

Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского Общества Гипертензии

Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

Список комитета экспертов, составивших документ:

Giuseppe Mancia, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei, Ettore Ambrosioni, Michel Burnier, Mark J. Caulfield, Renata Cifkova, Denis Clement, Antonio Coca, Anna Dominiczak, Serap Erdine, Robert Fagard, Csaba Farsang, Guido Grassi, Hermann Haller, Anthony Heagerty, Sverre E. Kjeldsen, Wolfgang Kiowski, Jean Michel Mallion, Athanasios Manolis, Krzysztof Narkiewicz, Peter Nilsson, Michael H. Olsen, Karl Heinz Rahn, Josep Redon, Jose Rodicio, Luis Ruilope, Roland E. Schmieder, Harry A.J. Struijker-Boudier, Pieter A. van Zwieten, Margus Viigimaa and Alberto Zanchetti

Опубликовано согласно тексту Journal of Hypertension 2009, 27: 2121–2158
с разрешения European Society of Hypertension от 20.12.2009 г.

Перевод: Л.С. Коростовцева, А.О. Конради, И.В. Емельянов

Введение

В течение последних двух лет с момента выхода в 2007 году рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) Европейского Общества Гипертензии (ESH) [1] и Европейского Общества Кардиологов (ESC) [1] активно продолжался научно-исследовательский поиск в области АГ и были опубликованы важные результаты новых исследований (в том числе нескольких крупных рандомизированных исследований, посвященных изучению антигипертензивной терапии). Часть из них подтвердила данные, на которых основывались эксперты при составлении рекомендаций ESH/ESC 2007 года. В то же время результаты ряда исследований дали предпосылку для пересмотра некоторых из ранее существовавших представлений и обрисовали перспективу создания новых рекомендаций.

В настоящем документе проанализированы данные исследований, посвященных изучению АГ, которые были опубликованы в течение последних двух лет, и проведена оценка их вклада в понимание проблемы АГ. Кроме того, ряд критических замечаний в отношении ныне существующих рекомендаций ESH/ESC, так же как и других руководств, может быть полезным при подготовке третьей версии Европейских рекомендаций.

Наиболее важные заключения представлены в «блоках». Обсуждаемые далее разделы перечислены в блоке 1.

ОЦЕНКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ В СТРАТИФИКАЦИИ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Согласно рекомендациям ESH/ESC 2007 года, оценку общего сердечно-сосудистого риска следует проводить у всех пациентов для решения вопросов, касающихся дальнейшей тактики ведения, таких как уровень АД, при котором необходимо начать терапию; целевой уровень АД, к достижению которого нужно стремиться; применение двухкомпонентной терапии на первом этапе лечения; а также проведение коррекции дополнительных факторов риска — назначение липид-снижающей и дезагрегантной терапии [1]. В качестве важного критерия оценки общего риска сердечно-сосудистых осложнений Европейскими рекомендациями рассматривается субклиническое поражение органов-мишеней в связи с тем, что бессимптомные повреждения сердечно-сосудистой системы и почек являются ключевыми промежуточными стадиями континуума, связывающего такой фактор риска, как АГ и сердечно-сосудистые события и смерть. На основании целого перечня критериев (включающего прогностическую ценность, распространенность в популяции, доступность и стоимость исследования и другие), согласно Европейским рекомендациям 2007 года, выявление поражения органов-мишеней было определено как важный этап диагностики и оценки прогноза у пациентов с АГ. В дальнейшем все поражения органов-мишеней были разделены на 2 типа: 1) идентифицируемые относительно простыми и недорогими методами (например, с помощью электрокардиографического исследования, оп-

Блок 1. Темы
Оценка субклинического поражения органов-мишеней в стратификации общего сердечно-сосудистого риска
(1) сердце
(2) сосуды
(3) почки
(4) дополнительные показатели
(5) субклиническое повреждение органов-мишеней как маркер высокого риска сердечно-сосудистых осложнений
(6) прогностическая ценность лечения, приводящего к изменениям органов-мишеней
(7) заключение
Терапевтические подходы
(1) когда следует начинать антигипертензивную терапию
(2) целевые уровни АД
(3) Post hoc анализ исследований и эффекты на органы-мишени
(4) Феномен J-образной кривой
(5) Могут ли по-прежнему применяться рекомендации 2007 года?
Стратегии терапии
(1) выбор антигипертензивного препарата бета-блокаторы тиазидные диуретики ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину антагонисты кальция новые антигипертензивные препараты
(2) Есть ли смысл в ранжировании антигипертензивных препаратов в порядке выбора их использования?
(3) Препараты выбора
(4) Монотерапия и комбинированная терапия два подхода к снижению АД комбинация двух препаратов как первая ступень лечения предпочтительные лекарственные комбинации фиксированные комбинации (в одной таблетке) заключение
Терапевтические подходы при особых состояниях
(1) Лица пожилого возраста
(2) Сахарный диабет
(3) Патология почек
(4) Цереброваскулярная болезнь
(5) Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность
(6) Фибрилляция предсердий
(7) Артериальная гипертензия у женщин
(8) Эректильная дисфункция
Терапия сопутствующих факторов риска
(1) Гиполипидемические средства
(2) Дезагрегантная терапия
(3) Контроль гликемии
(4) К вопросу о «полипилюле»
Необходимость новых исследований

ределения уровня креатинина сыворотки крови, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и экскреции белка с мочой — для выявления микроальбуминурии или протеинурии) и поэтому пригодные для применения в рутинной клинической практике при обследовании пациентов с АГ; 2) требующие использования более

сложных или инструментальных методов обследования (эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование сонных артерий, определение скорости пульсовой волны) и вследствие этого рекомендуемые лишь для более детальной характеристики больного АГ. С тех пор важность выявления субклинического поражения органов-мишеней была подтверждена рядом дополнительных исследований, что убеждает использовать наиболее доступные и наименее затратные методы при рутинном обследовании пациентов с АГ.

Сердце

Несколько из недавно опубликованных исследований вновь пробудили интерес к электрокардиограмме как методу, обладающему прогностической ценностью в отношении сердечно-сосудистых событий. По результатам проспективного исследования, в котором проводилось анкетирование 7495 лиц взрослого населения США, значимым предиктором смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет оказался новый признак гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — расчетный индекс массы миокарда левого желудочка Новакод, определение которого основано на вольтажных критериях и характерных изменениях, отражающих наличие систолической перегрузки [2]. Данная связь оставалась значимой и после введения поправок на возраст, уровень систолического АД, курение, показатель холестерина и наличие сахарного диабета. Более того, согласно результатам исследования LIFE, у пациентов с АГ с электрокардиографическими признаками ГЛЖ наличие блокады левой ножки пучка Гиса было ассоциировано с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых причин (относительный риск 1,6), внезапной сердечной смерти (относительный риск 3,5) и риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности (относительный риск 1,7) [3]. Наконец, одно из последних проспективных исследований продемонстрировало, что вольтаж зубца R в отведении aVL высоко коррелирует с показателем массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), а также обладает дополнительной прогностической ценностью в отношении развития сердечно-сосудистых событий (дополнительно увеличивая риск на 9 % на каждые 0,1 мВ, превышающие нормальную величину R-зубца) даже в отсутствие электрокардиографических признаков ГЛЖ у пациентов с АГ [4].

Получены дополнительные данные о прогностической ценности других структурно-функциональных изменений, выявляемых при проведении ультразвукового исследования сердца — методики, интерес к которой сохраняется ввиду возможной точности определения ММЛЖ и геометрических особенностей ГЛЖ. Недавно опубликованы результаты ретроспективного исследования, в котором приняло участие более 35000 нормотензивных лиц и пациентов с АГ с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) [5]. Несмотря на сохранную ФВ, нарушение геометрии ЛЖ было выявлено у 46 % обследованных (у 35 % определено концентрическое ремоделирование ЛЖ и у 11 % — ГЛЖ), у которых риск

смертности от любых причин оказался выше в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной геометрической структурой ЛЖ. Хотя, по данным обследования афроамериканской популяции, включение в анализ исходных характеристик привело к значимому уменьшению корреляции между типами геометрической структуры ЛЖ и общей смертностью и сохранению связи только для мужской части популяции [6], в других исследованиях наличие данной связи было подтверждено. В 6-летнем проспективном наблюдении, включавшем греческую когорту из 1652 пациентов с АГ, наличие ГЛЖ, установленной эхокардиографически, было ассоциировано как с общей смертностью от всех причин и риском развития сердечно-сосудистых событий (относительный риск 1,53), так и с риском развития инсульта (относительный риск 2,01), независимо от общих сердечно-сосудистых факторов риска [7]. Кроме этого, по результатам ретроспективного анализа японской популяции, включавшей 1447 пациентов с АГ, принимавших участие в исследовании CASE-J, риск развития сердечно-сосудистых событий был в 2,6 раза выше у лиц с ИММЛЖ, равным или превышавшим 125 г/м^2 , по сравнению с теми, у кого этот показатель был ниже указанной величины [8]. В исследовании PAMELA четырех-пятикратное увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности было ассоциировано с наличием ГЛЖ, установленной по эхокардиографическим признакам, независимо от широкого спектра сопутствующих факторов риска, в том числе уровня «офисного», амбулаторного АД и показателей АД, полученных при самостоятельном измерении в домашних условиях. Значимое повышение риска отмечалось при увеличении ММЛЖ на 10 % в пределах нормальных значений, но было более выраженным, если исходный показатель превышал норму [9].

Сосуды

В рекомендациях 2007 года обсуждалась взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и наличием атеросклеротических бляшек, ассоциированных с последующими сердечно-сосудистыми событиями, подтвержденная данными исследования ELSA [10], продемонстрировавшим, что исходная толщина КИМ сонных артерий является предиктором сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня АД (как «офисного», так и амбулаторного). Данная связь правомочна для толщины КИМ, измеренной как на уровне бифуркации сонных артерий, так и на уровне общей сонной артерии, что позволяет высказать предположение, что и наличие атеросклероза (который отражает величина КИМ на уровне бифуркации), и наличие гипертрофии сосудистой стенки (оцениваемой при измерении КИМ общей сонной артерии) оказывают дополнительное негативное влияние на прогноз, помимо повышенного уровня АД. Неблагоприятное влияние наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях (относительный риск 2,3) было установлено при проспективном 13-летнем наблюдении за выборкой жителей Копенгагена без явной сердечно-сосудистой патологии [11]. Также получены сведения об ухудшении прогноза, ассоциированном с жесткостью

сосудистой стенки. 50 %-ое увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано при повышении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ $> 12 \text{ м/с}$) у жителей Копенгагена [11]. Более того, СРПВ оказался независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у жителей Японии при наблюдении в течение 8,2 года [12]. Наконец, в двух недавно опубликованных исследованиях установлено, что косвенные признаки жесткости стенок аорты и отражения пульсовой волны, такие как центральное АД и индекс аугментации, обладают независимой прогностической ценностью в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [13–14]. В частности, при обследовании 1272 нормотензивных лиц и пациентов с нелеченой АГ только центральное систолическое артериальное давление (АД) оказалось постоянным предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимым от различных факторов риска, в том числе ММЛЖ и толщины КИМ сонных артерий [14]. Однако в большинстве известных исследований дополнительная прогностическая ценность центрального АД, независимо от периферического, представляется весьма ограниченной, в связи с чем вопрос о целесообразности определения центрального АД при обследовании больных АГ и проведении оценки их прогноза остается открытым.

Почки

Со времени публикации рекомендаций 2007 года получены новые данные, подтверждающие прогностическую ценность рСКФ [1]. У жителей города Губбио (Италия) сердечно-сосудистые осложнения регистрировались значительно чаще при значениях рСКФ, соответствующих нижнему 10 %-ному процентилю (относительный риск 2,14) [16]. Также по результатам вышеупомянутого исследования греческой популяции [7] риск достижения комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность и развитие сердечно-сосудистых осложнений, был на 66 % выше при значении рСКФ от 15 до $59 \text{ мл/мин./1,73 м}^2$ независимо от наличия ГЛЖ и при введении поправочного коэффициента с учетом исходного сердечно-сосудистого риска [7]. Аналогичные результаты были получены при post hoc анализе данных исследования VALUE [17]: СКФ, рассчитанная в соответствии с формулой MDRD, оказалась независимым предиктором всех исходов, за исключением инсультов (относительный риск от 1,23 до 1,70 для различных исходов), и более чувствительным маркером, по сравнению с показателем клиренса креатинина, вычисленным по формуле Кокрофта-Голта, обладающего прогностической ценностью только в отношении общей смертности.

По результатам исследования ADVANCE, исходный уровень СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, оказался значимым предиктором почечных и сердечно-сосудистых осложнений у большой группы пациентов с сахарным диабетом тип 2, даже после внесения поправки на многочисленные сопутствующие факторы риска, включая уровень протеинурии. При снижении рСКФ на каждые 50 % от исходного уровня риск сердечно-сосудистых

осложнений возрастал в 2,2 раза, в то время как риск смерти от сердечно-сосудистых причин и риск развития почечных осложнений увеличился в 3,6 и 63,6 раза соответственно [18].

В дополнение к имеющимся доказательствам появились новые данные, свидетельствующие в пользу прогностической ценности умеренно выраженной протеинурии, называемой термином «микроальбуминурия» [19–20]. В двух популяционных исследованиях — исследованиях населения Губбио [16] и Копенгагена [11] — была подтверждена роль микроальбуминурии как важного предиктора сердечно-сосудистых исходов, значение относительного риска было соответственно в 2,15 и 3,10 раза выше для пациентов с выявленной микроальбуминурией, по сравнению с теми, у кого она не была зарегистрирована. В исследовании в Губбио сочетание микроальбуминурии с низкой рСКФ обладало суммарно большим эффектом (относительный риск составил 5,93). В исследовании ADVANCE [18] переход от одной клинической стадии к другой, определяемый по уровню микроальбуминурии, ассоциировался с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и почечных событий в 1,6; 2,0 и 3,3 раза соответственно при проведении мультивариантного анализа, что отмечалось также и при включении случаев прогрессирования от нормоальбуминурии к микроальбуминурии. Эффекты, связанные с исходным повышением уровня протеинурии и со сниженной рСКФ, были независимы друг от друга, а сочетание микроальбуминурии и уровня рСКФ менее чем 60 мл/мин./1,73 м² было ассоциировано с дополнительным повышением риска развития сердечно-сосудистых событий — в 3,2 раза, смертности от сердечно-сосудистых причин — в 5,9 раза и развития почечных событий — в 22,2 раза.

Дополнительные показатели органного поражения

В Европейских рекомендациях 2007 года упоминаются дополнительные показатели поражения органов-мишеней, прогностическая ценность которых убедительно доказана, однако их клиническое применение было затруднено вследствие ряда препятствий, таких как высокая стоимость и низкая доступность необходимых методов обследования, сложность и длительность процедур, а также в некоторых случаях отсутствие стандартизации показателей, полученных в разных лабораториях и в разных странах. На основании данных, появившихся в течение последних двух лет, нельзя утвердить какие-либо дополнительные маркёры поражения органов-мишеней, помимо уже включенных в рекомендации 2007 года, хотя, благодаря возрастающей доступности более сложных и передовых методик, а также снижающейся стоимости их обслуживания, такие дополнения, наиболее вероятно, будут внесены в недалеком будущем.

В этом контексте необходимо особое внимание уделить такому методу обследования, как ядерная магнитно-резонансная томография. Одно из последних исследований, хотя и не проспективное по дизайну,

продемонстрировало, что при проведении ядерной магнитно-резонансной томографии у 142 пациентов с АГ значительно чаще выявлялись бессимптомные повреждения головного мозга (44 %), чем поражения сердца (21 %) и почек (26 %), и в большом числе случаев они были зарегистрированы в отсутствие поражения других органов-мишеней [21]. Согласно появляющимся данным, наличие этих изменений соотносится с когнитивной дисфункцией [22–23] — проблемой чрезвычайной важности ввиду старения популяции [24]. При более широком применении ядерной магнитно-резонансной томографии возможно более частое выявление бессимптомных повреждений головного мозга в исследованиях, направленных на изучение прогноза и лечения у пациентов с АГ.

Прогностическая ценность структурных повреждений в небольших артериях подкожного слоя недавно была подтверждена в двух независимых исследованиях [25–26]. Однако инвазивность процедуры для оценки этого показателя ограничивает ее широкое применение. Многообещающей для широкого использования представляется новая неинвазивная методика для определения соотношения «медиа/просвет» в малых артериях сетчатки глаза [27], однако требуется проведение дополнительных исследований для оценки прогностической ценности этого показателя.

До сих пор нет определенного мнения об активно изучавшемся в последнее десятилетие маркёре сосудистого повреждения, получившем название эндотелиальной дисфункции. В выборке пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии (у 67 % выявлена АГ и у 22 % — сахарный диабет), взятых из популяции исследования в Северном Манхэттене, показатели поток-опосредованной вазодилатации оказались предикторами развития сердечно-сосудистых событий, однако этот эффект был зависим и от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [28]. Подобно этому, у большой когорты пациентов пожилого возраста исследования Cardiovascular Health Study поток-зависимая вазодилатация оказала незначительный дополнительный эффект на прогноз, определенный традиционными факторами риска [29]. Напротив, Muiesan et al. [30] недавно опубликовали результаты небольшого проспективного когортного исследования, в котором приняли участие пациенты с неосложненной АГ (n = 172), находившиеся под наблюдением приблизительно в течение 8 лет, у которых снижение поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии ниже средних значений было ассоциировано с частотой сердечно-сосудистых событий в 2,7 раза даже после внесения поправок на большинство значимых факторов риска. Однако той же группой исследователей было отмечено, что эндотелиальная дисфункция подкожных сосудов у пациентов с АГ не обладает прогностической ценностью в отношении развития сердечно-сосудистых событий [31], вероятно, вследствие различного влияния эндотелиальной дисфункции, определяемой в разных сосудистых руслах. Безусловно, необходимы последующие исследования для определения прогностической ценности показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ.

Необходимо подчеркнуть, что включаемые новые показатели оценки общего сердечно-сосудистого риска должны не только обладать прогностической ценностью, но и большей способностью предсказывать частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Это далеко не так просто зарегистрировать, и, очевидно, что в ряде случаев новые факторы риска, определяющие индивидуальный прогноз, не повышают точность оценки сердечно-сосудистого риска, проведенной при использовании других показателей, что лишь затрудняет проведение диагностических процедур, увеличивает затраты времени и расход финансовых ресурсов. Не так давно этот факт был подтвержден результатами Фрамингемского исследования, продемонстрировавшего, что включение маркёров воспаления не приводило к сколько-нибудь значимому повышению точности (чувствительности и специфичности) оценки общего сердечно-сосудистого риска [32].

Субклиническое повреждение органов-мишеней как маркёр высокого риска сердечно-сосудистых осложнений

Хотя сомнений в том, что наличие субклинического повреждения органов-мишеней повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, остается вопрос, всегда ли оно ассоциировано с переходом пациента в категорию лиц высокого риска, что соответствует абсолютному риску развития не менее 20 сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет на 100 пациентов. В Европейских рекомендациях 2007 года среди пациентов с выявленным субклиническим повреждением органов-мишеней выделена группа больных высокого общего сердечно-сосудистого риска. Недавние исследования подтверждают влияние субклинического повреждения сердца, сосудов и почек на повышение сердечно-сосудистого риска. Так, анализируя результаты некоторых крупных проспективных исследований, можно утверждать, что у пациентов с АГ наличие эхокардиографических признаков ГЛЖ, в особенности ее концентрического варианта, ассоциировано с частотой сердечно-сосудистых событий, равной 20 % в течение 10 лет и выше [5, 7, 33]. Частота сердечно-сосудистых событий, превышающая 20 % за 10 лет, также была установлена у мужчин, но не у женщин, с эхокардиографическими признаками ГЛЖ во Фрамингемском исследовании [34]. Наконец, в исследовании CASE-J у пациентов с АГ наличие ГЛЖ по данным эхокардиографического исследования было ассоциировано с частотой сердечно-сосудистых событий, развивающихся в течение 10-летнего периода, равной 24 %, по сравнению с 10 % у пациентов без ГЛЖ [8].

Аналогичные доказательства получены и в отношении сосудистого повреждения. В исследовании Cardiovascular Health Study [35] у пациентов пожилого возраста частота развития сердечно-сосудистых катастроф в течение 10 лет превышала 20 % в случаях, когда толщина КИМ общих сонных артерий равнялась 1,06 мм и более (четвертый и пятый квинтили), в то время как у лиц, у которых показатель КИМ соответствовал пер-

вому квинтилю ($< 0,87$ мм), частота была равна 10 %. В исследовании ELSA [10] у пациентов с АГ частота развития всех (больших и малых) сердечно-сосудистых событий была более 20 % за 10-летний период при толщине КИМ (общие сонные артерии и бифуркация), соответствовавшей третьему и четвертому квартилям ($\geq 1,16$ мм), и в случаях обнаружения хотя бы одной атеросклеротической бляшки. Напротив, у пациентов с показателем КИМ, значение которого не превышало первого или наименьшего квартиля ($< 0,98$ мм), частота развития сердечно-сосудистых событий за 10 лет была менее 10 %. Также у пациентов с АГ частота развития больших сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет была выше 10 % при каротидно-фemorальной СРПВ (показатель жесткости аорты), равной 16,3 м/с и выше (пятый квинтиль), и менее 10 %, если показатель жесткости аорты был в пределах первого и второго квинтилей [36]. Более того, в проспективном исследовании установлено, что даже бессимптомное поражение периферических сосудов, определенное по величине лодыжечно-плечевого индекса, ассоциировано с 10-летней частотой возникновения сердечно-сосудистых событий, достигающей 20 % [37–38].

