

Европейское общество по артериальной гипертензии
Европейское общество кардиологов
2003

Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии

J Hypertens 2003; 21: 1011–53.

Интернет-сайт: www.eshonline.org

Введение и цель

В ходе подготовки текста настоящих рекомендаций Комитет экспертов, назначенный Европейским обществом по изучению артериальной гипертонии (ЕОАГ) и Европейским обществом кардиологов (ЕОК), исходил из цели предоставления наиболее доступной и взвешенной информации по всем вопросам, касающимся артериальной гипертензии (АГ). Комитет отдает себе отчет в том, что значительно легче подготовить общие рекомендации по лечению какой-либо патологии, чем иметь дело с конкретным пациентом, страдающим данной патологией и нуждающимся в медицинском совете и вмешательстве. Такое понимание проблемы позволило Комитету избежать жестких регламентаций, которые выглядели бы как предписание по индивидуальному лечению пациентов, существенно различающихся по своим личностным, медицинским и культурным особенностям.

Ранее Европейское общество по изучению АГ совместно с Европейским обществом кардиологов никогда не разрабатывало своих рекомендаций по лечению АГ, а предпочитало принять за основу рекомендации, подготовленные Всемирной организацией здравоохранения и Международным обществом по изучению АГ (МОАГ) [1, 2], и включить их после некоторой адаптации в единые рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца ИБС [3, 4].

С 1999 г. разрешилось немало вопросов, оставленных открытыми в рекомендациях ВОЗ/МОАГ 1999 г., что потребовало в настоящее время их переработки. Более того, рекомендации ВОЗ/МОАГ написаны для очень широкой аудитории, включающей страны, которые существенно различаются по своим уровням организации здравоохранения и его материальным ресурсам. Европа является более гомогенным сообществом, население которой имеет большую продолжительность жизни, но чаще страдает хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, несмотря на хорошо развитую систему здравоохранения, вкладывающую значительную часть ресурсов в профилактическое направление. Подготавливая данные рекомендации, Европейское Общество по изучению АГ совместно с Европейским обществом кардиологов основывалось на предложении комитета экспертов ВОЗ/МОАГ по разработке специализированных рекомендаций по лечению АГ в каждом конкретном регионе. Таким образом, представленные рекомендации поддержаны также и МОАГ.

Рекомендации готовились с использованием лучших из доступных доказательств по каждому ключевому вопросу и базировались на принципе создания образовательного документа, а не предписания. Комитет также основывался на том, что, хотя крупные рандомизированные исследования и данные метаанализов являются наилучшим доказательством преимуществ лечения, весомые научные доказательства могут основываться и на других данных, поэтому при необходимости использовались и другие источники информации. В связи с этим Комитет постарался избежать жесткой классификации даваемых рекомендаций в зависимости от уровня доказательности. Однако для читателей, которые предпочитают более критический анализ имеющихся данных, текст рекомендаций сопровождается ссылками на источники, которые являют собой либо результаты много-

центровых исследований, либо метаанализы и большие популяционные исследования. Наконец, для практических врачей, которые предпочитают более сжатую информацию, данные рекомендации будут сопровождены укороченным вариантом практических рекомендаций.

Члены Комитета, назначенные ЕОАГ и ЕОК, участвовали в подготовке текста рекомендаций независимо, основываясь на своем академическом и клиническом опыте и используя объективную и критическую оценку данных литературы. Большинство из них участвовали ранее или участвуют в работе государственных или частных органов здравоохранения и предприятий, имеющих отношение к обеспечению здравоохранения (исследовательская работа, преподавательская деятельность, консультирование), но все они твердо уверены, что данная деятельность не повлияла на их суждение. Лучшим гарантом их независимости в данной работе может служить качество их научных исследований в прошлом. Однако для гарантии открытости их взаимодействия с органами промышленного, государственного и частного здравоохранения перечислены в приложении, которое опубликовано в конце текста рекомендаций. Все затраты по подготовке данных рекомендаций и оплате труда Комитета были полностью компенсированы Европейским обществом по изучению АГ.

Блок 1. Цель рекомендаций

- Рекомендации подготовлены комитетом экспертов, назначенным Европейским обществом по изучению АГ совместно с Европейским обществом кардиологов и поддержаны МОАГ.
- Рекомендации созданы на основе лучших имеющихся доказательств по всем основным пунктам и носят скорее образовательный, чем регламентирующий характер.
- Несмотря на то что большие клинические исследования и метаанализы являются лучшими доказательствами в отношении ряда аспектов лечения, научные сведения черпались и из других источников, и по необходимости использовались все имеющиеся данные.

