. RT.
767. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136: 161–172. MA.
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. RV.
769. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265–271. MA.
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Rulope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002;20: 1015–1022. RT.
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234. OS.
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444. OS.
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997;40:680–686. OS.
774. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342:905–912. OS.
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853. RT.
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494. RT.
777. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393. RT.
778. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986. RT.
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653. CT.
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360–367. OS.
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999;16:716–730. GL.
782. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001;19(Suppl):S21–S28. RT.
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL. editors, *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. RV.
784. Keane WF, Knoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004–1010. GL.
785. Koler H, Wandel E, Brund B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115–120. OS.
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier, 2007. pp. 93–105. RV.
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344: 431–442. RV.
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fliegel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;50:1288–1292. OS.
789. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelsehoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401–411. MA.
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 3):S23–S29. RV.
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997;75:373–383. RV.
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;31:823–829. RT.
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329–335.
794. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007–1014. OS.
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44–50. MA.
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens* 2006;24: 2331–2339. RV.
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553–558.
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994;15:356–368. RV.
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004;43:907–910. RV.
800. Sjoberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992;152:1193–1197. RV.
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479–491. RV.
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;31:45–60. RV.
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293–2300. OS.
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'nonselective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21: 2149–2157. OS.
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vdt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983;74:641–651. RV.
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828–1834. RV.
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004;22:863–869. RV.
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315–318. OS.
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986;113:564–569. OS.
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. *J Clin Hypertens* 2006;8:887–893. RV.
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4526–4533. OS.
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. RV.
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensinaldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007;25:25–35. RV.
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605–1617.
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746–3753. RV.
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99–104. RV.
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320: 479–482. OS.
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1875–1882.
819. Parati G, Bilò G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. RV.
820. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989;i: 399–402. RT.
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005;11(Suppl 1):34–36. OS.
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19. RV.
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Rocella EJ. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26: 60–69. OS.
824. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199–1205. OS.
825. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005;23:1575–1581. OS.

Опубликовано и распространяется при поддержке
компании ЛЕК, группа «Сандоз»



Компания ЛЕК, группа «Сандоз» не участвовала в разработке данных рекомендаций
и не влияла на их содержание

Выражаем благодарность компании-спонсору