Таким образом, существуют неоспоримые доказательства того, что у пациентов с АГ субклиническое поражение почек ассоциировано с повышением 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий до 20 % и более. Несколько лет назад были опубликованы результаты, свидетельствующие о связи сниженной функции почек, определяемой при повышении уровня креатинина сыворотки крови выше 1,5 мг/дл, с частотой развития сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет, равной 20 % и более [39–40]. В недавно проведенном проспективном когортном исследовании пациентов с АГ в Греции [7] низкая рСКФ была ассоциирована с приблизительно 20 %-ой частотой развития сердечно-сосудистых исходов за 10 лет, а еще более высокая встречаемость неблагоприятных событий отмечалась при сочетании низкой рСКФ и ГЛЖ. Более того, Jensen et al. [41] при проспективном наблюдении за пациентами с АГ отметили 20 %-ый риск развития ишемической болезни сердца в течение 10 лет при выявлении микроальбуминурии, в то время как в ее отсутствие риск не превышал 5 %. Также в исследовании популяции Губбио среди пациентов, у которых микроальбуминурия, уровень которой соответствовал наибольшим показателям, сочеталась со сниженной рСКФ (до минимальных значений) [16] более 78 % имели АГ.

Согласно Европейским рекомендациям 2007 года, пациенты с субклиническим поражением органов-мишеней имеют высокий риск даже в случае высокого нормального АД, однако данный факт не является общепризнанным. В общей популяции Фрамингемского исследования, отдельно для нормотензивных лиц и для пациентов с АГ, прогностическая ценность ГЛЖ, установленной по эхокардиографическим признакам, не получила подтверждения [34]. Более того, при введении поправки

на факторы риска сердечно-сосудистых исходов, в том числе и уровень АД, значимой связи между показателями нарушения почечной функции и сердечно-сосудистыми событиями в этой популяции выявлено не было [42]. В исследовании PREVEND [43] микроальбуминурия (20–200 мг/л) была ассоциирована с риском смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин, равным 4,7 %, в течение 10 лет, что соответствует лишь умеренному абсолютному риску согласно шкале SCORE [44]; также и по данным Фрамингемского исследования у лиц без АГ и сахарного диабета наличие микроальбуминурии выше значения медианы ассоциировано с 8,8 % риском возникновения сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет по сравнению с 2,9 % риском у людей, у которых уровень микроальбуминурии не превышал медианного значения [45].

Прогностическая ценность лечения, приводящего к изменениям органов-мишеней

В Европейских рекомендациях 2007 года констатируется, что изменения органов-мишеней под влиянием проводимой терапии также оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых исходов, и предлагается проводить оценку поражения органов-мишеней и во время лечения. Данный факт приведен с ссылкой на результаты исследования LIFE [46], согласно которым среди пациентов с АГ, у которых наблюдалось обратное развитие ГЛЖ по данным эхокардиографического исследования или замедленное увеличение ММЛЖ под действием терапии, отмечалась меньшая частота развития сердечно-сосудистых событий, в том числе внезапной смерти, по сравнению с теми, у кого была зарегистрирована ранняя прогрессия ГЛЖ либо отсутствие ее регрессии. Отмечено, что как в исследовании LIFE [47], так и в других исследованиях [48] подобная связь была выявлена между почечными и сердечно-сосудистыми событиями и изменениями уровня протеинурии под действием терапии. Это свидетельствует о том, что в отличие от пациентов, у которых лечение не оказывало положительного эффекта или он был незначительным, больные с зарегистрированным снижением протеинурии имели меньший риск развития сердечно-сосудистых событий и замедленное прогрессирование болезни почек до терминальной стадии.

После 2007 года появились новые, полученные на основе углубленного анализа результатов исследования LIFE данные о взаимосвязи обратного ремоделирования сердца на фоне терапии и кардиоваскулярной протекции, свидетельствующие о корреляции между развитием сердечно-сосудистых событий и изменений размеров левого предсердия [49], геометрии левого желудочка [50] и электрокардиографических признаков ГЛЖ [51], развивающихся под влиянием проводимого лечения. Более того, по некоторым данным, недостаточно выраженное уменьшение ММЛЖ под действием терапии при АГ оказывало негативное влияние на прогноз сердечно-сосудистых осложнений [52]. Прогностическая ценность уменьшения толщины КИМ сонных артерий на фоне терапии была впервые изучена в исследовании ELSA.

Однако при анализе не было получено данных о прогностическом значении таких изменений, что может быть обусловлено незначительными изменениями показателей по сравнению с большим индивидуальным разбросом исходных значений КИМ, что не позволяет в настоящий момент сформулировать однозначные выводы [10].

Наличие связи между снижением уровня протеинурии при проведении терапии и развитием сердечно-сосудистых осложнений было поставлено под сомнение результатами исследования ONTARGET. В этом исследовании, включавшем большое число пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в группе больных, получавших на протяжении всего исследования комбинированную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокатором рецепторов к ангиотензину, отмечалось меньшее нарастание уровня протеинурии по сравнению с лицами, получавшими монотерапию одним из препаратов указанных классов, однако относительный антипротеинурический эффект не сопровождался снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий, а был, к тому же, ассоциирован с возрастанием риска почечных событий [53]. Тем не менее нельзя утверждать, что эти данные не уменьшают важности снижения протеинурии, индуцированного терапией, как маркера в той или иной степени положительного ее влияния, так как существуют другие объяснения полученных результатов исследования ONTARGET. Например, большинство пациентов в исследовании ONTARGET имели нормальную функцию почек, и лишь у небольшого числа больных (4 %) была выявлена значимая протеинурия, в результате чего было зарегистрировано очень ограниченное количество конечных точек (хронической почечной недостаточности), чтобы можно было говорить о ренопротекции. Более того, в популяции пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска значимая блокада ренин-ангиотензиновой системы, вызванная применением комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину, могла сама по себе привести к развитию побочных эффектов, замаскировавших положительное действие, связанное с уменьшением протеинурии. В пользу последнего говорит недавно проведенный анализ результатов исследования ADVANCE, в котором принимали участие пациенты с сахарным диабетом тип 2. В этой популяции была продемонстрирована почти независимая связь показателей протеинурии на фоне проведения лечения с риском развития как почечных, так и сердечно-сосудистых событий, при этом вклад уровня протеинурии был независим от значения рСКФ [18].

Заключение

Число доказательств роли субклинического поражения органов-мишеней в определении прогноза продолжает расти. Как у пациентов с АГ, так и в общей популяции наличие электрокардиографических и эхокардиографических признаков ГЛЖ, выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях или утолщение КИМ, увеличение жесткости сосудистой стенки, снижение рСКФ (рассчитанной по формуле MDRD), а также мик-

роальбуминурия и протеинурия в значительной степени повышают общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет отнести пациентов с АГ, имеющих вышеперечисленные изменения, к категории лиц высокого абсолютного риска. Наблюдающееся на фоне проводимого лечения уменьшение выраженности ГЛЖ, определенной при электрокардиографическом или эхокардиографическом исследованиях, отражает влияние терапии на течение сердечно-сосудистой патологии, позволяя таким образом оценить, в какой степени и насколько эффективно выбранная стратегия обеспечивает защиту пациента. Несмотря на противоречивые данные [53], можно предположить, что вышеуказанное утверждение справедливо и для снижения протеинурии, индуцированной терапией, чего нельзя сказать об изменениях сосудов, развивающихся на фоне проводимого лечения. В связи с этим проведение оценки субклинического повреждения органов-мишеней представляется крайне важным у пациентов с АГ. Необходимую в рутинной практике информацию можно получить с использованием простых и недорогостоящих процедур как исходно, так и на разных этапах лечения. Также можно применять более сложные методы для получения детальной информации о состоянии сердца и сосудов у каждого конкретного пациента. В любом случае оценка множественного поражения органов-мишеней необходима в связи с тем, что при выявлении двух признаков органного поражения (даже относящихся к одному и тому же органу) риск развития сердечно-сосудистых осложнений может значительно возрастать, что неизбежно заставляет относить пациента к категории высокого сердечно-сосудистого риска [7, 16].

На основании опубликованных результатов нельзя однозначно судить, приводит ли субклиническое поражение органов-мишеней к повышению общего сердечно-сосудистого риска до высокого у пациентов с высоким нормальным АД. Однако наличие органного поражения, особенно резко выраженного, либо вовлекающего несколько органов, либо в присутствии метаболических факторов риска, ассоциировано с двух-, трехкратным повышением относительного риска у людей с нормальным уровнем АД [11, 54–56], в связи с чем рекомендации 2007 года предлагают рассматривать наличие относительного риска как признак необходимости начала лечения у лиц молодого и среднего возраста. Необходимо подчеркнуть, что развитие невыявленного поражения органов-мишеней у пациентов, которым назначена терапия, возможно, объясняет парадоксальные результаты некоторых обсервационных исследований, согласно которым риск развития сердечно-сосудистых осложнений выше у леченых, по сравнению с нелечеными, пациентов с АГ, даже после введения поправки на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и данные анамнеза [57–62]. Это согласуется с выводом, что проведение антигипертензивного лечения, даже в случае его положительного эффекта, не может привести к уменьшению высокого общего риска до низкого [63]. По-видимому, эти данные отражают тот факт, что в общей клинической практике антигипертензивная терапия обычно назначается уже после развития

поражения органов-мишеней, когда полного обратного эффекта достичь уже не удастся [63–64]. Таким образом, более широкое применение диагностических процедур для оценки органного повреждения может помочь своевременно принять решение о назначении терапии, способствуя достижению большего успеха.

Некоторые вопросы, обсуждаемые в разделе «Оценка субклинического поражения органов-мишеней в стратификации общего сердечно-сосудистого риска», представлены в блоке 2.

Блок 2. Оценка субклинического поражения органов-мишеней в стратификации общего сердечно-сосудистого риска

- (1) У пациентов с артериальной гипертензией определение общего сердечно-сосудистого риска важно для определения сроков начала терапии, ее объема и целей.
- (2) Процедура оценки общего сердечно-сосудистого риска должна включать поиск субклинического поражения органов-мишеней, которое крайне распространено у пациентов с артериальной гипертензией и играет независимую роль в определении прогноза.
- (3) Пациенты с артериальной гипертензией, у которых выявлено субклиническое поражение органов-мишеней, обычно могут быть отнесены к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Для отнесения к категории высокого риска лиц с нормальным уровнем артериального давления наличие одного признака субклинического поражения органов-мишеней недостаточно, однако возможно при выявлении множественного органного поражения и метаболического синдрома.
- (4) Согласно рекомендациям ЕОГ/ЕКО 2007, для оценки общего сердечно-сосудистого риска возможно определение нескольких признаков поражения почек, сердца и сосудов. Благодаря простоте, доступности и невысоким материальным затратам, определение уровня протеинурии (в том числе и микроальбуминурии), рСКФ (по формуле MDRD) и электрокардиографическое исследование подходят для применения в рутинной клинической практике. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов становится все более и более доступным в Европе, и их применение при обследовании пациентов с артериальной гипертензией должно приветствоваться.
- (5) Оценка субклинического поражения органов-мишеней должна проводиться как на этапе скрининга, так и во время лечения, так как ряд изменений в органах-мишенях, индуцированных терапией, имеют связь с сердечно-сосудистыми и почечными исходами, таким образом, предоставляя информацию об эффективности выбранного лечения и его протективных свойствах в отношении прогрессирования органного повреждения и, возможно, развития сердечно-сосудистых осложнений.
- (6) Есть сведения о прогностической ценности ряда других показателей субклинического поражения органов-мишеней, однако сложности, низкая доступность и высокая стоимость методов диагностики ограничивают их применение в рутинной клинической практике. Вероятно, достижения технологического прогресса в будущем позволят более широко применять часть из этих методов. Необходимо рассматривать все диагностические процедуры, которые могут предоставить дополнительную информацию для оценки сердечно-сосудистого риска.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Большинство современных рекомендаций по лечению АГ предлагают начинать терапию при уровне АД 140 и более мм рт. ст. для систолического и 90 и более мм рт. ст. для диастолического, а также придерживаться этих показателей в процессе лечения. Также рекомендуется начинать терапию при более низких показателях АД (130–139 мм рт. ст. для систолического и 85–89 мм рт. ст. для диастолического) у больных с сахарным диабетом или у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых или почечных осложнений, стремиться к достижению уровня АД ниже 130 и 80 мм рт. ст. у этих категорий пациентов.

Рекомендации Европейских обществ [1] подтвердили эти позиции, представив доказательства их рациональности, а членами рабочей группы [7] в свете новой информации, полученной в ходе клинических исследований, была проведена критическая оценка имеющихся положений. Цель данного документа — разъяснить объем и тип данных, которые служат основой для формулировки имеющихся рекомендаций, что поможет в планировании и выполнении дальнейших исследований, результаты которых смогут заполнить пробелы в имеющихся доказательствах.

Когда следует начинать антигипертензивную терапию

В настоящее время у пациентов с низким и средним риском рекомендуется начинать лекарственную терапию АГ в том случае, если на фоне немедикаментозного лечения имеется повышение уровня АД от 150 до 159 мм рт. ст. для систолического и от 85 до 89 мм рт. ст. для диастолического. Однако следует признать, что основания для подобной формулировки недостаточны, поскольку старые исследования больных мягкой АГ включали пациентов с более высоким уровнем АД [72–73] либо больных высокого риска [74]. Даже наиболее позднее исследование FEVER, которое упоминается в рекомендациях 2007 года как основное доказательство необходимости терапии у больных низкого и среднего риска,

включало больных с уровнем АД менее 160 мм рт. ст., а большинство больных (89 %) уже получали антигипертензивную терапию до включения в исследование. Значительная доля пациентов имела органические поражения или анамнез сердечно-сосудистых событий, что уже не позволяет отнести их к категории низкого или среднего риска [71].

Кроме этого, рекомендации подчеркивают, что уровень АД, при котором необходимо начинать лечение, не зависит от возраста больных и составляет 140 мм рт. ст. для систолического и 90 мм рт. ст. для диастолического. Однако данные таблицы 1 четко показывают, что не существует ни одного исследования, которое включало бы пациентов пожилого возраста с 1 степенью повышения АД. Поэтому мы должны признать, что имеющиеся рекомендации не основаны на результатах исследований, а базируются на других данных, приводимых ниже, а также на общей пользе снижения АД, которая хорошо доказана для больных пожилого возраста, но при более высоких уровнях АД.

Рекомендации по началу антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом при высоком нормальном АД также не подкреплены достаточными доказательствами. Эта рекомендация основана на анализе данных исследования ABCD, его «нормотензивной» ветви [86], что имеет существенные ограничения. Нормотензия в этом исследовании была определена как АД менее 160 мм рт. ст., само исследование было относительно небольшим [480 больных], первичной конечной точкой служило изменение клиренса креатина (без статистически значимых различий между группами), а выявленные различия в частоте сердечно-сосудистых осложнений в пользу больных, получавших более агрессивное антигипертензивное лечение, ограничивались частотой инсульта, но не распространялись на другие конечные точки. Помимо этого, данная рекомендация основана на результатах двух крупных исследований MICROHOPE [87] и ADVANCE [88]. При этом в исследовании MICROHOPE уровень АД на момент включения

Таблица 1

СИСТОЛИЧЕСКОЕ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ НА МОМЕНТ РАНДОМИЗАЦИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ, ПОСВЯЩЕННЫХ ИЗУЧЕНИЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Исследование	Критерии включения по уровню АД			Средний уровень АД на момент рандомизации	
	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
EWPHE	160–239	ИЛИ	90–119	183	101
Coope/Warrender	> 170	ИЛИ	> 105	196	99
SHEP	≥ 160	И	< 90	170	77
STOP-1	≥ 180	ИЛИ	< 105	195	94
MRC-elderly	160–209	И	< 115	185	91
Syst-Eur	160–219	И	< 95	174	85
Syst-China	160–219	И	< 95	171	86
SCOPE ^a	160–179	ИЛИ	90–99	166	90
HYVET	160–179	И	< 110	173	91
JATOS	≥ 160	И	< 120	171	89

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; изменено в соответствии с [71] с разрешения. ^a В исследовании SCOPE 50 % пациентов получали низкие дозы тиазидных диуретиков до включения в исследования.

в исследовании не оценивался, и нормальное АД определялось анамнестически, а статистическая значимость снижения числа сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с нормотензией не учитывалась; в исследовании ADVANCE польза от антигипертензивной терапии была отмечена только в подгруппе пациентов с уровнем систолического АД более 140 мм рт. ст. в сравнении с теми, у кого АД было ниже этого порогового значения. Аналогичные различия были получены для подгрупп с наличием и отсутствием гипертензии в анамнезе.

Настоятельная рекомендация начинать лечение при более низких уровнях АД была также дана в отношении больных с анамнезом цереброваскулярных заболеваний. Это основано на результатах исследования PROGRESS [89], которое показало, что как при повышенном, так и при нормальном АД антигипертензивная терапия снижает риск повторного инсульта у больных с анамнезом инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако в этом исследовании АД была определена как АД более 160 мм рт. ст. и при дальнейшем анализе было выявлено, что снижение риска повторного инсульта наблюдалось только у больных с АД более 140 мм рт. ст. [90]. Более того, уровень АД в начале исследования в данном случае указывался вне связи с предшествовавшим лечением (которое имело место у 50 % больных), и поэтому эти показатели АД не могут приниматься во внимание как информативные для принятия решения о начале антигипертензивной терапии. Наконец, результаты исследования PROGRESS не были подкреплены в недавно проведенном большом плацебо-контролируемом исследовании PROFES [91] по антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Хотя негативные результаты последнего могут быть предметом различных интерпретаций [71, 92], они остаются важным аргументом в пользу необходимости проведения целенаправленного исследования с более простым дизайном.

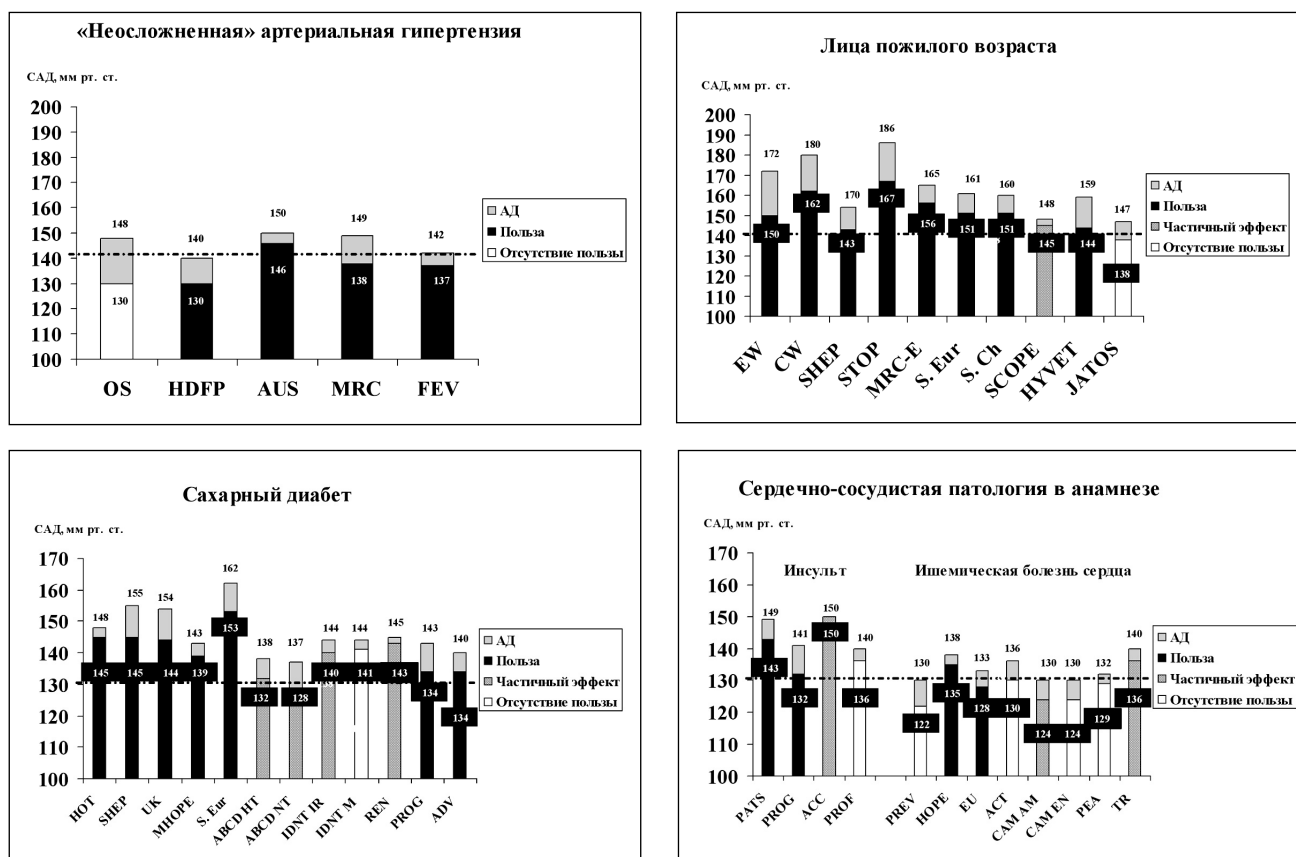
По-прежнему остается нерешенным вопрос о том, следует ли назначать антигипертензивную терапию при высоком нормальном АД у больных ишемической болезнью сердца, хотя этот вопрос уже обсуждался в рекомендациях 2007 года [1] и последующих анализах, а также, несмотря на то, что в этом аспекте доступны данные не менее пяти исследований [93–97]. Во-первых, в большинстве исследований был сделан акцент на эффекты самих изучаемых препаратов, а не на эффект собственно снижения АД, которое в ряде случаев не полностью оценивалось количественно. Во-вторых, отнесение больных в группы нормального и повышенного АД в этих исследованиях проводилось на фоне предшествовавшего лечения, в связи с чем так называемые пациенты с нормальным уровнем АД на самом деле могли бы быть отнесены к категории более высокого уровня АД без лечения. В-третьих, результаты исследований крайне противоречивы не только между собой, но и в пределах одного исследования [71].