Определение и классификация АГ Систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление как прогностические факторы

Исторически диастолическому артериальному давлению (ДАД) придавалось большее значение как предиктору цереброваскулярных осложнений и ИБС. Это отражалось на дизайне основных исследований, посвященных лечению АГ, которые до 1990-х годов практически всегда использовали уровень ДАД как критерий включения. По определению большие с изолированной систолической гипертензией в такие исследования не включались. Тем не менее, данные эпидемиологических исследований до [6] и после [7] 1990-х годов подтверждают, что как ДАД, так и систолическое АД (САД) независимо и линейно связаны с риском инсульта и коронарных событий.

В Европейских странах связь между уровнем САД и риском инсульта больше, чем в отношении коронарных событий, что указывает на более тесную причинно-следственную связь с инсультом. Однако атрибутивный

риск (связанное с уровнем АД увеличение смертельных исходов) выше для коронарных событий, чем для инсульта, что отражает большее число коронарных осложнений в европейской популяции. Не опровергая этого факта, следует отметить, что риск инсульта возрастает в нашей стареющей популяции, что было наглядно показано в последних рандомизированных клинических исследованиях [8].

Столь очевидная прямая связь между уровнем САД и ДАД и риском сердечно-сосудистых осложнений становится сомнительной, учитывая тот факт, что уровень САД возрастает с возрастом как в европейской, так и в большинстве других популяций, тогда как ДАД достигает пика в возрасте 60 лет у мужчин и 70 лет у женщин и в дальнейшем прогрессивно снижается [9]. Этот феномен является результатом ряда патологических процессов, которые лежат в основе гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений [10].

Эти наблюдения могут помочь объяснить то, что большое пульсовое давление (разность САД и ДАД) является, по данным ряда эпидемиологических исследований, лучшим предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, нежели САД или ДАД в отдельности, а также выделить больных с высоким риском, имеющих систолическую гипертензию. Исследования [11–14] показали, что при заданном уровне САД, зависимость между уровнем ДАД и сердечно-сосудистым риском становится обратной. Однако, по данным наиболее крупного метаанализа эпидемиологических исследований, включившего почти миллион больных с АГ из 61 страны (70% из Европы), уровень как САД, так и ДАД был независимым предиктором инсульта и коронарной смерти, при чем в большей степени, чем пульсовое АД. При этом даже в этом метаанализе у больных старше 55 лет выявлялся самостоятельный вклад в прогноз пульсового АД.

На практике, принимая во внимание то, что мы имеем доказательства необходимости лечения как изолированной систолической АГ, так и диастолической АГ, нам следует продолжать использовать для определения показаний к терапии оба уровня АД. В классификации и стратификации риска (табл. 1, 2), несмотря на то, что использование только САД, возможно, является достаточно простым и прагматичным подходом, остается использование и САД, и ДАД для определения как степени АГ так и соответствующего суммарного риска.

Классификация АГ

Наличие непрерывной линейной связи между уровнем АД и сердечно-сосудистым риском делает любую классификацию субъективной. Высказывание Д.Роза [17], сделанное им более 30 лет назад, “артериальная гипертензия должна быть определена как такой уровень АД, выше которого лечение приносит больше пользы, чем вреда” – также отражает то, что всякое количественное определение должно быть гибким и отражать уровень риска и доступность безопасного и эффективного лечения.

Следовательно, целесообразно было бы использовать классификацию уровня АД без использования термина “гипертензия”. Однако такой подход может привести к непониманию, а также отвлечь внимание от исследования механизмов, ответственных за повышение АД, и уменьшить усилия, направленные на жесткий контроль АД [18]. В связи с этим классификация 1999 г. ВОЗ/МО-АГ была сохранена в табл. 1 с поправкой на то, что реальный пороговый уровень для АГ должен быть гибким и может повышаться и снижаться в зависимости от суммарного уровня риска каждого индивидуума. Соответственно, уровни давления, которые определены в табл. 1 как “высокое нормальное АД”, могут рассматриваться как высокие (т.е. гипертензия) у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и как приемлемые при низком риске. В результате подгруппа пограничной АГ, которая была представлена в классификации 1999 г. [2], была исключена из новой классификации.

Суммарный сердечно-сосудистый риск

Исторически сложилось, что порог начала терапевтического вмешательства для таких факторов риска, как АД, холестерин или глюкоза, основывались на субъективной оценке значений каждого фактора индивидуально. В связи с тем что факторы риска у конкретного индивидуума суммируются [19, 20], существует возрастающая зависимость между каждым фактором риска и суммарным сердечно-сосудистым риском, в настоящее время пороговые значения, по крайней мере для холестерина и АД, устанавливаются на основании наблюдения за сердечно-сосудистым неврологическим статусом в течение короткого промежутка времени (например, 5–10 лет).