Целевые уровни АД

На рисунке 1 суммированы все имеющиеся доказательства в отношении целевых уровней АД, которые были недавно обобщены членами данного комитета [71]. Как показано на левом верхнем рисунке в четырех из пяти исследований по лечению неосложненной АГ уровень АД был снижен до 140 мм рт. ст. и менее в группе активного лечения и оставался выше этого порогового значения в группе плацебо [72–75, 98]. В трех из четырех исследований снижение АД было ассоциировано с изменением в отношении прогноза, тогда как в исследовании FEVER [75] различия наблюдались в пределах значений АД на фоне терапии лишь немного менее и незначительно более 140 мм рт. ст. Вместе с упомянутыми в вышеизложенном разделе ограничениями (они не касались строго групп низкого и среднего риска и пациентов с АГ 1 степени) эти данные подтверждают рекомендации по снижению АД до уровня ниже 140 мм рт. ст. в общей популяции больных АГ 1–2 степенью и с низким или средним риском осложнений.

Однако утверждение, могут ли эти рекомендации быть распространены на пожилых пациентов, остается недоказанным. Как показано в верхней правой части рисунка 1, при том, что во всех [76–84], кроме одного [85], исследованиях наличие активной антигипертензивной терапии сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий у пожилых людей, ни в одном из них (за исключением одного с негативными результатами) в группе лечения не был достигнут уровень АД менее 140 мм рт. ст. Таким образом, в настоящее время не существует доказательств целесообразности рекомендаций по установлению для пожилых целевого уровня АД в 140 мм рт. ст. Нижняя часть рисунка 1 иллюстрирует необходимость снижения уровня АД до 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом [86–88, 99–106] и с анамнезом сердечно-сосудистых катастроф [89, 91, 93–97, 107–108], что также не имеет неоспоримых доказательств. В отношении сахарного диабета рекомендации по агрессивному лечению, по-видимому, были сформулированы после получения обнадеживающих результатов ряда исследований, таких как HOT [99] и Syst-Eur [102], которые показали большую пользу лечения при незначительных различиях в уровне АД для больных сахарным диабетом в сравнении с пациентами без диабета. Как показано в левом нижнем блоке рисунка 1, лишь в одном небольшом исследовании был достигнут целевой уровень АД менее 130 мм рт. ст., что сопровождалось спорным снижением сердечно-сосудистого риска [86]. Аналогичные данные получены и в ходе исследований с участием пациентов с анамнезом цереброваскулярных заболеваний или коронарных событий при еще одном сомнительном свойстве: в некоторых исследованиях, в которых достигалось снижение систолического АД менее 130 мм рт. ст., риск не отличался от тех пациентов, у которых АД на фоне терапии было выше (правая нижняя часть рис. 1).

Рисунок 1.



Примечание: Уровни артериального давления (АД), достигнутые у пациентов, рандомизированных в группу более активной (нижний ряд гистограмм) и менее активной (верхний ряд гистограмм) терапии в исследованиях с участием пациентов с «неосложненной» артериальной гипертензией (верхняя левая гистограмма), у лиц пожилого возраста (верхняя правая гистограмма), у больных сахарным диабетом (нижняя левая гистограмма) и пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе (нижняя правая гистограмма). Серым цветом отмечена межгрупповая разница (Δ АД) в достигнутых уровнях АД. Черным, белым и точечным узором отмечены соответственно исследования, в которых были показаны: благоприятный эффект более активного лечения, отсутствие значимого эффекта и значимый положительный эффект в отношении вторичных конечных точек. Использованы следующие аббревиатуры названий исследований: OS — исследование OSLO; HDFP — HDFP-стадия I; AUS — Australian; MRC — MRC-mild; FEV — FEVER; EW — EWPHE; CW — Coope and Warrander; SHEP — SHEP; STOP — STOP; MRC-E — MRC-elderly (у лиц пожилого возраста); S. Eur — Syst-Eur; S. Ch — Syst-China; SCOPE — SCOPE; HYVET — HYVET; JATOS — JATOS; HOT — HOT; UKPDS — UKPDS; M. HOPE — MICROHOPE; ABCD — ABCD (HT (hypertensives) — больные артериальной гипертензией; NT (normotensives) — нормотензивные лица); IDNT — IDNT (IR (irbesartan) — ирбесартан; AM (amlodipine) — амлодипин); REN — RENAAL; PROG — PROGRESS; ADV — ADVANCE; PATS — PATS; ACC — ACCESS; PROF — PROFESS; PREV — PREVENT; HOPE — HOPE; EU — EUROPA; ACT — ACTION; CAM — CAMELOT (AM (amlodipine) — амлодипин; EN (enalapril) — эналаприл); PEA — PEACE; TR — TRANSCEND (см. также «Список сокращенных названий клинических исследований»). Адаптировано с разрешения по [71].

Данные, полученные в результате анализа post hoc и исследований по органам поражения

Информация о пороговых значениях АД для начала лекарственной терапии была получена либо в результате post hoc анализа прогностических исследований, либо из исследований, оценивающих прогностически значимое поражение органов-мишеней, что является более слабым доказательством.

Post hoc анализ частоты сердечно-сосудистых событий в зависимости от достигнутого АД в процессе лечения был проведен в большой группе пациентов исследования HOT [99], в группе пациентов высокого риска, включенных в исследование VALUE [109–110], исследованиях INVEST [111–114], ONTARGET [115–116], а также среди больных с диабетической нефропатией в исследовании IDNT [117–118]. Самая низкая частота сердечно-сосудистых осложнений в исследовании HOT

наблюдалась при уровне систолического АД 138 мм рт. ст. и диастолического 82 мм рт. ст. [99]. В исследовании VALUE больные с АГ, у которых достигалось АД ниже 140/90 мм рт. ст., независимо от характера терапии, наблюдалось четкое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) в сравнении с теми, у кого уровень АД был выше этих значений [109]. В исследовании INVEST частота сердечно-сосудистых событий была тем ниже, чем больше была доля визитов, на которых АД было в пределах 140/90 мм рт. ст. даже после поправки на демографические показатели, клинические характеристики и характер терапии [112]. Очевидные протективные свойства АД менее 140/90 мм рт. ст. имели тенденцию сохраниться и при более низких значениях АД для систолического порядка 130 мм рт. ст. [113]. Напротив, в исследовании ONTARGET явные преимущества лечения были показаны при исходном

уровне АД выше 140 мм рт. ст., и даже после устранения влияния других факторов более выраженное снижение АД сопровождалось более значимым профилактическим влиянием в отношении сердечно-сосудистых событий. Однако у больных с исходным уровнем систолического АД в пределах 130 мм рт. ст. польза от лечения была менее существенна и касалась лишь инсульта [115]. Недавно аналогичные данные были получены и для подгруппы пациентов с сахарным диабетом [116]. Наконец, у больных с сахарным диабетом и нефропатией в исследовании IDNT снижение систолического АД менее 120 мм рт. ст. было ассоциировано со снижением смертности от сердечно-сосудистых причин [117] и прогрессивным снижением протеинурии, равно как и конечной стадии поражения почек [118].

Что касается взаимоотношений между уровнем АД и субклиническим поражением органов-мишеней, то данные исследования LIFE показали, что частота регресса ГЛЖ линейно связана со снижением АД в процессе терапии, а максимальное снижение массы миокарда наблюдается у тех, кто имел самые высокие показатели АД на момент начала исследования [119]. Недавно было опубликовано еще одно исследование, которое показало, что более существенное уменьшение ГЛЖ по данным электрокардиографического исследования происходит при жестком контроле АД, чем при менее жестком (131,9/77,4 против 135,6/78,7 мм рт. ст. соответственно). Более того, ряд исследований показал, что антигипертензивная терапия сопровождается уменьшением и замедлением прогрессирования протеинурии, как на стадии явной протеинурии, так и при микроальбуминурии, даже если исходный уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. [12, 122]. Исследование ADVANCE, как наиболее современное, показало, что у больных сахарным диабетом, большинство из которых получало антигипертензивную терапию, дальнейшее снижение АД за счет добавления ингибитора АПФ в комбинации с диуретиком значимо и существенно уменьшает частоту конечных точек в виде почечных осложнений. Это выражалось в снижении частоты возникновения, уменьшения выраженности и замедления прогрессирования протеинурии в пределах начального АД 160/100 мм рт. ст. до конечного — 120/70 мм рт. ст. [123]. Соотношение шансов для почечных осложнений составило 0,81; 0,75; 0,85 и 0,70 для пациентов на активной терапии в сравнении с контролем при начальном уровне систолического АД, равном или превышающем 160, 159–140, 139–120 и менее 120 мм рт. ст. соответственно. Более того, этот анализ post hoc исследования ADVANCE показал, что риск почечных осложнений прогрессивно снижается при достижении уровня систолического АД в пределах 110 мм рт. ст. [123].

Феномен J-образной кривой

Недавно на основании анализа результатов ряда исследований энтузиазм по поводу агрессивного снижения АД несколько уменьшился [91, 108], что также было связано с данными post hoc анализа некоторых

исследований пациентов высокого риска [113, 115, 124]. Эти данные посеяли сомнение в отношении того, что у лиц с высоким риском снижение систолического АД до уровня ниже или приблизительно 120–125 мм рт. ст. и диастолического ниже 70–75 мм рт. ст. может сопровождаться увеличением (а не дальнейшим снижением) частоты коронарных событий, что называют феноменом J-образной кривой. Это послужило основанием для повторного рассмотрения вопроса, не слишком ли мы снижаем АД в ряде случаев и не повышает ли риск осложнений происходящая при этом гипоперфузия жизненно важных органов. Этот аспект рождает ряд соображений. Во-первых, хотя предел АД, ниже которого происходит гипоперфузия органов, должен существовать, данные эпидемиологических исследований у больных без осложнений [125] показали, что связь между риском сердечно-сосудистых осложнений и уровнем АД сохраняется линейной в пределах значений АД вплоть до 110/70 мм рт. ст., которое лишь в исключительных случаях было связано с антигипертензивной терапией. Во-вторых, возможно, что у пациентов с высоким риском имеется срыв механизма ауторегуляции кровотока, что повышает нижний предел безопасного снижения АД [92, 126]. Однако степень этого повышения (которая может отличаться у различных больных в зависимости от степени органических поражений и возраста) никогда не была установлена в ходе клинических исследований, направленных на выявление преимуществ более или менее жесткого контроля АД. В-третьих, несмотря на стандартизацию групп по исходным демографическим и клиническим параметрам, при post hoc анализе результатов исследований нельзя не рассматривать вероятность того, что группа пациентов с более низким значением АД на фоне терапии исходно могла иметь более высокий риск осложнений, что привело к сочетанию более выраженного снижения АД с более высоким риском осложнений. Такое предположение подтверждается наличием феномена, подобного J-кривой, в группах пациентов, получавших в некоторых исследованиях плацебо [127]. В-четвертых, весь анализ post hoc показал, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась в достаточно широком диапазоне колебаний АД от 120 до 140 мм рт. ст. для систолического и от 70 до 80 мм рт. ст. для диастолического, что предполагает наличие небольших различий в пределах этих колебаний в отношении профилактики кардиоваскулярных осложнений [71]. Это лежит в одной плоскости с результатами обсервационных исследований, показывающих линейную связь между АД и сердечно-сосудистыми осложнениями в том случае, если последние представлены в виде логарифмической шкалы [125], что предполагает незначительные абсолютные различия в прогнозе при низких значениях АД.

Могут ли по-прежнему применяться рекомендации 2007 года?

Несмотря на то, что доказательства, полученные в ходе клинических исследований, не убедительны, представляется целесообразным у больных АГ 1 степени и низким и средним риском начинать лекарственную тера-

пию при сохраняющемся уровне АД более 140/90 мм рт. ст. с целью снизить уровень АД ниже этого порогового значения после достаточного периода времени соблюдения соответствующих рекомендаций по изменению образа жизни. Необходимость начала терапии при первой степени АГ, не дожидаясь ее прогрессирования до второй или появления поражения органов-мишеней, была подтверждена также недавним анализом всех исследований по антигипертензивной терапии [63]. Проведенный анализ выявил, что у пациентов высокого риска «остаточный» риск, достигаемый на фоне интенсивного лечения (нередко включающего гиполипидемическую и дезагрегантную терапию), очень редко может быть снижен ниже порогового значения для оценки высокого риска (то есть 20 % риск сердечно-сосудистых событий за 10 лет). Это означает, что высокий риск остается высоким, несмотря на интенсивное лечение. Напротив, в исследованиях с участием пациентов с низким и средним риском «остаточный риск», как правило, может быть снижен до уровня менее 10 % за 10 лет, что может свидетельствовать о пользе раннего назначения антигипертензивной терапии. Эти аргументы справедливы и в отношении сопоставимых целевых значений АД для пожилых пациентов. При современном арсенале доступных антигипертензивных препаратов лечение АГ не представляется опасным в отношении развития побочных эффектов или возрастания риска другой патологии.

В настоящее время необходимость назначения антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом при высоком нормальном АД не подтверждена проспективными исследованиями. Это же справедливо и в отношении рекомендованных более низких целевых уровней АД у больных сахарным диабетом ($< 130/80$ мм рт. ст.), которые, однако, в реальности никогда не достигались ни в одном из крупных исследований и еще реже достигаются на практике. В настоящее время мониторинг состояния органов-мишеней, особенно микроальбуминурии и протеинурии, представляется лучшим критерием для определения уровней АД, при которых следует начинать антигипертензивную терапию, и для установления целевых уровней АД для пациентов с сахарным диабетом. Видимо, по крайней мере до получения результатов ряда исследований, таких как ACCORD (в котором изучаются положительные эффекты достижения целевого АД, соответствующего 140 или 120 мм рт. ст. [128]), больным с сахарным диабетом полезно рекомендовать снижение АД до 140 мм рт. ст. без указаний на какие-либо специальные, не имеющие подтверждения значения. Это перекликается с результатами исследования ADVANCE, в котором риск микро- и макрососудистых осложнений был меньше среди пациентов с АД ниже 135 мм рт. ст. по сравнению с теми, у кого он оставался на уровне приблизительно 140 мм рт. ст. [88]. Аналогичные осторожные рекомендации следует указать и в отношении больных с анамнезом сердечно-сосудистых катастроф, для которых имеющиеся доказательства как в отношении начала терапии при высоком нормальном АД, так и в отношении целевых уровней АД, соответствующих 130/80 мм рт. ст., противоречивы.

В отношении группы больных с высоким нормальным АД, которые в рекомендациях 2007 года классифицированы как пациенты высокого риска за счет присутствия множества факторов риска, органических поражений или метаболического синдрома [10], никогда не проводилось ни одного прогностического исследования. Как упоминалось выше, внутри границ высокого нормального АД обнаружение субклинического поражения органов-мишеней может не приводить к повышению риска, и не установлено, насколько часто оно наблюдается. Доказательства в отношении снижения АД в этой группе больных весьма ограничены и были получены только в исследованиях TROPHY [129] и PHARAO [130], в которых назначение антигипертензивной терапии отодвигало время развития гипертензии (то есть момент пересечения АД установленного порога, равного 140/90 мм рт. ст.). Однако, осталось невыясненным, в какой степени эта цель была достигнута изменением образа жизни, а в какой степени обусловлена собственно назначением терапии.

При составлении практических рекомендаций еще один момент заслуживает внимания. По многим причинам (стоимость, большая доля выпадений пациентов, трудности длительного наблюдения) рандомизированные клинические исследования могут продолжаться не более нескольких лет, и экстраполяция их результатов на существенно большую продолжительность жизни реальных пациентов имеет ряд ограничений. В частности, экстраполяция может не учитывать того, что польза лечения со временем может повышаться, возможно, вследствие того, что регресс органических поражений требует времени, так же как и развитие ремоделирования крупных и мелких артерий и сердца, связанного с повышением АД [131]. Это в определенной мере подтверждается результатами некоторых исследований, в которых пациенты наблюдаются в течение многих лет после окончания лечения, получаемого в порядке рандомизации. Например, в исследованиях SYST-EUR и SHEP выгода от назначения антигипертензивной терапии оставалась явной спустя много лет после окончания двойной слепой фазы исследования, несмотря на то, что в группе плацебо также была начата антигипертензивная терапия [132–133]. Аналогичный феномен, получивший название эффекта легализации, наблюдался в исследовании Steno2 [134], согласно которому выгода от лечения в отношении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета тип 2 наблюдалась через 13,3 года наблюдения на фоне интенсивной многофакторной терапии, включающей снижение АД, а также в исследовании UKPDS [135], в котором был выявлен позитивный эффект интенсивного контроля глюкозы плазмы через 10 лет после предшествовавшего 10-летнего вмешательства.

Наиболее важные аспекты, касающиеся вопроса пороговых значений АД и целевых уровней терапии, суммированы в блоках 3 и 4.

Блок 3. Начало терапии

- (1) Несмотря на отсутствие определенных доказательств, следует признать целесообразным начало лекарственной терапии при 1 степени АГ (при уровне систолического АД 140–159 мм рт. ст. или диастолического АД 90–99 мм рт. ст.) при низком и умеренном риске после достаточного периода соблюдения мер по изменению образа жизни. При высоком и очень высоком риске, а также при АГ 2 и 3 степени следует начать терапию незамедлительно.
- (2) У больных с высоким нормальным АД (при уровне систолического АД 130–139 мм рт. ст. или диастолического АД 85–89 мм рт. ст.) без сахарного диабета или анамнеза сердечно-сосудистых событий отсутствуют какие-либо основания для проведения лекарственной терапии, за исключением задачи отсрочить развитие АГ (преодоление барьера в 140/90 мм рт. ст.).
- (3) Необходимость начала терапии при высоком нормальном АД у больных сахарным диабетом до настоящего времени не подтверждена клиническими исследованиями. В настоящее время следует рекомендовать начало терапии больным сахарным диабетом с высоким нормальным АД в случае наличия поражений органов-мишеней, особенно микроальбуминурии или протеинурии.
- (4) Данные исследования в отношении целесообразности терапии у больных с предшествовавшими сердечно-сосудистыми событиями при отсутствии АГ противоречивы, и для того, чтобы дать четкие рекомендации, необходимы дальнейшие исследования.
- (5) В целом раннее начало антигипертензивной терапии, до появления поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых событий, представляется целесообразным в силу того, что больные АГ высокого риска, даже несмотря на интенсивную терапию, оказывающую положительный эффект, остаются в группе высокого риска.

Блок 4. Целевые уровни АД

- (1) В целом имеется достаточно оснований рекомендовать снижение систолического АД ниже 140 мм рт. ст. и диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. для всех больных АГ, как умеренного, так и высокого риска. Убедительные данные отсутствуют лишь для пожилых пациентов, для которых эффект снижения уровня АД ниже 140 мм рт. ст. никогда не изучался в ходе рандомизированных клинических исследований.
- (2) Приведенный в предшествовавших рекомендациях целевой уровень снижения АД до 130 и ниже мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом и с высоким и очень высоким риском, возможно, является разумным, но не вполне подтверждается результатами исследований. Ни в одном из рандомизированных исследований у больных сахарным диабетом не было показано преимуществ снижения АД менее 130 мм рт. ст., а данные в отношении больных с анамнезом сердечно-сосудистых катастроф противоречивы.
- (3) Несмотря на очевидные ограничения и недостаточную доказательность выводов, *post hoc* анализ данных исследований показывает снижение частоты событий по мере прогрессирующего снижения АД вплоть до 120 мм рт. ст. для систолического АД и приблизительно до 75 мм рт. ст. для диастолического АД, хотя дополнительная польза более существенного снижения АД представляется незначительной. По некоторым данным, при этих уровнях АД достигается дополнительная защита органов-мишеней. Феномен J-образной кривой маловероятен при более низких значениях, за исключением, пожалуй, пациентов с выраженным атеросклерозом.
- (4) На основании имеющихся данных имеет смысл рекомендация снижать АД в пределах 130–139/80–85 мм рт. ст. и, возможно, ближе к нижней границе этих значений у всех больных АГ. Однако необходимы более четкие результаты специализированных рандомизированных исследований.

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

Выбор антигипертензивного препарата

В Европейских рекомендациях в версиях 2001 [136] и 2007 годов [1] проведен анализ большого количества исследований по антигипертензивной терапии, как тех, что сравнивали эффекты активной терапии с плацебо, так и тех, которые сопоставляли различные режимы антигипертензивной терапии (блок 5). Был сделан вывод о том, что основной позитивный эффект терапии связан со снижением АД *per se* и практически независим от используемого препарата. Так, тиазидовые диуретики (в том числе индапамид и хлорталидон), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II снижают АД, что сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений. Любые из этих препаратов подходят для начала антигипертензивной терапии как в монотерапии, так и в ряде комбинаций друг с другом.

Вопрос о равнозначности различных классов антигипертензивных препаратов, равно как и отдельных препаратов внутри одного класса, является предметом дебатов в течение длительного времени, начиная с 70-х годов 20 века, когда было заподозрено, что лечение резерпином может повышать риск развития рака молочной железы [137], а затем в 1990-е годы, когда началась кампания против антагонистов кальция как препаратов, якобы способных повысить риск коронарных осложнений кровотечений и рака [138–139]. После реабилитации антагонистов кальция, даже их яркими противниками, внимание сфокусировалось на исследованиях некоторых авторов, касающихся возможных недостатков бета-блокаторов и диуретиков, а также на недостаточной способности ингибиторов АПФ предотвращать инсульты и недостаточном профилактическом эффекте в отношении инфаркта у блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Безусловно, как врачам, так и специалистам в клинической эпидемиологии, необходимо уделять внимание побочным эффектам и ограничениям, которые обязательно присущи

Блок 5. Выбор антигипертензивных препаратов

- (1) Широкомасштабные мета-анализы показали, что способность снижать АД у больных АГ у основных классов антигипертензивных препаратов, а именно диуретиков, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и бета-блокаторов, не различается.
- (2) Не существует также однозначных данных, свидетельствующих об отличиях между основными классами препаратов в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, таких как инсульт или инфаркт миокарда. В связи с этим рекомендация 2007 года о том, что в качестве первого шага терапии АГ может быть назначен диуретик, ингибитор АПФ, антагонист кальция, блокатор рецепторов к ангиотензину II или бета-блокатор, остается справедливой.
- (3) Поскольку доля больных, отвечающих на один из антигипертензивных препаратов, может быть иной, чем доля тех, кто ответит на другой препарат, то широкий выбор лекарственных препаратов увеличивает шанс достичь желаемого уровня АД у большего числа больных АГ. Это чрезвычайно важно, поскольку профилактика сердечно-сосудистых осложнений в большей степени обеспечивается снижением АД *per se*, нежели тем, каким образом это достигается.
- (4) Каждый класс препаратов имеет свои противопоказания, равно как и преимущества в конкретных клинических ситуациях. Выбор препарата(-ов) должен осуществляться на основании анализа этих данных. Традиционное ранжирование препаратов на препараты первого, второго и третьего ряда не имеет ни научного, ни практического смысла, и его следует избегать.
- (5) Прямые ингибиторы ренина являются единственным новым классом антигипертензивных препаратов, который недавно стал доступен для клинического применения. Ряд других классов находится на стадии изучения. Селективные антагонисты эндотелиновых рецепторов дают надежды в качестве возможности дополнительного снижения АД у пациентов, резистентных к многокомпонентной терапии.

и новым, и старым антигипертензивным препаратам, и при создании рекомендаций эта информация должна учитываться. С другой стороны, беспочвенные сомнения не должны стать основанием для лишения пациентов тех позитивных эффектов и преимуществ, которые имеют лекарственные препараты.

Бета-блокаторы

В рекомендациях 2007 года обсуждались те данные, на основании которых использование бета-блокаторов качестве первой линии терапии было поставлено под сомнение [140] и было выдвинуто предложение вовсе вычеркнуть их из этого списка в Британских рекомендациях [141]. С тех пор появились новые факты в отношении использования бета-блокаторов в качестве антигипертензивных средств [142–144]. В мета-анализе 9 из 22 рандомизированных исследований с применением бета-блокаторов [145] была получена значимая обратная корреляция между частотой сердечных сокращений, достигнутой при терапии бета-блокаторами, и сердечно-сосудистыми осложнениями (то есть чем больше снижается частота сердечных сокращений, тем выше риск осложнений), включая инфаркт миокарда и сердечную недостаточность, для которых использование бета-блокаторов имеет доказанное значение [146–147]. Напротив, недавний мета-анализ 147 рандомизированных исследований (самый большой из когда-либо проводившихся) показал, что бета-блокаторы лишь в незначительной степени проигрывают в отношении профилактики инсульта (17 % снижение против 29 % при использовании других препаратов), но обладают сравнимым эффектом на частоту коронарных событий и сердечной недостаточности, а также лучшим эффектом у больных с недавними коронарными осложнениями [148]. Более того, недавно были опубликованы данные 20-летнего наблюдения за пациентами, участвовавшими в исследовании UKPDS [149], в котором сравнивались эффекты атенолола и каптоприла при сахарном диабете: не было выявлено различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений при сравнении

бета-блокатора и ингибитора АПФ, а сердечно-сосудистая смертность была ниже в группе, получавшей бета-блокатор. Это согласуется с результатами ретроспективных обсервационных исследований большого числа пациентов, получающих различную антигипертензивную терапию в течение более длительных периодов, чем предусмотрено клиническими исследованиями, которые показали, что частота сердечно-сосудистых осложнений при лечении атенололом не выше, чем при использовании других препаратов [150].

Наконец, никогда не выполнялся анализ эффектов более скромного снижения АД при применении бета-блокаторов в тех исследованиях, где этот класс показал менее выраженный протективный эффект в отношении инсульта. Например, при распространении данных исследования ASCOT по инсульту на метарегрессионный анализ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [151] выявлено, что соотношение шансов упало близко к ожидаемому за счет различий в уровне АД в 2,7 мм рт. ст. между группами бета-блокатор/диуретик и антагонист кальция/ингибитор АПФ [152]. В целом, однако, бета-блокаторы представляются не менее эффективными препаратами, чем другие, по антигипертензивному действию. Недавно в мета-анализе более чем 40 000 больных АГ, получавших различного рода монотерапию, было обнаружено, что лечение бета-блокаторами в виде монотерапии не хуже снижает АД на плечевой артерии (и даже несколько лучше, по крайней мере в численном преимуществе) [153]. Однако в исследовании SAFÉ [154] выявлено, что при сопоставимом АД на плечевой артерии центральное систолическое АД на фоне лечения бета-блокаторами может быть выше, чем при использовании других препаратов за счет большей отраженной волны при брадикардии и/или при периферической вазоконстрикции. Этот интересный факт нуждается в дальнейшем подтверждении, хотя его значение для практического лечения АГ может быть невелико, поскольку различия между периферическим и центральным АД,

как известно, становятся существенными с возрастом [155–156], когда АГ и назначение антигипертензивной терапии наиболее широко встречаются.

Без сомнения, бета-блокаторы, так же как и диуретики (особенно в сочетании), обладают негативными метаболическими эффектами и могут ускорить развитие сахарного диабета [157–158] у предрасположенных лиц, например, при метаболическом синдроме и нарушенной толерантности к глюкозе [55, 159–160]. Однако значение этого феномена может быть несколько преувеличено вследствие применяемого способа анализа большинства проспективных исследований, поскольку в них отсутствует изучение изменений уровня глюкозы и назначения противодиабетических препаратов у больных без сахарного диабета до лечения или при уровне глюкозы менее 7,0 ммоль/л (126 мг/дл). Действительно, в последнем анализе данных исследования ELSA с длительностью наблюдения 3,8 года было показано, что, помимо новых случаев сахарного диабета, зарегистрированных в конце исследования у тех, у кого не было сахарного диабета при включении, было отмечено немало случаев, при которых в конце исследования сахарный диабет не подтверждался у тех пациентов, у которых он был диагностирован на старте исследования. Однако общий баланс оставался положительным в пользу нарастания случаев сахарного диабета [160]. Более того, до сих пор не известно, несет ли в себе сахарный диабет, вызванный лекарственной терапией, такой же негативный прогностический потенциал, как сахарный диабет, развившийся в обычных условиях, тем более что в ряде работ показано, что участвующие в исследованиях пациенты, у которых развивается сахарный диабет, не отличаются по риску развития сердечно-сосудистых осложнений в течение последующих нескольких лет наблюдения [133, 161], в то время как другие исследователи сообщают о прямо противоположном результате [143, 162–164].

Справедливо также то, что по сравнению с другими классами препаратов в исследованиях с применением анализа субклинических поражений органов-мишеней бета-блокаторы проигрывают ингибиторам АПФ, антагонистам рецепторов к ангиотензину II и антагонистам кальция в отношении регресса ГЛЖ [165], уменьшения толщины КИМ сонных артерий [166], аортальной жесткости [131] и увеличенного соотношения стенка-просвет в мелких артериях [167–169], что может иметь отношение к меньшей органопротекции, отмечаемой при длительном наблюдении. При обсуждении бета-блокаторов не следует игнорировать то, что они представляют собой гетерогенную группу препаратов, при этом вазодилаторные бета-блокаторы, такие как целипролол, карведилол и небиволол, лишены некоторых негативных свойств, которые описаны для других представителей данного класса. Например, целипролол снижает сосудистую жесткость и центральное АД [170], в отличие от атенолола [131]. При одинаковом снижении АД снижение частоты сердечных сокращений при приеме небиволола значительно меньше, чем на фоне атенолола [171], и в

сочетании с периферической вазодилатацией этот препарат оказывает лучший эффект на центральное АД, чем атенолол [172]. В исследовании GEMINI [173], на фоне терапии карведилолом наблюдалось меньшее негативное влияние на уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов, чем при лечении метопрололом, а терапия небивололом улучшала чувствительность к инсулину в сравнении с метопрололом [174] и обладала такими же метаболическими эффектами, как применение ингибиторов АПФ [175]. Как карведилол, так и небиволол изучались в исследованиях по сердечной недостаточности (без АГ) и показали способность снижать смертность и частоту госпитализаций [176]: в исследовании COMET применение карведилола было ассоциировано с меньшей частотой сахарного диабета по сравнению с терапией метопрололом [177], а в исследовании SENIORS частота новых случаев сахарного диабета была такой же, как при приеме плацебо [178]. При сравнении с метопрололом лечение карведилолом реже сопровождалось развитием микроальбуминурии и прогрессированием в протеинурию у больных сахарным диабетом [173], а недавно было доказано, что применение небиволола приводит к повышению коронарного резерва и давления наполнения ЛЖ у больных с «гипертоническим» сердцем [179]. Подтвердятся ли протективные свойства небиволола и карведилола у больных хронической сердечной недостаточностью при АГ, еще предстоит уточнить в ходе контролируемых исследований.

Тиазидовые диуретики

Ведущая роль в антигипертензивной терапии, отведенная тиазидовым диуретикам в рекомендациях JNC-7 [66], стала объектом для длительных дебатов [143, 161]. Доказательства того, что тиазидовые диуретики приводят к снижению всех сердечно-сосудистых осложнений, бесспорны, но нельзя также отрицать и тот факт, что во всех исследованиях и их мета-анализах, которые послужили основой для сомнений в отношении бета-блокаторов, также использовались и тиазидные диуретики. Поэтому разделить эффекты этих двух классов препаратов очень трудно. Так, нелегко вычленить диабетогенный эффект диуретиков и бета-блокаторов, но в тех случаях, когда такие попытки предпринимались, влияние диуретиков было хуже даже в сравнении с бета-блокаторами [157]. Недавно были предприняты исследования по изучению органопротективных свойств диуретиков, и в большинстве случаев они оказывались хуже, чем антагонисты кальция или ингибиторы АПФ [165, 180–181]. Более того, все исследования, в которых изучалась переносимость лечения различными антигипертензивными препаратами и удержание на терапии, однозначно отнесли диуретики вместе с бета-блокаторами к классам препаратов с худшей переносимостью [153] и с наименьшим долгосрочным удержанием на терапии [182–183]. Наконец, в последнем мета-анализе было показано, что применение лишь низких доз диуретиков сопровождается улучшением прогноза [184]. А результаты исследования ACCOMPLISH [185] (обсуждение которого приведено в разделе предпочтительные лекарственные комбинации)

позволили усомниться в том, что тиазидовые диуретики всегда должны быть составляющей комбинированной терапии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину II

На основании данных некоторых мета-анализов [148, 186] и мета-регрессионных анализов [187] не раз высказывалось предположение о недостаточном протективном свойстве ингибиторов АПФ в отношении развития инсульта. Также была выдвинута патофизиологическая гипотеза, которая объясняла, почему ингибиторы АПФ проигрывают перед блокаторами рецепторов к ангиотензину II в профилактике инсульта [188]. В то же время было выдвинуто предположение о том, что сартаны в меньшей степени обладают профилактическим эффектом в отношении развития инфаркта миокарда [189–190].

Все эти предположения и их патофизиологические обоснования были развенчаны после получения результатов крупного исследования ONTARGET, которое напрямую сопоставило исходы при терапии ингибиторами АПФ (рамприл) и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (телмисартан) [191]. Исследование ONTARGET показало, что телмисартан был в равной степени эффективен, как и рамприл в отношении профилактики комбинированной конечной точки, включающей основные сердечно-сосудистые осложнения. Был продемонстрирован сопоставимый эффект на частоту инсультов. Недавний мета-анализ, включавший как старые, так и более современные исследования, также показал, что эти два класса препаратов обладают одинаковым эффектом в отношении профилактики инфаркта [192–193]. Количественная оценка абсолютной пользы снижения АД, которое было достаточно скромным в обеих группах лечения, вызывает больше сложностей, поскольку исследование проводилось на пациентах высокого риска и по этическим соображениям не могло включать группу плацебо. Таким образом, достаточно трудно решить, следует ли сопоставлять выгоду от лечения с историческим контролем в виде исследования HOPE [93], которое было проведено за несколько лет и включало группу плацебо, или с параллельно проводимым плацебо-контролируемым исследованием TRANSCEND, в котором участвовали пациенты с непереносимостью ингибиторов АПФ [108]. Больные в исследовании TRANSCEND, получавшие плацебо, имели несколько более низкую частоту осложнений, чем плацебо-группа в HOPE либо за счет большей частоты назначения сопутствующей терапии по сравнению с HOPE (но такой же, как в ONTARGET), либо за счет большей доли женщин.

Исследования ONTARGET [191] и TRANSCEND [108] также предоставили важную информацию в отношении профилактики развития сахарного диабета при лечении ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов к ангиотензину II. Несмотря на то, что ранее

для телмисартана было доказано свойство активности в отношении PPAR-гамма рецепторов [194], частота развития сахарного диабета не различалась между телмисартаном и рамприлом в исследовании ONTARGET [191], и только небольшая и статистически незначимая тенденция в пользу телмисартана была выявлена в исследованиях TRANSCEND [108] и PROFESS [91] по сравнению с плацебо. Однако большинство пациентов к моменту исследования уже получали антигипертензивные препараты, что могло повлиять на противодиабетический эффект исследуемых препаратов. Несмотря на эти соображения, данные о том, что влияние на PPAR-гамма рецепторы дает телмисартану преимущества в отношении профилактики сахарного диабета, остаются недоказанными.

Антагонисты кальция

Теми же авторами, которые в свое время высказали предположение о возможном повышении риска коронарных событий при лечении антагонистами кальция, к настоящему времени рассеяны всякие подозрения в отношении этого класса препаратов [195]. Напротив, в некоторых недавних мета-анализах [148, 186–187, 196] высказывается предположение о возможных преимуществах в отношении профилактики инсульта, хотя и не ясно, является ли это специфическим эффектом препаратов или результатом несколько более выраженного снижения АД среди больных, получающих антагонисты кальция. До сих пор неизвестно, проигрывают ли антагонисты кальция в отношении профилактики развития сердечной недостаточности, что утверждалось в ряде исследований и больших мета-анализах [148, 186]. Недавно в мета-анализе Law et al. [148] было показано, что в том случае, когда различия в динамике уровня АД между сравниваемыми препаратами отсутствовали, антагонисты кальция были лишь слегка менее эффективны в профилактике хронической сердечной недостаточности, чем другие антигипертензивные препараты (19 против 24 %). Вопрос в том, насколько этот недостаток антагонистов кальция является действительно проявлением меньшего органопротективного действия, либо результатом плохой диагностики клинически значимой, но плохо дифференцируемой конечной точки в виде появления хронической сердечной недостаточности, либо следствием дизайна самих исследований, в которых использовалось превентивное назначение диуретиков и ингибиторов АПФ (препаратов, являющихся составной частью лечения хронической сердечной недостаточности) для сравнения с антагонистами кальция. При этом в тех исследованиях, в которых антагонист кальция назначался либо с диуретиком (FEVER [75]), либо в комбинации с ингибитором АПФ (ASCOT [197]), не было выявлено никаких различий в отношении частоты развития хронической сердечной недостаточности. Число новых случаев хронической сердечной недостаточности также значительно снижалось (на 39 %) у больных АГ при терапии антагонистом кальция в сравнении с плацебо в исследовании АСТЮ [96, 198–200].

Новые антигипертензивные препараты

Среди новых препаратов для лечения АГ прежде всего стоит назвать алискирен, прямой ингибитор ренина в месте его активации, который в настоящее время стал доступным как в Европе, так и в США и о котором за последние два года накопилось много данных. Эти сведения могут быть суммированы следующим образом. Во-первых, несмотря на то, что специфические преимущества ингибирования ренина пока не до конца ясны [201–202], алискирен в монотерапии эффективно снижает систолическое и диастолическое АД у больных АГ при однократном приеме в сутки. Во-вторых, препарат также эффективен в комбинации с тиазидовым диуретиком, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину II [203–205]. В-третьих, появились данные о протективном действии алискирена в комбинации с антагонистами рецепторов к ангиотензину II в отношении субклинических органных поражений. В одном из исследований среди больных с сахарным диабетом, АГ и протеинурией эта лекарственная комбинация привела к более выраженному снижению протеинурии, чем монотерапия антагонистами рецепторов к ангиотензину II [206], тогда как в другом исследовании у пациентов с ГЛЖ эта комбинация была в равной степени эффективна, как и монотерапия антагонистами рецепторов к ангиотензину II, в отношении уменьшения ГЛЖ [207]. Третье исследование было проведено среди больных с хронической сердечной недостаточностью и комбинация антагониста рецепторов к ангиотензину II с алискиреном была более эффективна, чем монотерапия в отношении снижения мозгового натрийуретического пептида [208], который является признанным маркером хронической сердечной недостаточности [209]. Требуется еще уточнить, может ли большая органопротекция быть достигнута просто за счет повышения дозы традиционных блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. С нетерпением ожидаются результаты исследований по влиянию алискирена как в виде монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии на жесткие конечные точки. Тем не менее имеющихся данных достаточно для использования этого препарата в лечении АГ, особенно в комбинации с другими препаратами. Это также подтверждается благоприятным профилем переносимости алискирена. Основным побочным эффектом представляется повышение частоты диареи, что отмечено только в дозах, превышающих рекомендуемые [203].

Новые классы препаратов, которые находятся в стадии изучения, включают донаторы оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингибиторы нейтральных эндопептидаз, агонисты 2-го типа рецепторов к ангиотензину II и антагонисты рецепторов к эндотелину. Хотя механизмы действия данных препаратов являются многообещающими в отношении снижения АД и возможной органопротекции, стадия их изучения еще далека от внедрения в реальную клиническую практику, в связи с чем обсуждение их преимуществ или недостатков в сравнении с имеющимися классами было бы преждевременным. Исключение составляет

представитель класса блокаторов эндотелиновых рецепторов, дарузентан, который недавно был изучен в лечении резистентной АГ, то есть у больных с отсутствием нормализации АД при применении трех и более препаратов, включая диуретик. Назначение дарузентана «сверх» проводимой терапии привело к существенному снижению АД за 24 часа в течение 14 недель терапии и сопровождалось двукратным увеличением доли пациентов с достигнутым целевым уровнем АД при минимальном нарастании частоты сердечных сокращений и побочных эффектов (в основном отеков и задержки жидкости) [210]. Эти результаты являются крайне важными, так как резистентная АГ является далеко не редким вариантом АГ, а доля лиц, у которых многокомпонентная терапия не позволяет достичь целевых значений АД, составляет 15–20 % [211].

Есть ли смысл в ранжировании антигипертензивных препаратов в порядке выбора их использования?

Европейские рекомендации 2007 года избежали ранжирования препаратов в отношении очередности использования. Ранжирование было впервые проведено в JNC 1 [212] и в докладе ВОЗ 1978 года [213] и было связано с тем, что имевшиеся тогда в арсенале немногочисленные препараты существенно различались по переносимости и некоторые из них могли быть назначены лишь в комбинации. По мере внедрения лучше переносимых препаратов ранжирование препаратов продолжалось по некоторым позитивным причинам (необходимости получения достаточных доказательств влияния на прогноз для новых препаратов), а также и по другим, не слишком обоснованным причинам, таким как интерес фармацевтических компаний в отношении первой позиции в лечении АГ производимых ими препаратов или удовольствие исследователей от того, что результаты именно их исследований определяют первую позицию в терапии [152].

Однако, если мы соглашаемся с тем, что: (1) основная выгода от лечения АГ состоит в снижении АД, (2) влияние разных препаратов на исходы сопоставимо либо различается незначительно, (3) тип исхода у конкретного пациента предсказать невозможно и (4) все классы антигипертензивных препаратов имеют свои «за» и «против» (суммированы в таблицах 7 и 8 рекомендаций ESH/ESC 2007), — очевидно, что любое ранжирование препаратов для стандартного лечения АГ не только бессмысленно, но и может вводить в заблуждение [152]. Именно на основании этого упорного стремления к ранжированию в различное время ученые убеждали средства массовой информации в том, что миллионы граждан могут умирать каждый год из-за применения антагонистов кальция, бета-блокаторов или блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Эти агитационные компании заставляли обычных людей сомневаться в том, приносит ли вообще антигипертензивная терапия пользу или вред. Такое поведение должно быть полностью прекращено. Даже соображения стоимости терапии, которые часто используются для

ранжирования препаратов, в последнее время отошли на второй план благодаря появлению препаратов-генериков для всех основных классов антигипертензивных средств. В Европейских рекомендациях 2007 года [1] вместо общего ранжирования препаратов было решено представить таблицу преимуществ различных классов в особых ситуациях на основании той концепции, что различные классы препаратов, а иногда и отдельные препараты, могут обладать свойствами, которые делают их более или менее подходящими в конкретном случае. Это хорошо соотносится с общей целью данных рекомендаций, которые носят характер «образовательных, а не регламентирующих лечение конкретного пациента, которое может существенно варьировать в зависимости от личных, медицинских и культурных условий» [1], что позволяет принять решение отличное от стандартного, которое прописано во многих других рекомендациях.

Препараты выбора

Блок 11 в Европейских рекомендациях 2007 года [1] представляет ранжирование препаратов по специальным показаниям, а не для стандартного использования. Ни один из препаратов не считается препаратом выбора для всех, но каждый препарат имеет специальные показания [152]. В настоящее время могут быть введены лишь минимальные изменения, которые будут обсуждаться ниже, по отношению к рекомендациям, предписанным в 2007 году.

Монотерапия и комбинированная терапия

Два подхода к снижению АД

Рекомендации ESH/ESC 2007 года подчеркивают, что независимо от используемого класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли пациентов и большинство больных нуждается в назна-

чении по меньшей мере двух препаратов [1] (Блок 6). Недавно в мета-анализе 42 исследований было показано, что комбинация антигипертензивных препаратов любых двух классов приводит к снижению АД, в два раза превышающему эффект удвоенной дозы монотерапии [153]. Не исключено, что такое преимущество комбинированной терапии перед монотерапией может быть связано с тем, что один препарат может быть неэффективным у большого числа пациентов и назначение второго, который у них окажется эффективным, приведет к более существенному снижению АД, чем удвоение дозы уже неэффективного. Однако, несмотря на то, что назначение двух препаратов может сопровождаться бесполезным назначением одного из них, поиск для каждого пациента препарата для монотерапии, который окажется эффективным, очень затратен и может привести к снижению приверженности к лечению (хотя в будущем фармакогенетика может обеспечить надежное предсказание эффекта). Кроме того, существует физиологический и фармакологический синергизм, который объясняет больший эффект комбинаций, и это может быть основанием для выбора терапии. Представляется целесообразным увеличение числа назначений комбинированной терапии при АГ в здравоохранении в целом, что в настоящее время явно недостаточно [214]. Это может способствовать преодолению проблемы контроля АД в популяционном масштабе, которая в настоящее время актуальна во всем мире [215].

Комбинация двух препаратов как первая ступень лечения

Согласно рекомендациям ESH/ESC 2007 года [1], начало лечения с комбинированной терапии целесообразно либо при высоком начальном уровне АД, либо при высоком/очень высоком риске в случае выявления органических поражений, наличия сахарного диабета, анамнеза

Блок 6. Комбинированная терапия

- (1) Все больше данных накапливается в пользу того, что большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация, по крайней мере, двух препаратов.
- (2) Рекомендуемой стратегией лечения, соответственно, является добавление второго препарата к уже назначенному, за исключением случаев, когда первый препарат должен быть отменен вследствие побочных эффектов или полного отсутствия антигипертензивного эффекта.
- (3) Комбинация двух антигипертензивных препаратов может иметь дополнительные преимущества и при начале терапии, особенно у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, для которых желательно быстрое достижение целевого АД.
- (4) При возможности следует отдавать предпочтение фиксированным (в одной таблетке) комбинациям, так как упрощение лечения ведет к повышению приверженности к нему.
- (5) Как упомянуто в рекомендациях ESH/ESC 2007 года возможно несколько двойных комбинаций. Однако в клинических исследованиях благоприятный эффект на прогноз был доказан в основном для комбинаций диуретиков с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II или антагонистами кальция, а также в более поздних крупных исследованиях для комбинации ингибитора АПФ и антагониста кальция. Также рациональной и эффективной представляется комбинация антагониста кальция и блокатора рецепторов к ангиотензину II. Эти комбинации следует рассматривать как первоочередные.
- (6) Несмотря на доказанное снижение риска, следует избегать назначения комбинации диуретиков с бета-блокаторами у предрасположенных к сахарному диабету лиц в связи с диабетогенным эффектом, если для этого нет специальных показаний. Использование комбинации ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов к ангиотензину II дает сомнительные преимущества и существенное нарастание риска побочных эффектов. Специфическое свойство (более выраженного уменьшения протеинурии) этой комбинации, выявленное у пациентов с нефропатией, требует подтверждения в более крупных исследованиях с оценкой конечных точек.
- (7) Не менее чем у 15–20 % больных АГ контроль АД не может быть достигнут при использовании только двух препаратов. При использовании трех препаратов наиболее рациональным подходом является комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы, диуретика и антагониста кальция в эффективных дозах.

почечных или сердечно-сосудистых заболеваний. Эта рекомендация не подтверждена данными исследований по заболеваемости и смертности, поскольку ни одно из исследований не изучало преимуществ такого подхода. Она была основана на следующих аргументах: (1) комбинированная терапия приводит к более выраженному снижению АД и быстрому достижению целевых его значений, (2) при наличии высокого риска осложнения могут развиваться в достаточно короткий промежуток времени, что требует незамедлительного начала мероприятий по их профилактике, (3) в некоторых исследованиях прогностический эффект снижения АД наблюдался достаточно быстро от момента начала терапии и (4) назначение комбинированной терапии исходно, на первом этапе, может сопровождаться меньшим процентом отказа от лечения, возможно, за счет того, что прекращение лечения (очень частый феномен [182–183, 216]) связано также с разочарованием и неудовлетворенностью эффектом лечения, то есть происходит вследствие обманутых ожиданий пациента достижения целевого АД [217]. В post hoc анализе исследования VALUE [109] частота сердечно-сосудистых осложнений независимо от характера терапии была меньше в группе пациентов, у которых контроль АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут в течение одного месяца. Многообещающие данные исследования VALUE не представляют неоспоримых доказательств пользы раннего контроля АД (и, следовательно, раннего начала комбинированной терапии), так как, возможно, и даже весьма вероятно, что те пациенты, которые быстро ответили на лечение, исходно имели более низкий риск, что послужило причиной и более адекватного снижения АД на фоне терапии. Для того чтобы упрочить позиции комбинированной терапии на первом этапе лечения хотя бы у пациентов высокого риска, необходимо провести соответствующее исследование, в котором раннее начало комбинированной терапии сравнивалось бы с начальной монотерапией с последующим переходом на комбинированную терапию в случае ее необходимости. Однако представляется сомнительным, нуждается ли этот вопрос в проведении специальных исследований или решение в отношении начала терапии с монотерапии или комбинации может быть принято на основании здравого смысла и вышеперечисленных аргументов.

Предпочтительные лекарственные комбинации

Некоторые исследования, опубликованные недавно, предоставили важную информацию в отношении преимуществ и недостатков различных комбинаций двух антигипертензивных препаратов. Ниже обсуждаются имеющиеся данные и их значение для рекомендаций.

Комбинация ингибитор АПФ — диуретик. В исследовании PROGRESS уже было показано ранее, что комбинация ингибитора АПФ периндоприла и диуретика индапамида обладает большим антигипертензивным эффектом, чем монотерапия, и более выраженным снижением риска повторного инсульта [89]. Та же комбинация в исследовании ADVANCE [88], назначаемая пациентам с сахарным диабетом («сверх» предшествовавшей тера-

пии) в течение более чем четырех лет сопровождалась более выраженным антигипертензивным действием, чем плацебо (для систолического АД на 5,6 мм рт. ст. и для диастолического АД на 2,2 мм рт. ст.). Это сопровождалось снижением частоты осложнений, связанных с сахарным диабетом, на 9 % (комбинированная точка микро- и макрососудистых осложнений). Кроме того, комбинация индапамид-периндоприл хорошо переносилась, число побочных эффектов лишь незначительно отличалось от плацебо, а большая доля больных (> 80 %) оставалась на активной терапии на протяжении исследования. Аналогично в большом исследовании HYVET [84] назначение комбинации индапамид-периндоприл приводило к более выраженному снижению АД и уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений и серьезных нежелательных явлений в сравнении с плацебо.

Комбинация ингибитор АПФ — антагонист кальция.

В исследованиях Syst-Eur и Syst-China [81–82], а также в исследовании HOT [99] наиболее часто используемой с целью достижения целевого АД была комбинация ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция. В исследовании INVEST использовалась комбинация недигидропиридинового антагониста кальция верапамила с ингибитором АПФ трандолаприлом, которая обладала таким же эффектом, как комбинация бета-блокатора с диуретиком [111]. В исследовании ASCOT широко использовалась комбинация амлодипин-периндоприл, которая была более эффективна в отношении снижения АД и сердечно-сосудистого риска, чем комбинация бета-блокатора с диуретиком [197].

В исследовании ACCOMPLISH [185], в котором более 11 000 больных АГ с повышенным риском было рандомизировано после прекращения проводимой терапии в группы ингибитора АПФ бенazeприла в комбинации либо с антагонистом кальция амлодипином, либо гидрохлортиазидом. Через 3 года наблюдения в обеих группах наблюдалось снижение АД, средние значения на терапии были $132,5/74,4$ мм рт. ст. в группе пациентов, получавших гидрохлортиазид, и примерно на 1 мм рт. ст. ниже ($131,6/73,3$ мм рт. ст.) в группе больных, принимавших антагонист кальция. Частота серьезных нежелательных явлений была невысока и сопоставима в обеих группах. Однако частота первичной конечной точки (комбинация ряда фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий) в группе бенazeприл-амлодипин была на 20 % ниже, чем в группе, получавшей бенazeприл с гидрохлортиазидом, при достоверном снижении частоты специфических событий, таких как инфаркт миокарда, но не сердечной недостаточности. Эти данные свидетельствуют о благоприятном эффекте комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция, что до настоящего времени доказано не было. Однако было бы преждевременным делать вывод о том, что комбинация ингибитор АПФ-антагонист кальция по сути и во всем лучше, чем комбинация ингибитор АПФ с диуретиком. В исследовании ACCOMPLISH частота сердечно-сосудистых событий была ниже ожидаемой в

группе высокого риска, возможно, за счет высокой частоты назначения статинов (68 %), дезагрегантов (65 %) и реваскуляризаций (18–20 %). Данные ACCOMPLISH могли зависеть от большой доли пациентов с сахарным диабетом (60 %): в частности, в исследовании STAR [218] пациенты с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе имели худшие показатели глицеролипидного теста при терапии блокатором ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с диуретиком, чем при комбинации с антагонистом кальция.

Комбинация антагониста рецепторов к ангиотензину с антагонистом кальция или диуретиком. Во многих исследованиях, таких как LIFE [219] и SCOPE [83, 220], использовалась комбинация блокатора рецепторов к ангиотензину II с диуретиком, которая показала свой протективный эффект. До настоящего времени не проводилось ни одного прогностического исследования, оценивающего результат терапии комбинации антагониста рецептора к ангиотензину II с антагонистом кальция. Исключение составляет исследование RENAAL, в котором преимущество лосартана в сравнении с плацебо в отношении замедления прогрессирования нефропатии было большим в том случае, если продолжалась ранее назначенная антигипертензивная терапия, часто включающая антагонист кальция [105]. Кроме этого, имеется множество данных в пользу того, что комбинация антагонистов рецептора к ангиотензину II с антагонистами кальция или диуретиками эффективно снижает АД и приводит к достижению целевого уровня АД у большей доли больных среди различных групп пациентов, а профиль переносимости таких комбинаций даже лучше, чем при назначении ингибиторов АПФ (поскольку реже наблюдается кашель и ангионевротический отек), а также оказывает протективный эффект в отношении субклинических органических поражений [221–223]. Накапливаются данные о том, что комбинация антагониста рецептора к ангиотензину II с антагонистом кальция (как правило, амлодипином) наиболее эффективно снижает АД даже у пациентов с тяжелой АГ [223–224].

Комбинация антагониста кальция с диуретиком или бета-блокатором. Несмотря на то, что некоторые небольшие исследования посеяли сомнения в рациональности добавления диуретика к антагонисту кальция с точки зрения синергичного эффекта, эта комбинация была подвергнута оценке в недавнем мета-анализе Wald et al. [153], продемонстрировавшем, что добавление второго препарата более эффективно, чем увеличение дозы антагониста кальция. Что еще более важно, такая лекарственная комбинация использовалась в исследованиях FEVER, ELSA и VALUE [75, 166, 225] с очевидной выгодой. Ни одно из исследований не было специально посвящено комбинации антагониста кальция с бета-блокаторами, хотя это была вторая по частоте комбинация в исследовании HOT [99].

Комбинация ингибитора АПФ с блокатором рецепторов к ангиотензину II. Рекомендации ESH/ESC

2007 года [1] не упоминают комбинацию ингибитора АПФ с блокатором рецепторов к ангиотензину II как подходящую для широкого использования, поскольку они действуют на различном уровне, но на один и тот же механизм повышения АД, то есть на ренин-ангиотензиновую систему. Однако в рекомендациях упоминаются некоторые позитивные исследования среди больных с хронической болезнью почек и сахарным диабетом [226], как правило, с протеинурией, которые заявили о большем антипротеинурическом действии такой комбинации в сравнении с монотерапией ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов к ангиотензину II. Широкое использование данной комбинации было поставлено под сомнение результатами исследования ONTARGET [53, 191], в котором комбинация полной дозы рамиприла с телмисартаном снижала АД лишь немного больше, чем монотерапия каждым из препаратов без какого-либо дополнительного снижения частоты конечных точек (кроме протеинурии), но при нарастании числа побочных эффектов со стороны почек и более частым отказом от продолжения терапии. Как упоминалось в предшествующем разделе, на основании результатов post hoc анализа изменений АД в исследовании ONTARGET [115] была выдвинута гипотеза о том, что интенсивное снижение АД у больных с исходным уровнем АД ниже 130 мм рт. ст. (как на терапии, так и без нее) может способствовать повышению, а не снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Альтернативным предложенным объяснением [63] было то, что больные в исследовании ONTARGET получали многокомпонентную терапию, которая уже приблизила их риск к нижней границе, и комбинация двух препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, в полной дозе была неспособна еще более снизить риск. Однако возникло больше возможностей для проявления побочных эффектов терапии. Более того, была обнаружена причина, которая не позволяет экстраполировать результаты ONTARGET на популяцию пациентов с АГ.

Тем не менее исследование ONTARGET не подтверждает возможности широкого использования данной лекарственной комбинации при АГ и указывает на то, что ее эффекты у больных с протеинурией должны быть исследованы более тщательно. Недавно проведенный мета-анализ 49 исследований, преимущественно небольших и с коротким сроком наблюдения, продемонстрировал, что комбинация двух препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, обладает существенно более выраженным антипротеинурическим эффектом, чем раздельное назначение компонентов [227]. Однако, несмотря на то, что уменьшение протеинурии считается отражением нефропротекции (то есть замедлением времени развития терминальной стадии поражения почек) [228], снижение протеинурии, особенно в рамках краткосрочных исследований, не должно рассматриваться как неоспоримый эквивалент сохранения функции почек и профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Примером этого являются уже обсуждаемые результаты исследования ONTARGET

[53]. В этом контексте следует напомнить о том, что результаты одного-единственного исследования (COOPERATE) показали преимущества двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы в развитии почечных осложнений [229] и были подвергнуты сомнениям [230–231]. Кроме того, широко цитируемые преимущества двойной комбинации среди больных с дисфункцией левого желудочка или сердечной недостаточностью также должны рассматриваться с осторожностью, поскольку преимущества были доказаны не во всех исследованиях (отсутствовали в исследовании VALIANT [232]), или были очень малы (Val-HeFT [233]), или наблюдались только при дополнении показателей смертности данными о частоте госпитализаций (CHARM [234]). Наконец, во всех этих исследованиях данная комбинация приводила к существенному нарастанию побочных эффектов терапии, таких как гиперкалиемия и повышение креатинина.

Фиксированные комбинации (в одной таблетке)

Поскольку снижение количества таблеток, которые должны быть приняты в течение дня, существенно увеличивает приверженность к лечению, которая при АГ невысока, рекомендации предлагают широко использовать фиксированные в одной таблетке комбинации [235]. Назначение фиксированных комбинаций может следовать непосредственно за монотерапией, если для контроля АД необходим дополнительный препарат, или быть первой ступенью лечения, когда высокий риск осложнений требует быстрого снижения АД. Такой подход в настоящее время обеспечивается доступностью различных фиксированных комбинаций одних и тех же препаратов, что уменьшает неудобства, связанные с невозможностью увеличивать дозы отдельных составляющих терапии.

Заключение

Как новые, так и старые данные поддерживают представление о комбинированной терапии как наиболее эффективной стратегии снижения АД и, таким образом, рекомендуют добавление препарата другого класса к уже назначенному при отсутствии достаточного эффекта, за исключением случаев, когда первый препарат должен быть отменен вследствие побочных эффектов или полного отсутствия антигипертензивного эффекта. Комбинация двух препаратов может обеспечить дополнительные преимущества на первом этапе терапии, особенно у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых желательно быстрое снижение АД. Данные исследований говорят также в пользу использования фиксированных комбинаций в одной таблетке, так как упрощение режима терапии обладает преимуществами. Наконец, получены свидетельства против применения комбинации ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов к ангиотензину II, по крайней мере у пациентов высокого риска, таких как популяция исследования ONTARGET. Имеет ли данная комбинация преимущества у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией или у больных с более низким риском, подлежит уточнению.

Поскольку Европейские рекомендации 2007 года не включили комбинацию ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов к ангиотензину II в число предпочтительных, приведенная в них схема комбинированной терапии не требует существенной модификации. Следует подчеркнуть, что снижение риска было доказано при использовании следующих комбинаций: ингибитор АПФ и диуретик, блокатор рецепторов к ангиотензину II и диуретик, антагонист кальция и диуретик, а также ингибитор АПФ и антагонист кальция. Комбинация бета-блокатора с диуретиками также была эффективна в исследованиях, но ее применение сопряжено с развитием новых случаев сахарного диабета у предрасположенных больных [158].

Наконец, следует помнить о том, что не менее чем у 15–20 % больных АГ контроль АД не может быть достигнут при использовании только двух препаратов. При применении трех препаратов наиболее рациональным подходом является комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы, диуретика и антагониста кальция в эффективных дозах, хотя и другие препараты, такие как бета-блокаторы и альфа-блокаторы, могут быть использованы в качестве составляющих многокомпонентной терапии в зависимости от клинических обстоятельств.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ОСОБЫХ СОСТОЯНИЯХ

Лица пожилого возраста

Как в руководстве 2003 года [136], так и в рекомендациях 2007 года [1] с сожалением констатируется, что, хотя и преобладают сведения о преимуществах (уменьшении частоты исходов) медикаментозного снижения АД у пожилых пациентов, эти данные для пациентов в возрасте 80 лет и старше не вполне убедительны. Среди подобных пациентов только мета-анализ ограниченного числа больных из различных исследований [236] и результаты пилотного исследования HYVET [237] свидетельствуют о влиянии снижения АД на заболеваемость, но не на смертность.

Сегодня этот пробел в знаниях заполнен с появлением ожидавшихся публикаций результатов исследования HYVET [84]. В HYVET 3845 пациентов в возрасте 80 лет и старше, у которых исходное систолическое АД составляло 160 мм рт. ст. и выше (в среднем 173 мм рт. ст.), были рандомизированы и получали плацебо или активное лечение, включающее индапамид (1,5 мг в день) с присоединением ингибитора АПФ периндоприла (2 и 4 мг в день) при необходимости до достижения целевого систолического АД менее 150 мм рт. ст. Назначение препаратов (комбинацию индапамид-периндоприл получали приблизительно $\frac{3}{4}$ пациентов) привело к более значимому снижению АД по сравнению с плацебо: 144/78 против 161/84 мм рт. ст. Лечение сопровождалось отчетливыми благоприятными эффектами, и, в соответствии с рекомендациями Комитета по безопасности, исследование было прекращено по истечении в среднем менее двух лет. Благоприятные влияния заключались

в 30 %-ном снижении частоты развития инсульта (на грани статистической значимости), значимом снижении частоты застойной сердечной недостаточности (64 %), сердечно-сосудистых катастроф и всех случаев смерти (21 %). Данные результаты показывают, что даже у очень пожилых представителей популяции, антигипертензивная терапия способна не только предотвращать случаи сердечно-сосудистых заболеваний, но и способствовать продлению жизни.

На основании опыта, представленного в исследовании HYVET, теперь можно определенно рекомендовать проведение антигипертензивной терапии у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше. Однако при рассмотрении очень пожилых пациентов, к которым и адресованы данные рекомендации, следует принять во внимание, что популяция участников и план исследования HYVET несколько отличны от реальных условий. В исследовании HYVET намеренно были включены лица без сердечно-сосудистых заболеваний, в хорошем физическом и душевном состоянии, и исключались больные и ослабленные индивидуумы, какие столь часто встречаются среди восьмидесятилетних лиц. Хотя барорецепторная дисфункция часто встречается у пожилых людей [238], пациенты-участники HYVET имели сходные значения АД в положении сидя и стоя, даже на фоне лечения, что подтверждает представление о хорошем состоянии здоровья данных пациентов. Сообщение о том, что частота побочных эффектов была ниже при активном лечении по сравнению с плацебо, объясняет отличную переносимость использованных препаратов, а также выдвинутое предположение о том, что побочные эффекты возникают главным образом в связи с собственно гипертензией, а не с ее лечением. Тем не менее данные сведения подтверждают строгий отбор включенных восьмидесятилетних пациентов. Наконец, преждевременное прекращение исследования, сократившее его длительность до 1,8 года, оставляет нерешенным вопрос о сохранении преимуществ антигипертензивного лечения на протяжении нескольких лет.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на общие, основанные на доказательствах рекомендации по назначению антигипертензивной терапии восьмидесятилетним пациентам с систолическим АД более 160 мм рт. ст. для достижения его целевых значений ниже 150 мм рт. ст., решение по лечению таких пациентов в связи с различиями в общем состоянии их здоровья должно приниматься с учетом их индивидуальных характеристик, а само снижение АД должно быть постепенным и тщательно контролируемым врачом.

С момента публикации рекомендаций ESH/ESH 2007 года некоторые полезные сведения по лечению пожилых пациентов были дополнены. Увидели свет данные большого проспективного мета-анализа крупных исследований по антигипертензивной терапии, согласно которому пациенты старше и младше 65 лет достигают сходной в пропорциональном отношении пользы от снижения

АД. При этом не выявлено каких-либо преимуществ в эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у молодых или пожилых пациентов [239]. Недавно полученная информация подтверждает то, что уже постулировано в рекомендациях ESH/ESH 2007 года: согласно общим представлениям, препаратом первой линии при лечении АГ у пожилых лиц может быть тиазидовый диуретик, антагонист кальция, блокатор рецепторов к ангиотензину II, ингибитор АПФ или бета-блокатор. Исследование HYVET предоставило дополнительные сведения о роли диуретиков и ингибиторов АПФ. Для лечения изолированной систолической АГ у пожилых в трех исследованиях [78, 81–82] в качестве препаратов первой линии использовались или диуретик [78], или кальциевый антагонист [81–82].

Как упоминалось ранее, в последнем пересмотре результатов исследований [71] подчеркнуто, что нет ни одного исследования по АГ у пожилых лиц (76–85 лет), в которое были бы включены пациенты с АГ 1 степени (систолическое АД 140–159 мм рт. ст.). Более того, ни в одном плацебо-контролируемом исследовании по оценке антигипертензивной терапии у пожилых пациентов [76–84] не был достигнут уровень систолического АД менее 140 мм рт. ст., а в одном-единственном исследовании, в котором проводилось сравнение эффектов достижения уровня систолического АД выше и ниже 140 мм рт. ст. [85], не было выявлено преимуществ более интенсивной терапии, что может быть связано с ограниченным числом зарегистрированных событий. Хотя в рекомендациях 2007 года, несмотря на отсутствие четких доказательств, выдвинуто предложение, что у пожилых лиц антигипертензивную терапию следует начинать при наличии критериев, используемых у более молодых лиц (систолическое АД > 140 мм рт. ст.), и стремиться к достижению таких же целевых уровней АД, как и у молодых пациентов, такая рекомендация все-таки представляется целесообразной, особенно при хорошей переносимости лечения. Однако доказательства этих двух клинически важных положений должны быть получены на основании будущих точно спланированных новых исследований.

Обновление рекомендаций по лечению пожилых пациентов с АГ представлено в блоке 7.

Сахарный диабет

Пересмотр исследований по антигипертензивному лечению пациентов с сахарным диабетом [71] подтвердил информацию, представленную в рекомендациях 2007 года, отчетливо продемонстрировав, что данные в пользу начала антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом и высоким нормальным уровнем АД крайне скудны, а доказательств целесообразности снижения систолического АД менее 130/80 мм рт. ст. практически нет. В дополнение к известному факту, что достижение уровня систолического АД менее 130 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом крайне трудно [240], данные критического пересмотра результатов исследований позволяют предположить,

Блок 7. Антигипертензивная терапия у лиц пожилого возраста

(1) С момента публикации последних рекомендаций данные мета-анализов проведенных исследований подтверждают, что антигипертензивная терапия у лиц пожилого возраста весьма благотворна. Пропорциональная польза лечения пациентов в возрасте 65 лет и старше и более молодых больных сопоставима.

(2) Данные мета-анализов подтверждают утверждение о том, что антигипертензивные препараты различных классов достоверно не различаются по способности снижать АД и по влиянию на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и среди пожилых, и среди молодых пациентов. Выбор препаратов не может быть обусловлен возрастом пациентов. У пожилых пациентов тиазидовые диуретики, ингибиторы АПФ, кальциевые антагонисты, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и бета-блокаторы могут рассматриваться как при первом назначении антигипертензивной терапии, так и для ее продолжения.

(3) В исследованиях с участием пациентов пожилого возраста изучение исходов проводилось только у больных с исходным систолическим АД по крайней мере 160 мм рт. ст., и ни в одном исследовании, в котором доказана польза терапии, средний уровень систолического АД не достигал показателей ниже 140 мм рт. ст. В связи с этим необходимо проведение исследований, оценивающих исходы, в которые будут включаться пациенты с более низкими исходными показателями АД и будут установлены более низкие целевые уровни АД, достигаемые на фоне лечения; однако, основываясь на здравом смысле, можно предположить, что у пожилых лиц лекарственное лечение следует начинать при систолическом АД выше 140 мм рт. ст. и следует достигать уровня систолического АД ниже 140 мм рт. ст., обращая при этом особое внимание на побочные явления, более часто встречающиеся в пожилом возрасте.

(4) В отличие от предыдущих рекомендаций в настоящее время доступны результаты исследования исходов HYVET, свидетельствующие о несомненной пользе антигипертензивной терапии у пациентов в возрасте 80 лет и старше. Таким образом, прием снижающих АД препаратов следует начинать или продолжать, когда пациенту исполнилось 80 лет, стартуя с монотерапии и присоединяя второй препарат в случае необходимости. В связи с тем, что пациенты исследования HYVET в целом находились в хорошем состоянии, степень, с которой результаты исследования HYVET могут быть экстраполированы на более ослабленных восьмидесятилетних лиц, не определена. Итак, решение о лечении подобных пациентов должно приниматься на основании их индивидуальных черт, такие больные нуждаются в тщательном наблюдении во время подбора терапии и в дальнейшем.

что рекомендация по снижению систолического АД как можно ниже 140 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ является реальной и целесообразной также и для больных сахарным диабетом. Более сложным является решение о начале медикаментозной терапии, когда значения АД соответствуют высокому нормальному уровню. Насколько правомерным кажется решение не начинать лечение в этом случае из-за отсутствия твердой доказательной базы, настолько же оправданным представляется рассуждение о целесообразности начала терапии, основанное на данных, свидетельствующих о предотвращении прогрессирования и увеличении регресса органических поражений, особенно снижения микроальбуминурии, которая особенно угрожает пациентам с сахарным диабетом, так как связана с повышенным риском развития конечной стадии болезни почек и сердечно-сосудистых событий [241]. В этом контексте интересны результаты исследования ADVANCE, в котором благоприятное влияние лечения на микроальбуминурию и протеинурию обнаруживалось и при нормальном уровне АД (хотя нормотензия часто достигалась и при предшествовавшем лечении) и заключалось в отчетливом снижении частоты возникновения новых случаев микроальбуминурии (-21 %) [123]. Эти факты расширяют представление о возможностях антигипертензивного лечения в качестве первичной профилактики диабетической нефропатии [86, 242–243]. Впрочем, окончательные выводы о начале антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом и высоким нормальным АД и о целесообразности достижения более низкого целевого АД, чем в общей популяции больных АГ должны быть сделаны на основании предстоящих, тщательно спланированных интервенционных исследований.

В отношении антигипертензивных препаратов, предпочтительных для больных сахарным диабетом, рекомендации ESH/ESC 2007 года основывались на данных мета-анализа, продемонстрировавшего эквивалентность препаратов различных классов в предотвращении сердечно-сосудистых исходов при диабете, в связи с чем было предложено использовать антигипертензивные препараты любого класса, способные эффективно снижать АД [186]. Наряду с этим, было рекомендовано применять комбинации препаратов, включающих агент, блокирующий ренин-ангиотензиновую систему, в связи с особенной эффективностью этих препаратов по влиянию на экскрецию белка с мочой и длительному сохранению функции почек. Только одно большое исследование, включавшее только пациентов с сахарным диабетом, было завершено после выхода рекомендаций 2007 года. В исследовании ADVANCE [88], в котором использовалась комбинация диуретика индапамида и ингибитора АПФ периндоприла, назначавшихся «сверх» предшествовавшей терапии, отмечено более выраженное снижение АД, ассоциированное с достоверным, хотя и умеренным, снижением (9 %) частоты возникновения комбинированной конечной точки, включавшей макро- и микрососудистые осложнения, 14 %-ным снижением смертности от всех причин и достоверным 21 %-ным снижением почечных исходов, таких как протеинурия, микроальбуминурия, двукратное повышение уровня креатинина сыворотки крови, возникновение необходимости проведения диализа и трансплантации почки. В исследовании ACCOMPLISH, включавшем более 11000 пациентов, только у 60 % больных был сахарный диабет. В исследовании сравнивались комбинации ингибитора АПФ беназеприла с кальциевым антагонистом амлодипином или диуретиком гидрохлоротиазидом и

Блок 8. Антигипертензивная терапия при сахарном диабете

- (1) У пациентов с сахарным диабетом антигипертензивная терапия должна всегда начинаться, когда АД составляет 140/90 мм рт. ст. и выше. Необходимость начала лечения при высоком нормальном АД в настоящее время недостаточно подтверждена результатами исследований исходов. Тем не менее такой подход может быть рекомендован в ситуациях, когда обнаруживается микроальбуминурия, на основании данных о благоприятном влиянии лечения на регрессию и прогрессию этого признака органного повреждения.
- (2) Принятая рекомендация стремиться достичь целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом также не подтверждается результатами исследований исходов и, кроме этого, редко выполняема у большинства пациентов. Так, представляется целесообразным рекомендация добиваться значительного снижения АД без указания недоказанного целевого уровня АД.
- (3) Мета-анализы проведенных исследований показывают, что при сахарном диабете все большие классы антигипертензивных препаратов предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений, главным образом благодаря протективному эффекту собственно снижения АД. Таким образом, все они могут быть рекомендованы для лечения.
- (4) При сахарном диабете комбинированная терапия часто используется для более эффективного снижения АД. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II должны всегда включаться в лечение благодаря их преимущественному влиянию на возникновение и прогрессирование нефропатии.
- (5) У пациентов с АГ и сахарным диабетом жесткий контроль уровня глюкозы (Hb_{1c} не выше 6,5 %) является благотворным, особенно при микрососудистых осложнениях. Последние данные свидетельствуют, что при сочетании эффективного контроля уровня глюкозы и АД повышается протекция преимущественно почек.
- (6) Нельзя резко снижать уровень глюкозы крови и необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами в связи с повышенным риском развития гипогликемических эпизодов.
- (7) Лечение оказывает различное действие на течение микрососудистых осложнений сахарного диабета в разных органах. Антигипертензивная терапия оказывает значительное протективное действие в отношении почечных осложнений, в то время как в отношении осложнений со стороны глаз и нервной системы данные весьма противоречивы.

выявлено преимущество комбинации бенazeприл-амлодипин [185].

Хотя микрососудистые осложнения у пациентов с сахарным диабетом в целом связаны с уровнем АД в широком диапазоне значений [244], антигипертензивное лечение, по-видимому, влияет на них различным образом. Снижение АД имеет выраженный протективный эффект в отношении почечных осложнений (см. раздел «Патология почек»). Это, однако, не доказано в отношении нефропатии [245], а данные о возможностях антигипертензивной терапии в отношении предупреждения осложнений со стороны глаз противоречивы. Несколько лет назад в исследовании UKPDS [246] сообщалось о снижении числа различных офтальмологических осложнений (и вмешательств на глазах) у пациентов с АГ и сахарным диабетом тип 2 при жестком контроле АД по сравнению с больными, у которых был достигнут стандартный целевой уровень АД, что подкрепляет результаты небольших исследований и исследований с меньшим контролем [86, 247–248]. Вместе с тем по результатам исследования ADVANCE не было обнаружено благоприятного влияния снижения АД при использовании комбинации ингибитора АПФ и диуретика на осложнения со стороны глаз у больных сахарным диабетом тип 2 [88, 249], а в исследовании DIRECT у нормотензивных пациентов с сахарным диабетом тип 1, у которых для снижения АД применялся антагонист рецепторов к ангиотензину, были получены в основном отрицательные результаты [250]. Интересно, что противоречия между более «старыми» и последними данными касаются и влияния более жесткого контроля уровня глюкозы на развитие офтальмологических осложнений, о чем свидетельствуют благоприятные выводы UKPDS [251] и негативные результаты ADVANCE [249]. Вопрос о том, оказывает ли контроль АД и уровня глюкозы протективный эффект на развитие

диабетической ретинопатии лишь на ранних стадиях либо на ее возникновение в большей степени, чем на ее прогрессирование, должен стать предметом отдельных исследований.

Рекомендации по антигипертензивному лечению больных сахарным диабетом суммированы в блоке 8.

Патология почек

Как упоминалось в предыдущих разделах, в последние два года накоплены новые доказательства в пользу целевого уменьшения микроальбуминурии и протеинурии с помощью преимущественно блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в целях предупреждения развития конечной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий. Post hoc анализ данных исследования RENAAL показывает, что частота развития конечной стадии почечной недостаточности независимо ассоциирована с уровнем систолического АД и снижением микроальбуминурии, свидетельствуя о том, что уменьшение риска почечных исходов у больных диабетической нефропатией может требовать двойной стратегии — как достижения целевого АД, так и ликвидации микроальбуминурии [228]. Как уже сообщалось ранее, в исследовании ADVANCE у больных сахарным диабетом тип 2 уровень экскреции с мочой протеина (как исходный, так и на фоне терапии) тесно коррелировал с первичными конечными точками (макро- и микрососудистыми событиями) [18]. Напротив, как недавно было показано в исследовании ONTARGET, применение комбинации ингибитора АПФ рамиприла и антагониста рецепторов к ангиотензину II телмисартана в полных дозах, способствовавшее несколько более выраженному снижению АД (на несколько мм рт. ст.), чем терапия только рамиприлом или телмисартаном, приводило к прогрессированию

протеинурии в небольшой, но достоверной степени выше, и сопровождалось увеличением числа почечных исходов (преимущественно необходимости в остром диализе и удвоения концентрации креатинина в плазме) без уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий [53, 191]. Как упоминалось в предыдущем разделе, меньшая часть пациентов-участников исследования ONTARGET (около 4 %) имели исходную протеинурию, в то время как ухудшение состояния почек выявлено у пациентов без исходной микро- или макропротеинурии, у которых изменения экскреции белка с мочой могли бы отличаться лишь в незначительной степени [53]. Наконец, изменения уровня экскреции белка с мочой были весьма незначительными, а количество почечных исходов в группах лечения было весьма малым (2,03; 2,21 и 2,49 % — для рамиприла, телмисартана и их комбинации соответственно). Следовательно, пациентов, включенных в ONTARGET, едва ли можно сравнивать с пациентами с более тяжелой нефропатией, в когорте которых преимущественно и изучалась прогностическая ценность протеинурии в отношении развития конечных стадий поражения почек. При изучении влияния телмисартана по сравнению с плацебо на почечные исходы в исследовании TRANSCEND [108] не было обнаружено достоверных различий между снижением клубочковой фильтрации и конечных стадий почечной недостаточности [252]. Исследование PROFESS [91] также не предоставило сведений о влиянии телмисартана по сравнению с плацебо на почечные исходы.

Согласно рекомендациям ESH/ESC 2007 года [1] и другим аналогичным документам [66, 253], у пациентов с заболеванием почек следует снижать АД ниже 130/80 мм рт. ст., однако признается, что данные исследований с участием подобных больных, рандомизированных в зависимости от более или менее жесткого контроля АД, пока довольно скудны. С тех пор накоплено лишь небольшое число доказательств «за» или «против» этого. В течение последних двух лет не было проведено ни одного большого исследования, включавшего больных с дисфункцией почек, и ни в одном случае достигнутое целевое АД не оказывалось ниже 130/80 мм рт. ст. Интересны результаты мета-анализа рандомизированных и контролируемых исследований по снижению АД у пациентов, находящихся на диализе. Гипотензивная терапия была ассоциирована с достоверным снижением сердечно-сосудистых событий (29 %), смертности от всех причин (20 %) и сердечно-сосудистой смертности (29 %) при разнице АД по сравнению с контролем в -4,5/-2,3 мм рт. ст. [254]. К сожалению, информация о достигнутом на фоне лечения уровне АД не была представлена, хотя, учитывая, что имеющиеся данные о достоверном протективном эффекте касаются лишь подгруппы гипертензивных пациентов, можно предположить, что уровень АД на фоне терапии был не особенно низким. Анализ результатов осложняется еще и широким применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с заболеваниями почек. Считается, что

эти препараты обладают специфическими протективными свойствами в отношении почек, что затрудняет выделение эффектов, связанных непосредственно с антигипертензивным действием.

Цереброваскулярные заболевания

Инсульт и транзиторные ишемические атаки

В результате исследования PROGRESS были выяснены несомненные преимущества снижения АД у пациентов, ранее перенесших цереброваскулярный инцидент [89]. При этом вопрос о назначении антигипертензивных препаратов больным цереброваскулярными заболеваниями и высоким нормальным уровнем АД в результате этого исследования не разрешен, так как польза лечения показана для пациентов с исходным систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше, которые часто уже получали антигипертензивное лечение [90]. Данные этого исследования не могут использоваться и для обоснования уровня целевого АД менее 130/80 мм рт. ст., ибо в ходе более интенсивного лечения достигнуты средние значения АД 132 мм рт. ст. При этом было показано, что достижение на фоне лечения уровня систолического АД 132 мм рт. ст. лучше, чем 141 мм рт. ст., которое также соответствовало средним показателям АД у пациентов с плацебо. В исследовании PATS [255], первым показавшем пользу снижения АД у больных цереброваскулярной болезнью, систолическое АД оставалось на довольно высоком уровне (143 и 149 мм рт. ст. при активном лечении и получении плацебо соответственно), что не позволяет ответить на вопрос, когда следует начинать лечение и какого уровня АД достигать у пациентов с цереброваскулярной патологией. Так же обстоит дело и в исследовании ACCESS [256]. Невозможно отрицать, что эта проблема стала еще более запутанной после публикации негативных данных исследования PROFESS [91]. В этом очень большом исследовании пациентов, ранее перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, присоединение к терапии телмисартана, приводившее к снижению систолического АД до 136 мм рт.ст., тогда как на фоне плацебо систолическое АД находилось на уровне 140 мм рт. ст., не сопровождалось достоверным сокращением числа повторных инсультов и «больших» сердечно-сосудистых событий. Таким неожиданным негативным результатам были даны различные объяснения: небольшая разница в АД (в соответствии с результатами исследования PROGRESS, свидетельствовавшими, что при незначительных различиях АД на фоне монотерапии не удается существенно снизить частоту исходов), небольшая длительность наблюдения (только 2,5 года), частое использование сопутствующего лечения (все пациенты получали антитромбоцитарные препараты, половина из них — липидснижающую терапию), значительный «отсев» пациентов в процессе лечения и включение в исследование через короткий промежуток времени после перенесенного цереброваскулярного события. Факт остается фактом, что исследование PROFESS реально не смогло помочь в разрешении вопросов, касающихся антигипертензивного лечения при цереброваскулярной болезни.

Требуется решения и проблема достижения оптимального уровня АД в острой фазе инсульта. Результаты небольшого исследования CHNIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) свидетельствуют о благоприятном влиянии назначения лизиноприла или атенолола пациентам с острым инсультом и систолическим АД более 160 мм рт. ст. [257], однако данный вопрос остается еще не до конца определенным.

Когнитивная дисфункция и деменция

В рекомендациях ESH/ESC 2007 года подчеркивается важность тщательного выяснения влияния высокого АД и антигипертензивной терапии на развитие когнитивной дисфункции и деменции, но признается недостаточность и противоречивость полученных на этот счет доказательств [1]. По данному вопросу в течение последних двух лет были получены лишь незначительные сведения, за исключением данных исследования HYVET, проведенного среди восьмидесятилетних пациентов. Всем участникам исследования исходно и затем ежегодно на фоне лечения был проведен тест с использованием вопросника MMSE (Mini Mental State Exam): больные, у которых сумма баллов при тесте оказывалась менее 24 или снижалась более чем на 3 балла за год в течение исследования, направлялись на подробное обследование для диагностики возможной деменции. В результате была продемонстрирована недостоверная тенденция к уменьшению как когнитивной дисфункции, так и деменции при активном лечении (отношение рисков 0,86 при 95 % доверительном интервале 0,67–1,09) [258]. Таким образом, данные исследования HYVET не помогли прояснить интересующий вопрос, однако и сам характер исследования не был приемлемым для изучения деменции: на самом деле, исходно все участники были практически здоровы и имели сохранную когнитивную функцию, а непродолжительность наблюдения (2 года) не позволила провести точную оценку столь медленно развивающегося расстройства, как когнитивная дисфункция. Взаимная связь между высоким АД, антигипертензивной терапией и когнитивными расстройствами — важный предмет будущих исследований, хотя и признано, что подобные исследования трудны для планирования и проведения. В данном контексте простительными, но отнюдь не убедительными выглядят данные мета-анализа результатов HYVET и других плацебо-контролируемых исследований, показавшие статистически достоверное снижение случаев деменции (-13 %) у активно лечившихся пациентов [258].

Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность

Как уже подробно обсуждалось, существующая рекомендация по снижению систолического АД менее 130 мм рт. ст. у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца хорошо обоснована. Как выяснено в результате анализа данных последних исследований, возможно, что достижение низкого уровня АД ассоциируется с повышением, а не со снижением риска сердечно-сосудистых событий

[113, 115], однако нужно помнить о хорошо известных ограничениях post hoc анализа. Кроме того, было признано, что пересмотр всех исследований антигипертензивного лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца представляет противоречивые доказательства наличия или отсутствия преимуществ снижения систолического АД ниже 130 мм рт. ст. [71]. До получения четких доказательств в результате проведения новых исследований следует признать обоснованным снижение систолического АД до уровня 130–139 мм рт. ст. у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

В исследовании I-PRESERVE не было получено достоверного снижения частоты сердечной недостаточности у пациентов с сохранной систолической функцией [259]. Несмотря на то, что подобный тип сердечной недостаточности наиболее часто встречается при АГ, в группах лечения ирбесартаном или плацебо более чем 4000 рандомизированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией изгнания ЛЖ более 0,45 (88 % из которых страдали АГ) не было обнаружено различий ни по первичной конечной точке (всем случаям смерти, частоте госпитализации по сердечно-сосудистым причинам), ни по вторичным исходам, включающим эпизоды сердечной недостаточности. Это произошло, несмотря на различия динамики АД на 3,5/2,0 мм рт. ст. в пользу ирбесартана. Такие отрицательные результаты должны оцениваться в контексте сложного дизайна исследования, которому предшествовала активная антигипертензивная терапия, включающая в 25 % случаев ингибиторы АПФ (в 39 % — на фоне исследования), продолжавшаяся и на протяжении наблюдения, и исходное АД соответствовало уровню 136/79 мм рт. ст., что лишний раз заставляет задуматься, имеет ли преимущества снижение систолического АД ниже 140 мм рт. ст. Следует отметить, что 59 % участников исследования I-PRESERVE получали антиагрегантные препараты, 19 % оральные антикоагулянты, 30 % — липид-снижающую терапию.

Эффективность антагонистов рецепторов к ангиотензину в отношении предупреждения сердечной недостаточности вызвала споры и после получения результатов исследований TRANSCEND [108] и PROFESS [91]. В обоих плацебо-контролируемых исследованиях при применении телмисартана частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не снижалась по сравнению с группой плацебо. В исследовании ONTARGET [191] число госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью было ниже (хотя и недостоверно) в группе рамиприла, чем телмисартана. Однако риск развития сердечной недостаточности во всех этих исследованиях был довольно низким, и определенные выводы по этому вопросу вряд ли могут быть сформулированы в настоящее время.

Фибрилляция предсердий

В рекомендациях ESH/ESC 2007 года суммированы результаты post hoc анализа исследований по сердечной

недостаточности [233, 260–261] и по АГ [262–263], демонстрирующие более низкую частоту возникновения новых случаев фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов, получающих антагонисты рецепторов к ангиотензину (только в одном исследовании [260] — ингибитор АПФ). Несмотря на существующую настоятельность в отношении предвзятости данных *post hoc* анализов, руководства предлагают использовать антагонисты рецепторов к ангиотензину и ингибиторы АПФ как препараты выбора у больных АГ с риском развития ФП. Правдоподобное объяснение этому состояло в ассоциации между увеличением предсердий и ГЛЖ, благоприятных эффектах блокаторов ренин-ангиотензиновой системы при данных кардиальных повреждениях и взаимной связи между регрессией ГЛЖ и частотой возникновения новых пароксизмов ФП [49, 264]. Однако данные, накопленные с тех пор, не вполне четко согласуются с указанной рекомендацией. Хотя в исследовании ONTARGET [191] впервые возникшие пароксизмы ФП у пациентов, принимавших телмисартан, по сравнению с рамиприлом, возникали несколько реже, сравнение с плацебо в TRANSCEND [108] и PROFESS [91] не подтвердило протективного влияния антагонистов рецепторов к ангиотензину на возникновение ФП. В исследовании TRANSCEND [108] отношение рисков было 1,02, а в исследовании PROFESS [91] прекращение лечения у пациентов с ФП было зарегистрировано в 81 случае в группе телмисартана и у 50 пациентов в группе плацебо. Сообщалось, что в исследовании I-PRESERVE [259] предсердные аритмии обнаружены у 77 пациентов, принимавших ирбесартан, и у 68 больных, получавших плацебо.

Рекомендации ESH/ESC 2007 года также сообщают о результатах небольших исследований, свидетельствующих, что антагонисты рецепторов к ангиотензину могут обладать благоприятными эффектами у пациентов при повторных пароксизмах ФП [265–266]. С этим согласуются данные об эналаприле, способствовавшем удержанию синусового ритма после кардиоверсии [267]. Однако рекомендации обращают особое внимание на небольшое число пациентов в данных исследованиях, констатируя, что больше информации можно будет получить в результате продолжающихся исследований достаточной статистической мощности. Два специфических исследования были закончены только недавно (CAPRAF [268] и GISSI-AF [269]), и их результаты не подтверждают протективное действие антагонистов рецепторов к ангиотензину в отношении повторных пароксизмов ФП. В исследовании GISSI-AF 1442 пациента (85 % с АГ в анамнезе), перенесшие в течение последних 6 месяцев по крайней мере 2 пароксизма ФП, нуждавшиеся в кардиоверсии и получающие ингибиторы АПФ, антиаритмические препараты I и III классов, были рандомизированы для получения валсартана (320 мг в день) или плацебо. Наблюдение в среднем продолжалось 223 дня. Возникновение по крайней мере одного эпизода ФП было отмечено в 51,4 % случаев в группе валсартана и у 52,1 % пациентов, получавших плацебо (отношение рисков 0,99,

$p = 0,84$). Последний мета-анализ всех исследований по вторичной профилактике ФП с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы все-таки, по-видимому, указывает на общие преимущества данных препаратов (R. Schmieder et al., персональное сообщение).

И еще один момент заслуживает упоминания. Согласно данным последнего мета-анализа [270], было обнаружено, что среди 12 000 пациентов с систолической сердечной недостаточностью и, таким образом, высоким риском ФП бета-блокаторы достоверно снижают (примерно на 27 %) частоту возникновения ФП. Анамнез ФП и систолическая сердечная недостаточность могут являться специфическими показаниями для применения бета-блокаторов.

Артериальная гипертензия у женщин

Эта тема требует краткого комментария, поскольку недавно были опубликованы данные мета-анализа исследования Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, изучавшего преимущества антигипертензивной терапии у мужчин и женщин [271]. Как снижение АД, так и уменьшение исходов были сопоставимы у мужчин и женщин. Не обнаружены также и различия в эффективности различных классов антигипертензивных препаратов, связанные с полом пациентов.

Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция — распространенное состояние среди пациентов с АГ — является предиктором кардиоваскулярных событий. Распознавание и лечение эректильной дисфункции позволяет улучшить управление факторами сердечно-сосудистого риска. После начала терапии ингибиторами фосфодиэстеразы-5 пациенты более тщательно соблюдают режим антигипертензивной терапии, и контроль АД у них улучшается [272]. «Старые» антигипертензивные препараты (диуретики, бета-блокаторы, препараты центрального действия) обладают негативными эффектами, в то время как новые генерации лекарств имеют нейтральное или благоприятное действие (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину, небиволол) [273].

ТЕРАПИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Гиполипидемические средства

В исследовании ASCOT-LLA убедительно доказаны преимущества терапии статинами в сочетании с антигипертензивной терапией [274], что было суммировано в рекомендациях ESH/ESC 2007 года [1]. Негативные результаты, полученные в другом исследовании по статинам ALLHAT [275], могут быть связаны с недостаточным снижением уровня общего холестерина (11 % в ALLHAT в сравнении с 20 % в ASCOT). Последующий анализ исследования ASCOT показал, что добавление статина к терапии, основанной первоначально на амлодипине, более существенно улучшает сердечно-сосудистый прогноз, чем добавление статина к терапии, основанной на

атенололе [276–277]. Благоприятные эффекты статинов у больных без предшествовавших сердечно-сосудистых событий были еще раз продемонстрированы в исследовании JUPITER [278], в котором снижение уровня липопротеидов низкой плотности на 50 % у больных с исходными уровнями 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), но с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) снижало число сердечно-сосудистых событий на 44 %.

Таким образом, можно подтвердить рекомендацию 2007 года, согласно которой назначение терапии статинами целесообразно у больных, у которых риск осложнений в течение 10 лет составляет более 20 %, хотя данные исследования JUPITER [278] указывают на пользу от назначения статинов также и больным с повышением СРБ даже при умеренном риске (15 % за 10 лет).

Дезагреганты

Недавно был опубликован большой мета-анализ, посвященный сердечно-сосудистым катастрофам и большим кровотечениям по данным шести исследований по первичной профилактике (95 000 лиц с низким сердечно-сосудистым риском, 660 000 человеко-лет) и 16 исследований по вторичной профилактике (17 000 человек, 43 000 человеко-лет), в которых проводилось сравнение ацетилсалициловой кислоты и контроля [279]. В исследованиях по первичной профилактике назначение аспирина привело к значимому 12 %-ному снижению риска развития сердечно-сосудистых событий (преимущественно нефатального инфаркта миокарда). Однако ввиду общего низкого риска обследуемых лиц абсолютное снижение частоты развития осложнений достигло лишь 0,06 события на 100 человеко-лет, что нивелируется за счет абсолютного увеличения числа больших желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений до 0,03 случая на 100 человеко-лет. В исследованиях по вторичной профилактике при применении аспирина отмечено более выраженное абсолютное снижение частоты развития серьезных сердечно-сосудистых событий (1,5 события на 100 человеко-лет). В то же время только в нескольких из этих исследований представлены подробные сведения о случаях кровотечений, согласно которым частота экстракраниальных кровотечений составила не более 0,2 случая на 100 человеко-лет. Таким образом, можно сделать вывод о том, что, хотя у пациентов с сердечно-сосудистой патологией назначение ацетилсалициловой кислоты приносит явную пользу, отражаемую соотношением «польза/вред», у больных с низким риском развития сердечно-сосудистых событий, включенных в исследования по первичной профилактике, преимущества применения аспирина незначительны по сравнению с риском осложнений терапии.

Несомненно, разделение на первичную и вторичную профилактику довольно условно и произвольно, и пациенты без анамнеза сердечно-сосудистых событий могут иметь различный общий риск осложнений. Привлекает внимание потенциальная польза применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сахарным

диабетом, но без явной сердечно-сосудистой патологии. В исследовании HOT у пациентов с АГ и сахарным диабетом снижение частоты сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема аспирина не достигло статистической значимости [280–281], так же как и в других исследованиях с участием больных сахарным диабетом [281]. Более того, недавно полученные результаты большого исследования, проведенного в Японии и посвященного изучению первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом, выявили статистически незначимое снижение частоты исходов на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой в низких дозах [282]. Таким образом, эффекты дезагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом требуют дальнейшего подтверждения.

В исследовании HOT было выявлено, что наибольший эффект низкодозового аспирина и наилучшее соотношение «польза/вред» наблюдалось у пациентов с уровнем креатинина сыворотки крови, превышающим 1,3 мг/л [280], что было в дальнейшем детально изучено при расчете СКФ и оценке эффектов ацетилсалициловой кислоты в сравнении с плацебо в разных подгруппах больных: с СКФ 60 мл/мин./1,73 м² и более, 45–59 мл/мин./1,73 м² и менее 45 мл/мин./1,73 м². Было выявлено значимое снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов по мере прогрессивного уменьшения СКФ, что особенно было выражено в подгруппе больных АГ с рСКФ менее 45 мл/мин./1,73 м². В этой группе риск развития кровотечений был умеренным по сравнению с пользой в отношении сердечно-сосудистой профилактики [283].

В заключение можно снова подтвердить целесообразность рекомендаций 2007 года, предлагающих назначать дезагрегантов, в частности ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, больным АГ с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе; данное предписание следует рассматривать также и в случае снижения функции почек или наличия высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ без предшествовавших сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо помнить о повышенном риске развития кровотечений, особенно желудочно-кишечных, у больных, получающих ацетилсалициловую кислоту.

Контроль гликемии

В Европейских рекомендациях 2007 года рассмотрены данные о целевом уровне глюкозы крови и гликированного гемоглобина HbA_{1c} у больных сахарным диабетом, что является очень важным вопросом ввиду тесной связи сахарного диабета тип 2 и АГ [1]. На основании обсервационных исследований было указано, что жесткий контроль уровня гликемии, что подразумевает достижение уровня глюкозы менее 6,0 ммоль/л (108 мг/дл) и HbA_{1c} менее 6,5 %, позволит минимизировать макро- и микрососудистые осложнения, ассоциированные с нарушением углеводного обмена [1, 284]. С тех пор были опубликованы противоречивые результаты двух боль-

ших, широкомасштабных, исследований — ADVANCE и ACCORD, в которых изучались эффекты жесткого и стандартного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом тип 2 [285–286]. В исследовании ADVANCE факториальный анализ включал оценку влияния жесткого контроля уровня глюкозы (целевой уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$), что достигалось путем назначения гликлазида-MR либо другого препарата, по сравнению с влиянием достижения общепринятых показателей гликемии у пациентов, получавших или не получавших комбинированную терапию индапамидом/периндоприлом, о чем упоминалось в предыдущих разделах. У пациентов, у которых применялись более жесткие критерии контроля гликемии, средние значения HbA_{1c} на фоне терапии соответствовали $6,5\%$, что было значительно ниже, чем в группе больных, получавших лечение согласно стандартным критериям ($7,3\%$). Данный эффект сопровождался умеренным, но значимым снижением (-10%) частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (включавшей микро- и макрососудистые осложнения), что полностью было связано с уменьшением числа макрососудистых событий, в то время как по макрососудистым конечным точкам значимых межгрупповых различий выявлено не было. Целью исследования ACCORD было снижение HbA_{1c} менее $6,0\%$, однако средние значения HbA_{1c} на фоне терапии достигали $6,5\%$ у пациентов в группе жесткого контроля гликемии (по сравнению с $7,5\%$ в группе сравнения). Эти показатели были ассоциированы со снижением частоты развития инфаркта миокарда, но в то же время отмечалось значимое возрастание ($+35\%$) смертности от всех причин, что заставило исследователей досрочно прекратить направление исследования, в котором проводился контроль гликемии по жестким критериям. Причины получения столь разных результатов двух исследований не ясны, хотя наиболее правдоподобной кажется гипотеза, согласно которой, в исследовании ACCORD, по сравнению с ADVANCE, более низкий уровень глюкозы был достигнут быстрее (менее чем за 6 месяцев по сравнению с двумя годами в исследовании ADVANCE), что потребовало более широкого использования противодиабетических препаратов (тиазолиндионы — $91,7$ против $16,8\%$; инсулин — $77,3$ против $40,5\%$ и метформин — $86,6$ против $73,8\%$), а это могло спровоцировать развитие осложнений, связанных с гипогликемией, о чем косвенно свидетельствуют данные о более высокой частоте гипогликемических состояний в группе больных, у которых контроль гликемии проводился по более жестким критериям, по сравнению с контрольной группой.

В связи с вышеизложенным целевые уровни глюкозы крови, указанные в рекомендациях 2007 года, остаются прежними, но с одним уточнением: снижение уровня глюкозы должно проводиться постепенно, и следует избегать значений HbA_{1c} ниже $6,5\%$. В подтверждение этому результаты исследования ADVANCE свидетельствуют о том, что при сочетании жесткого контроля гликемии с более интенсивным антигипертензивным лечением положительный результат был значимо выше

вследствие снижения смертности от всех причин, а также за счет уменьшения частоты случаев развития микроальбуминурии [287]. Необходимо отметить, что в недавно проведенном мета-анализе четырех рандомизированных исследований по жесткому контролю уровня гликемии (ADVANCE, ACCORD, UKPDS и VADT) [285–286, 288–289] риск развития гипогликемических состояний в этой группе больных был примерно в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе, получавшей терапию в соответствии со стандартными критериями [290]. Эти данные свидетельствуют о необходимости более тщательного наблюдения за пациентами, у которых лечение проводится по принципу жесткого контроля гликемии.

К вопросу о «полипилюле»

Одно из недавних исследований [291] оценивало эффективность в отношении различных факторов риска таблетки, содержащей три антигипертензивных препарата (ингибитор АПФ, диуретик и бета-блокатор), статин и аспирин в низкой дозе у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений, но имеющих какой-либо один фактор риска. По окончании 12 недель терапии отмечалось снижение АД, уровня холестерина, тромбоксана 2 в моче (индекс дезагрегантной активности), как и ожидалось в отношении эффектов отдельных компонентов состава таблетки. Не было обнаружено нарастания побочных эффектов препаратов при назначении их в одной таблетке. При этом следует иметь в виду, что причиной создания такой «полипилюли» было объединение ряда препаратов, чтобы интенсифицировать лечение у пациентов высокого и очень высокого риска, требующих многокомпонентной терапии [292]. Основа создания полипилюли, как было предложено Wald and Law (которые даже запатентовали идею), состоит в том, что она содержит все варианты препаратов, которые обладают доказанным свойством снижать сердечно-сосудистый риск, и может снижать риск до 80% у всех лиц, что определяет необходимость ее назначения всем лицам старше 55 лет независимо от имеющихся заболеваний [293]. Эта идея может быть подвергнута критике по многим аспектам: как было показано ранее, аспирин у больных с низким риском дает лишь незначительное снижение сердечно-сосудистого риска при сопоставимом повышении риска кровотечений [279]; антигипертензивная терапия у больных с нормальным уровнем АД приводит к незначительному снижению АД (что было обнаружено лишь в этом недавно выполненном исследовании по «полипилюле» [291]), статины, как правило, хорошо переносятся, но могут вызывать серьезные побочные эффекты, и, более того, польза от их назначения среди лиц с отсутствием факторов риска не известна. Кроме этого, концепция лечения «сердечно-сосудистого риска» как таковая, без индивидуальной оценки факторов риска и их мониторингирования во времени, представляется непривлекательной.

НЕОБХОДИМОСТЬ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За последние 10–15 лет было завершено несколько больших исследований, но все они касались

сравнения различного рода терапии между собой у пациентов высокого риска, использовали сложный дизайн с применением многочисленной сопутствующей терапии, что зачастую делало интерпретацию их результатов сложной и противоречивой (блок 9). Хотя эти исследования все-таки предоставили немало полезной информации, ряд незначительных моментов либо не изучался, либо не был как следует прояснен. Как следствие, многие важные решения, касающиеся лечения АГ, в настоящее время основываются только на результатах *post hoc* анализа клинических исследований по снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от достигнутого уровня АД, что имеет существенные ограничения в связи с потерей эффекта рандомизации и потенциально существующими различиями в исходном риске у больных, которые достигли разных уровней АД. Таким образом, представляется крайне актуальным, чтобы рекомендации по пороговым значениям АД для начала терапии и целевым уровням АД в различных группах пациентов были бы подтверждены данными больших проспективных рандомизированных исследований, которые были бы построены в соответствии с конкретной решаемой задачей.

Следующие вопросы должны быть решены в ближайшее время путем проведения простых по дизайну исследований:

(1) Должны ли антигипертензивные препараты назначаться всем больным с 1 степенью АГ (систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.) при низком или умеренном сердечно-сосудистом риске? Очевидно, что провести плацебо-контролируемое исследование среди больных с 1 степенью АГ при истинно низком сердечно-сосудистом риске и анализом жестких конечных точек будет очень сложно, поскольку у таких больных очень низкая частота осложнений, что потребует планирования исследования с малоосуществимыми размером выборки и/или продолжительностью

наблюдения. Однако плацебо-контролируемое исследование с промежуточными конечными точками, такими как ГЛЖ или микроальбуминурия, будет разумным, этичным и клинически значимым.

(2) Следует ли назначать антигипертензивную терапию пожилым пациентам с 1 степенью АГ и следует ли у них добиваться целевого АД 140/90 мм рт. ст.? Все успешные исследования с участием лиц пожилого возраста включали больных с уровнем АД выше 160 мм рт. ст., а в большинстве из них среднее значение систолического АД при включении составляло 170 мм рт. ст. Кроме того, во всех завершенных к настоящему времени исследованиях достигнутый уровень АД в процессе лечения пожилых пациентов был выше 140 мм рт. ст. Поскольку пожилые пациенты, как правило, имеют высокий сердечно-сосудистый риск (и поэтому при их наблюдении число сердечно-сосудистых событий будет больше), такие исследования должны опираться на жесткие конечные точки и могут быть плацебо-контролируемыми.

(3) Все рекомендации по АГ предлагают начинать лечение больных с сопутствующим диабетом или предшествовавшими цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми катастрофами при высоком нормальном АД (систолическое АД 130–139 мм рт. ст. или диастолическое АД 85–89 мм рт. ст.), а также определяют целевой уровень АД для этих категорий в 130 мм рт. ст. Несмотря на то, что эти рекомендации могут быть разумны, они не основываются на результатах исследований. В частности, не было ни одного успешного исследования у больных сахарным диабетом, в котором было бы достигнуто снижение АД менее 130 мм рт. ст. в большинстве исследований с участием больных высокого сердечно-сосудистого риска рандомизация и лечение проводились у пациентов, уже получавших большое количество препаратов на основании ложного умозаключения о том, что им требуется очень агрессивная тактика лечения (результат замены доказательств соображениями разумности [71]). В других исследованиях большая доля больных получала препараты по поводу сопутствующей патологии, которые

Блок 9. Необходимость дальнейших исследований

Многие решения в отношении лечения больных с АГ в настоящее время должны приниматься без убедительной поддержки со стороны результатов рандомизированных исследований. Следующие моменты должны незамедлительно быть проведены в ходе простых по дизайну исследований.

- (1) Должны ли антигипертензивные препараты назначаться всем больным с 1 степенью АГ при низком или умеренном сердечно-сосудистом риске? В силу очень низкой ожидаемой частоты осложнений в этой группе пациентов плацебо-контролируемое исследование с промежуточными конечными точками, такими как признаки поражения органов-мишеней с доказанной прогностической значимостью, будет разумным, этичным и клинически значимым.
- (2) Следует ли назначать антигипертензивную терапию пожилым пациентам с 1 степенью АГ и следует ли у них добиваться целевого АД 140/90 мм рт. ст.? Такие исследования должны основываться на жестких конечных точках и могут быть плацебо-контролируемыми.
- (3) Следует ли начинать антигипертензивную терапию у больных сахарным диабетом или у больных с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами, если уровень АД находится в пределах высокого нормального АД и следует ли придерживаться целевого АД 130/80 мм рт. ст. в этих группах пациентов? Эти вопросы могут быть решены путем плацебо-контролируемых исследований, поскольку ни одно из исследований не показало пользы от снижения АД ниже 130/80 мм рт. ст.
- (4) Каков нижний безопасный предел снижения АД в различных клинических ситуациях? Ответ на этот вопрос может быть получен путем сравнения более или менее интенсивного лечения пациентов различных групп риска.
- (5) Способны ли меры по изменению образа жизни, сопровождающиеся снижением АД, также вести к уменьшению заболеваемости и смертности при АГ? Контролируемое рандомизированное исследование с промежуточными конечными точками у больных с 1 степенью АГ или высоким нормальным АД будет разумным и необходимым в данном случае.

могли взаимодействовать со средствами, подлежащими оценке. Например, в исследовании I-PRESERVE [259] по хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса 39 % больных, у которых оценивался эффект сартана, получали ингибитор АПФ, хотя не было никаких доказательств того, что ингибиторы АПФ обладают в этой группе больных хронической сердечной недостаточностью преимуществами. Здесь опять же необходимо провести простое исследование среди пациентов, перенесших инсульт или коронарное событие или имеющих диастолическую сердечную недостаточность, которое было бы направлено на решение этого специфического вопроса.

(4) Определение нижнего безопасного предела для снижения АД в различных обстоятельствах является очевидной клинически значимой задачей, которая может быть решена путем проведения рандомизированного исследования по сравнению более или менее интенсивного лечения пациентов различных групп риска.

(5) Целый ряд мер по изменению образа жизни доказано ведет к снижению АД, но данные о снижении смертности и заболеваемости отсутствуют. Проведение рандомизированного исследования с оценкой жестких точек при соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни вряд ли целесообразно. Контролируемое рандомизированное исследование с промежуточными конечными точками у больных с 1 степенью АГ или высоким нормальным АД будет в данном случае разумным и необходимым.

Список сокращенных названий клинических исследований

ABCD: Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes.
ACCESS: Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivals.
ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.
ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.
ACTION: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system.
ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation.
ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. AUSTRALIAN: Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension.
BENEDICT: BergamoNephrologicDiabetic Complications Trial.
CAFE: Conduit Artery Function Evaluation.
CAMELOT: Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis.
CAPRAF: Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation.
CASE-J: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan.
CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity.
CHHIPS: Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Poststroke.
COMET: Carvedilol or Metoprolol European Trial.

COOPER and WARRENDER: Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care.

COOPERATE: Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease.

DIRECT: Diabetic Retinopathy Candesartan Trials.

ELSA: European Lacidipine Study on Atherosclerosis.

EUROPA: European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease.

EWPHE: European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly.

FEVER: Felodipine Event Reduction.

GEMINI: Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives.

GISSI-AF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation.

HDFP: Hypertension Detection and Follow-up Program.

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.

HOT: Hypertension Optimal Treatment Study.

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial.

IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment.

INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril study.

PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function.

JATOS: Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients.

JUPITER: Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.

LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MICROHOPE: Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation.

MRC: Medical Research Council Trial of Treatment of Mild Hypertension.

MRC elderly: Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults.

ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

OSLO: Oslo Study of Treatment of Mild Hypertension.

PAMELA: Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni.

PATS: Post-stroke Antihypertensive Treatment Study.

PEACE: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition.

PHARAO: Prevention of Hypertension with the Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in Patients with High-Normal Blood Pressure.

PHYLLIS: Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study.

PREVEND: Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease.

PREVENT: Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial.

PROFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes.

PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study.

RENAAL: Reduction of Endpoints in Noninsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure.

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program.
 STOP: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.
 Syst-China: Systolic Hypertension in China. Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe.
 TNT: Treating to New Targets.
 TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant subjects with Cardiovascular Disease.
 TROPHY: Trial of Preventing Hypertension.
 UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.
 VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.
 Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial.
 VALIANT: Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial.
 VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

Литература

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
2. Havranek E.P., Froshaug D.B., Emserman C.D. et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity // *Am. J. Med.* — 2008. — Vol. 121. — P. 870–875.
3. Li Z., Dahlöf B., Okin P.M. et al. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1244–1249.
4. Verdecchia P., Angeli F., Cavallini C. et al. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1697–1704.
5. Milani R.V., Lavie C.J., Mehra M.R. et al. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97. — P. 959–963.
6. Taylor H.A., Penman A.D., Han H. et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study) // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1413–1420.
7. Tsioufis C., Vezali E., Tsiachris D. et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 744–752.
8. Yasuno S., Ueshima K., Oba K. et al. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1705–1712.
9. Bombelli M., Facchetti R., Carugo S. et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values // *J. Hypertens.* — 2009. // [Epub ahead of print].
10. Zanchetti A., Hennig M., Hollweck R. et al. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120. — P. 1084–1090.
11. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1165–1171.
12. Inoue M., Maeda R., Kawakami H. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 549–553.
13. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnicka D. et al. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51. — P. 848–855.
14. Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 461–467.
15. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 702–706.
16. Cirillo M., Lanti M.P., Menotti A. et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — P. 617–624.
17. Ruilope L.M., Zanchetti A., Julius S. et al. VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1473–1479.
18. Ninomiya T., Perkovic V., de Galan B.E. et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 1813–1821.
19. Waeber B., de la Sierra A., Ruilope L.M. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27 (Suppl. 3). — P. S13–S18.
20. De Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy // *Semin. Nephrol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 172–181.
21. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 1229–1236.
22. Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A. et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 846–853.
23. Stewart R., Xue Q.L., Masaki K. et al. Change in blood pressure and incident dementia. A 32-year prospective study // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 233–240.
24. World Health Organization. Life in the 21st century: a vision for all: the World Health Report // Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
25. De Ciuceis C., Porteri E., Rizzoni D. et al. Structural alterations of subcutaneous small arteries may predict major cardiovascular events in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 20. — P. 846–852.
26. Mathiassen O.N., Buus N.H., Sihm I. et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1021–1026.
27. Harazny J.M., Ritt M., Baleanu D. et al. Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — P. 623–829.
28. Shimbo D., Grahame-Clarke C., Miyake Y. et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multiethnic cohort // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 192. — P. 197–203.
29. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.-C. et al. // Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 2390–2397.
30. Muesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1612–1618.
31. Rizzoni D., Porteri E., De Ciuceis C. et al. Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries of hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 867–873.
32. Wang T.J., Gona P., Larson M.G. et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2631–2639.
33. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 345–352.
34. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1561–1566.
35. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. 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. — Vol. 340. — P. 14–22.
36. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2588–2605.
37. Fowkes G.F., and the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict

cardiovascular events and mortality: a meta-analysis // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 300. — P. 197–200.

38. De Buyzere M., Clement D.L. Management of hypertension in peripheral arterial disease // *Progress Cardiovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 50. — P. 238–263.

39. Ruilope L.M., Salvetti A., Jamerson K. et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 218–225.

40. De Leeuw P.W., Ruilope L.M., Palmer C.R. et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 2459–2464.

41. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35. — P. 898–903.

42. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 56. — P. 2214–2219.

43. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 1777–1782.

44. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 987–1003.

45. Arnlöv J., Evans J.C., Meigs J.B. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 969–975.

46. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2350–2356.

47. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 198–202.

48. De Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2100–2105.

49. Gerdts E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 311–316.

50. Gerdts E., Cramariuc D., de Simone G. et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2008. — Vol. 9. — P. 809–815.

51. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2343–2349.

52. Muesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 1077–1083.

53. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 547–553.

54. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 40–47.

55. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1602–1611.

56. Norton G.R., Maseko M., Libhaber E. et al. Is prehypertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle-aged persons of African descent? // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 2279–2287.

57. Isles C.G., Walker L.M., Beevers G.D. et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic // *J. Hypertens.* — 1986. — Vol. 4. — P. 141–156.

58. Lindholm L., Ejlertsson G., Scherstén B. High risk of cerebrocardiovascular morbidity in well treated male hypertensives. A retrospective study of 40–59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district // *Acta Med. Scand.* — 1984. — Vol. 216. — P. 251–259.

59. Thürlmer H.L., Lund-Larsen P.G., Tverdal A. Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials? Results from a prospective study // *J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 12. — P. 481–490.

60. Benetos A., Thomas F., Bean K.E., Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1635–1640.

61. Almgren T., Persson B., Wilhelmsen L. et al. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension: a prospective cohort study over three decades // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 257. — P. 496–502.

62. Asayama K., Ohkubo T., Yoshida S. et al. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 357–364.

63. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1509–1520.

64. Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 221–223.

65. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.

66. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Heart, Lung, and 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. — Vol. 42. — P. 1206–1252.

67. Rosendorff C., Black H.R., Cannon C.P. et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 2761–2788.

68. Sanchez R.A., Ayala M., Baglivo H. et al. Latin America Expert Group. Latin American guidelines on hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 905–922.

69. Ogihara T., Kikuchi K., Matsuoka H. et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32. — P. 3–107.

70. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2007. — Vol. 14 (Suppl. 2). — P. E1–E40.

71. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 923–934.

72. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. MRC Working Party // *Br. Med. J.* — 1985. — Vol. 291. — P. 97–104.

73. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension // *Lancet.* — 1980. — Vol. 1. — P. 1261–1267.

74. Hypertension detection and follow-up program cooperative group: The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension detection and follow-up program // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307. — P. 976–980.

75. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2157–2172.

76. Amery A., Birkenhäger W., Brixko P. et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial // *Lancet.* — 1985. — Vol. 1. — P. 1349–1354.

77. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. — 1986. — Vol. 293. — P. 1145–1151.
78. SHEP Cooperative 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) // *J. Am. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 265. — P. 3255–3264.
79. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet*. — 1991. — Vol. 338. — P. 1281–1285.
80. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // *Br. Med. J.* — 1992. — Vol. 304. — P. 405–412.
81. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. 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. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 757–764.
82. Liu L., Wang J.G., Gong L. et al. for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1823–1829.
83. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. 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. — Vol. 21. — P. 875–886.
84. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1887–1898.
85. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS) // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31. — P. 2115–2127.
86. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 1086–1097.
87. 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. — Vol. 355. — P. 253–259.
88. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 829–840.
89. 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. — Vol. 358. — P. 1033–1041.
90. Arima H., Chalmers J., Woodward M. et al. for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1201–1208.
91. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1225–1237.
92. Zanchetti A., Mancia G., Black H.R. et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 673–679.
93. 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.* — 2002. — Vol. 342. — P. 145–153.
94. EUROpean trial 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. — Vol. 362. — P. 782–788.
95. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. 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 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2217–2225.
96. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. 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): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 849–857.
97. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2058–2068.
98. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study // *Am. J. Med.* — 1980. — Vol. 69. — P. 725–732.
99. Hansson L., Zanchetti A., Caruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.
100. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // *J. Am. Med. Assoc.* — 1996. — Vol. 276. — P. 1886–1892.
101. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 703–713.
102. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic hypertension in Europe Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 677–684.
103. Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N., Schrier R.W. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. B54–B64.
104. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. 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. — Vol. 345. — P. 851–860.
105. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 861–869.
106. Berthet K., Neal B.C., Chalmers J.P. et al. Perindopril protection against recurrent stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial // *Blood Press.* — 2004. — Vol. 13. — P. 7–13.
107. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 1503–1510.
108. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372. — P. 1174–1183.
109. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 2049–2051.
110. Mancia G., Messerli F.H., Weber M.A. et al. Association between the proportion of time under blood pressure (BP) control and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27 (Suppl. 4). — P. S327.
111. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2805–2816.
112. Mancia G., Messerli F., Bakris G. et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50. — P. 299–305.
113. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144. — P. 884–893.
114. Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H. et al. INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 44. — P. 637–642.

115. Sleight P., Redon J., Verdecchia P. et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1360–1369.
116. Redon J., Sleight P., Mancia G. et al. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET trial // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27 (Suppl. 4). — P. S16.
117. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al. Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 2170–2179.
118. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. 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. — Vol. 16. — P. 3027–3037.
119. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. 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. — Vol. 108. — P. 684–690.
120. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 525–533.
121. 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. — Vol. 134. — P. 370–379.
122. Parving H.H., Hommel E., Jensen B.R., Hansen H.P. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 228–234.
123. de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T. et al. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 883–892.
124. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C. et al. Treating to new targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. A217.
125. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. 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. — Vol. 360. — P. 1903–1913.
126. Polese A., De Cesare N., Montorsi P. et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle // *Circulation.* — 1991. — Vol. 83. — P. 845–853.
127. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S. et al. 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. — Vol. 136. — P. 438–448.
128. Buse J.B., Bigger J.T., Byington R.P. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, № 12A. — P. 21i–33i.
129. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1685–1697.
130. Lüders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure. — P. a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1487–1496.
131. Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 388–392.
132. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. 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. — Vol. 22. — P. 847–857.
133. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S. et al. 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. — Vol. 95. — P. 29–35.
134. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pederson O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 580–591.
135. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1577–1589.
136. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–1053.
137. Jick H., Slone D., Shapiro S. et al. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Reserpine and breast cancer // *Lancet.* — 1974. — Vol. II. — P. 669–677.
138. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies // *J. Am. Med. Assoc.* — 1995. — Vol. 274. — P. 620–625.
139. Pahor M., Guralnik J.M., Corti M.C. et al. Long-term survival and uses of antihypertensive medications in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1995. — Vol. 49. — P. 1191–1197.
140. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1545–1553.
141. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care // NICE/BHS. — Vol. 2006. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.nice.org.uk/CG034.
142. Opie L.H. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 161–163.
143. Messerli F.H., Bangalore S., Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2706–2715.
144. Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension // *Eur. Heart J. Suppl.* — 2009. — Vol. 11. — P. A3–A8.
145. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 1482–1489.
146. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in postmyocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 3012–3019.
147. Houghton T., Freemantle N., Cleland J.G. Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials // *Eur. J. Heart Fail.* — 2000. — Vol. 2. — P. 333–340.
148. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *Br. Med. J.* — 2009. — Vol. 338. — P. 1665–1683.
149. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1565–1576.
150. Blackburn D.F., Lamb D.A., Eurich D.T. et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1499–1505.
151. 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. — Vol. 362. — P. 1527–1535.
152. Mancia G., Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 164–168.
153. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122. — P. 290–300.
154. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators: CAFE Steering Committee and 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. — Vol. 113. — P. 1213–1225.
155. Dart A.M., Cameron J.D., Gatzka C.D. et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive

subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 1242–1247.

156. Mitchell G.F., Conlin P.R., Dunlap M.E. et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 105–111.

157. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 201–207.

158. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 3–10.

159. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 100. — P. 1254–1262.

160. Zanchetti A., Hennig M., Baurecht H. et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 2463–2470.

161. Cutler J.A., Davis B.R. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. 2691–2704.

162. Barr E.L., Zimmet P.Z., Welborn T.A. et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 151–157.

163. Mozaffarian D., Marfisi R., Levantesi G. et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 667–675.

164. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — P. 1130–1134.

165. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. — P. 41–46.

166. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. 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. — Vol. 106. — P. 2422–2427.

167. Schiffrin E.L., Deng L.Y. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 25, № 4, Pt. 2. — P. 699–703.

168. Schiffrin E.L., Pu Q., Park J.B. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 105–110.

169. Smith R.D., Yokoyama H., Averill D.B. et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2008. — Vol. 2. — P. 165–172.

170. Boutouyrie P., Bussy C., Hayoz D. et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 2601–2606.

171. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients // *Blood Press*. — 2004. — Vol. 13 (Suppl. 1). — P. 18–33.

172. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M. et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 351–356.

173. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2227–2236.

174. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 591–596.

175. Kaiser T., Heise T., Nosek L. et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1397–1403.

176. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol. 10. — P. 933–989.

177. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. 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. — Vol. 93. — P. 968–973.

178. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics // *Drugs*. — 2007. — Vol. 67. — P. 1097–1107.

179. Galderisi M., D'Enrico A., Sidiropoulos M. et al. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 2106–2113.

180. Simon A., Gariépy J., Moysé D., Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 2949–2954.

181. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. 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. — Vol. 35. — P. 2807–2812.

182. Corrao G., Zamboni A., Parodi A. et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 819–824.

183. Burke T.A., Sturkenboom M.C., Lu S.E. et al. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1193–1200.

184. Wright G.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension // *Cochrane Library*. — 2009. — Vol. CD001841. — P. e1–e59.

185. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2417–2428.

186. 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. — Vol. 165. — P. 1410–1419.

187. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46. — P. 386–392.

188. Boutitie F., Oprisiu R., Achard J.M. et al. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1543–1553.

189. Verma S., Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction // *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 329. — P. 1248–1249.

190. Strauss M.H., Hall A.S. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox // *Circulation*. — 2006. — P. 114. — P. 838–854.

191. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1547–1559.

192. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1282–1289.

193. Volpe M., Tocci G., Sciarretta S. et al. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 941–946.

194. Schupp M., Janke J., Clasen R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 2054–2057.

195. The ALLHAT Officers and 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) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288. — P. 2981–2997.

196. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M. Et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1136–1151.

197. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. 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. — Vol. 366. — P. 895–906.

198. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. 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. — Vol. 23. — P. 641–648.

199. Fagard R.H. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION Trial // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 489–491.

200. Sutton G.C., Erik Otterstad J., Kirwan B.A. et al. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. The development of heart failure in patients with stable angina pectoris // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 234–242.

201. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2003. — Vol. 3. — P. 389–394.

202. Azizi M., Webb R., Nussberger J., Hollenberg N.K. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 243–256.

203. O'Brien E., Barton J., Nussberger J. et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 276–284.

204. Villamil A., Chrysant S.G., Calhoun D. et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 217–226.

205. Littlejohn T.W. 3rd, Trenkwalder P., Hollanders G. et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2009. — Vol. 25. — P. 951–959.

206. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2433–2446.

207. Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. et al. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 530–537.

208. Seed A., Gardner R., McMurray J. et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 1120–1127.

209. Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1735–1743.

210. Weber M.A., Black H., Bakris G. et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 1423–1431.

211. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 1749–1757.

212. Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. A cooperative study // *J. Am. Med. Assoc.* — 1977. — Vol. 237. — P. 255–261.

213. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* — 1978. — Vol. 628. — P. 7–56.

214. Amar J., Vaur L., Perret M. et al. PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients: beware of the under use of effective combination therapy (results of the PRATIK study) // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 779–784.

215. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 217–223.

216. Nicotra F., Wettermark B., Sturkenboom M.C. et al. Management of antihypertensive drugs in three European countries // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1917–1922.

217. Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A.C. et al. 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. — Vol. 18. — P. 1691–1699.

218. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 2592–2597.

219. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. LIFE Study Group. 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. — Vol. 359. — P. 995–1003.

220. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1605–1612.

221. Kaneshiro Y., Ichihara A., Sakoda M. et al. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan // *Kidney Blood Press. Res.* — 2009. — Vol. 32. — P. 51–58.

222. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — Vol. 20. — P. 787–794.

223. Sanford M., Keam S.J. Olmesartan medoxomil/amlodipine // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69. — P. 717–729.

224. Flack J.M., Hilkert R. Single-pill combination of amlodipine and valsartan in the management of hypertension // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1979–1994.

225. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.

226. Ferrari P., Marti H.P., Pfister M., Frey F.J. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 125–130.

227. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — P. 148. — P. 30–48.

228. Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G. et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1540–1546.

229. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 117–124.

230. Vogt L., Laveran G.D., de Zeeuw D., Navis G. The COOPERATE trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1055–1056.

231. Kunz R., Wolbers M., Glass T., Mann J.F. The COOPERATE trial: a letter of concern // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P. 1575–1576.

232. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. 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. — Vol. 349. — P. 1893–1896.

233. Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1667–1675.

234. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. 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. — Vol. 362. — P. 767–771.

235. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 713–719.
236. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P. et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 793–796.
237. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J. et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2409–2417.
238. Brown C.M., Hecht M.J., Weih A. et al. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 33. — P. 10–16.
239. Blood pressure lowering treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials // *Br. Med. J.* — 2008. — Vol. 336. — P. 1121–1123.
240. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1461–1464.
241. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 45. — P. 281–287.
242. Viberti G., Wheeldon N.M. 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. — Vol. 106. — P. 672–678.
243. Estacio R.O., Coll J.R., Tran Z.V., Schrier R.W. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 19. — P. 1241–1248.
244. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321. — P. 412–419.
245. Watkins P.J., Edmonds M.E. Diabetic autonomic failure // In: C.J. Mathias, R. Bannister, editors // *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* — Oxford: University Press, 1999. — P. 378–386.
246. Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J. et al. UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69 // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 122. — P. 1631–1640.
247. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX: four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // *Arch. Ophthalmol.* — 1989. — Vol. 107. — P. 237–243.
248. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 383–393.
249. Beulens J.W., Patel A., Vingerling J.R. et al. on behalf of the AdRem_ project team and ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52. — P. 2027–2036.
250. Chaturvedi N., Porta M., Klein R. et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 1394–1402.
251. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
252. Mann J.F., Schmieder R.E., Dyal L. et al. TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 151. — P. 1–10.
253. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43, № 5 (Suppl. 1). — P. S1–S290.
254. Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1009–1015.
255. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result // *Chin. Med. J. (Engl.).* — 1995. — Vol. 108. — P. 710–717.
256. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 1699–1703.
257. Potter J.F., Robinson T.G., Ford G.A. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 48–56.
258. Peters R., Beckett N., Forette F. et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 683–689.
259. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. IPRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2456–2467.
260. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. 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. — Vol. 17. — P. 2926–2931.
261. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. 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. — Vol. 152. — P. 86–92.
262. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. 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. — Vol. 45. — P. 712–719.
263. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 403–411.
264. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 296. — P. 1242–1248.
265. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 331–336.
266. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 46–50.
267. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 2090–2098.
268. Tveit A., Grundvold I., Olufsen M. et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 85–91.
269. GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1606–1617.
270. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 457–462.
271. Turnbull F., Woodward M., Neal B. et al. Blood pressure lowering treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2669–2680.
272. Scranton R.E., Lawler E., Botteman M. et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 100. — P. 552–553.
273. Manolis A., Doumas M. et al. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 2074–2084.
274. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations,

in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 1149–1158.

275. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack Trial. 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-LLT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288. — P. 2998–3007.

276. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. et al. ASCOT Steering Committee Memberset. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2982–2988.

277. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H. on behalf of the ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 947–954.

278. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2195–2207.

279. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — P. 1849–1860.

280. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 2301–2307.

281. Zanchetti A. Aspirin and antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular complications in diabetes / In: C.E. Mogensen, editor // *Pharmacotherapy of diabetes: new developments*. — NY: Springer, 2007. — P. 211–218, chapter 19.

282. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 300. — P. 2134–2141.

283. Jardine M.J., Ninomiya T., Cass A. et al. Aspirin benefit increases with declining renal function among people with hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27 (Suppl. 4). — P. S178. (abstract).

284. Saudek C.D., Derr R.L., Kalyani R.R. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1688–1697.

285. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 560–572.

286. Action to control cardiovascular risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2545–2559.

287. Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T. et al. on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from ADVANCE // *Diabetes Care*. — 2009. [Epub ahead of print].

288. 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. — Vol. 352. — P. 837–853.

289. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 129–139.

290. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — P. 1765–1772.

291. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — P. 1341–1351.

292. Yusuf S. Two decades of progress in preventing cardiovascular disease // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 2–3.

293. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% // *Br. Med. J.* — 2003. — Vol. 326. — P. 1419.