Для вычисления такого краткосрочного риска были разработаны комплексные и компьютеризированные методы. Большинство систем определения риска основывается на данных Фрамингемского исследования [23]. Хотя эта база данных считается частично соответствующей европейской популяции, установление риска с ее использованием требует поправки при проведении расчета для других популяций [25] в связи со значительными колебаниями распространенности инсультов и коронарных событий. Постепенно внедряются формулы расчета, которые напрямую относятся к европейским популяциям больных АГ [26–32]. Недавно был предложен алгоритм SCORE, в котором содержатся таблицы для расчета 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий раздельно для стран с высоким риском Северной Европы и низким риском Южной Европы [33]. Главным недостатком подхода к определению пороговых значений фактора риска, основанного на вычислении краткосрочного риска, является то, что у молодых больных, особенно женщин, как правило, имеется уровень фактора риска ниже порогового, несмотря на то, что они имеют более высокий риск в сравнении со здоровой популяцией за счет присутствия более чем одного фактора риска. Напротив, больные пожилого возраста (старше 70 лет), как правило, имеют уровень выше порогового, тогда как их уровень суммарного риска лишь незначительно отличается от практически здоровых лиц того же возраста. Следствием этого является концентрация усилий по коррекции факторов риска у пожилых пациентов, чья потенциальная продолжительность жизни относительно невелика, несмотря на активное вмешательство, тогда как молодые больные с повышенным относительным риском остаются без лечения, несмотря на существенно большее снижение их ожидаемой продолжительности жизни в результате отсутствия коррекции фактора риска [34–35]. Наиболее простым подходом преодолеть такую недооценку потенциально спасенных лет жизни у молодых больных с повышенным риском является определение порога для начала вмешательства при проецировании уровня риска на возраст 60 лет [34]. В противном случае лечение у лиц моложе 60 лет должно базироваться на уровне относительного риска, тогда как в возрасте старше 60 лет – на уровне абсолютного риска [26].

Если у больного САД и ДАД попадают в разные категории, то следует ориентироваться на более высокий показатель. Изолированная систолическая АГ также может быть классифицирована на степени (1, 2, 3) на основании уровня САД при ДАД менее 90 мм рт. ст.

Таблица 1. Определение и классификация уровней АД (мм рт. ст.)

Категория	САД	ДАД
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–138	85–89
Степень 1 (мягкая)	140–159	90–99
Степень 2 (умеренная)	160–179	100–109
Степень 3 (тяжелая)	≥180	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	<90

Таблица 2. Стратификация риска для количественного определения прогноза

АД, мм рт. ст	Нормальное АД САД 120–129 или ДАД 80–84	Высокое нормальное АД САД 130–139 или ДАД 85–89	Степень 1 (мягкая гипертензия) САД 140–159 или ДАД 90–99	Степень 2 (умеренная гипертензия) САД 160–179 или ДАД 100–109	Степень 3 (тяжелая гипертензия) САД ≥180 или ДАД ≥110
Нет других факторов риска	Обычный риск	Обычный риск	Низкий добавочный риск	Средний добавочный риск	Высокий добавочный риск
1–2 фактора риска	Низкий добавочный риск	Низкий добавочный риск	Средний добавочный риск	Средний добавочный риск	Очень высокий добавочный риск
3 фактора риска и более или ПОМ, или диабет	Средний добавочный риск	Высокий добавочный риск	Высокий добавочный риск	Высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск
АКС	Высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск	Очень высокий добавочный риск

Примечание. ПОМ – поражение органов-мишеней, АКС – ассоциированные клинические состояния.

Таблица 3. Факторы, имеющие значение в определении прогноза

Факторы риска, используемые в стратификации	Поражения органов-мишеней	Сахарный диабет	Ассоциированные клинические состояния
Уровень САД и ДАД Мужчины старше 55 лет Женщины старше 65 лет Курение Дислипидемия (общий холестерин более 6,5 ммоль/л или холестерин ЛПНП >4,0 ммоль/л или холестерин ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин до 65 лет или у мужчин до 55 лет) Абдоминальное ожирение (объем талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин) С-реактивный белок 1 мг/дл и более	Гипертрофия левого желудочка (ЖЛГ по критериям Соколова–Лиона более 38 мм, корнельский индекс более 24440 мм × мс, ЭхоКГ) Ультразвуковые признаки утолщения стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа более 0,9 мм) или наличие бляшек Незначительное повышение креатинина (у мужчин 115–133 мкмоль/л, у женщин 104–124 мкмоль/л) Микроальбуминурия (30–300 мг 24 ч, соотношение альбумина к креатинину у мужчин 22 мг/г и более (2,5 мг/ммоль), у женщин 31 мг/г и более (≥3,5 мг/ммоль))	Глюкоза натощак ≥7,0 ммоль/л Глюкоза плазмы постпрандиальная ≥11,0 ммоль/л	Головной мозг: ишемический инсульт кровоизлияние в мозг транзиторная ишемическая атака Сердце: инфаркт миокарда стенокардия реваскуляризация хроническая сердечная недостаточность Почки: диабетическая нефропатия почечная недостаточность (креатинин у мужчин 133 мкмоль/л и более, у женщин 124 мкмоль/л и более) Болезни периферических артерий Тяжелая ретинопатия – кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва

Классификация, основанная на определении суммарного риска, приведенная в табл. 2, основана именно на таком подходе. В целом она трансформирована из схемы, представленной в рекомендациях 1999 г. ВОЗ/МОАГ [2], но расширена за счет включения добавочного риска в некоторых группах больных с нормальным или высоким нормальным уровнем давления. Термины низкий, средний, высокий и очень высокий риск означают риск сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет менее 15%, 15–20%, 20–30% и более 30% соответственно по Фрамингемским критериям, либо риск фатальных осложнений менее 4%, 4–5%, 5–8% и более 8% по шкале SCORE [33]. Эти категории риска могут также использоваться и для оценки относительного риска, тем самым оставляя врачу свободу выбора того или иного подхода для оценки показаний к лечению без использования жестких пороговых значений, которые могут недооценивать необходимость лечения [35, 36]. Разделение на группы высокого и очень высокого риска сделано с целью акцентирования внимания на вторичной профилактике у лиц с ассоциированными состояниями, тогда как принципиального значения для тактики это не имеет.

В табл. 3 приведены наиболее распространенные факторы риска, поражения органов-мишеней, диабет и ассоциированные клинические состояния, которые используются для стратификации риска. В сравнении с аналогичной таблицей в рекомендациях 1999 г. в данном документе имеется целый ряд отличий.

1. Ожирение определено как «абдоминальное ожирение», с целью привлечь внимание к его роли как важного признака метаболического синдрома [37].

2. Сахарному диабету отведено отдельное место с целью показать его чрезвычайное значение как фактора

риска, увеличивающего последний как минимум вдвое [33, 38, 39].

3. Микроальбуминурия указана как признак поражения органов-мишеней, тогда как протеинурия является симптомом поражения почек (ассоциированным клиническим состоянием).

4. Незначительное повышение уровня креатинина – 107–133 мкмоль/л (1,2–1,5 мг/дл) – является признаком поражения органа-мишени, тогда как концентрации, превышающие 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл), свидетельствуют о наличии ассоциированного состояния [39–40].

5. К числу факторов риска (или маркеров) добавлен С-реактивный белок, поскольку показано, что его уровень является не менее значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также благодаря его связи с метаболическим синдромом [42].

6. Генерализованное или очаговое сужение сосудов сетчатки изъято из списка поражений органов-мишеней, поскольку данный симптом слишком часто наблюдается у здоровых лиц старше 50 лет [43], тогда как отек соска зрительного нерва, кровоизлияния и экссудаты отнесены к ассоциированным клиническим состояниям.

Комитет экспертов отдает себе отчет в том, что использование таблиц с категориями, также как и разделение на группы в зависимости от континуальных величин имеет свои ограничения [44], и в том, что определение риска является неточной наукой [36]. Более того, роль поражений органов-мишеней в определении уровня риска существенно зависит от того, насколько тщательно эти поражения выявляются [45]. Этот аспект будет в дальнейшем обсуждаться в разделе, посвященном диагностике.

Диагностические исследования

Цель диагностических процедур состоит в том, чтобы: 1) определить уровень АД, 2) определить причины вторичного повышения АД, 3) установить уровень суммарного риска, оценивая другие факторы риска, поражение органов-мишеней и сопутствующие заболевания или ассоциированные клинические состояния [46].

Диагностические исследования включают:

1. Повторные измерения АД
2. Сбор анамнеза
3. Физикальное обследование
4. Лабораторные и инструментальные методы обследования, часть из которых являются рутинными и должны выполняться всем больным с АГ, часть рекомендуется к более широкому использованию (по крайней мере в развитых европейских странах), а часть следует выполнять по специальным показаниям по рекомендации специалиста или в соответствии с клиническим состоянием больного.

Измерение АД

АД характеризуется большой вариабельностью значений как в пределах одного дня, так и в различные дни [47]. В связи с этим диагноз гипертензии может быть установлен на основании неоднократных измерений АД, полученных в разное время. Если повышение АД незначительно, необходимы повторные измерения в течение нескольких месяцев, поскольку в таких случаях нередко наблюдается возврат к нормальным значениям. Если повышение АД значительно или у больного выявляется поражение органов-мишеней, или высокий уровень суммарного риска, срок, отведенный для повторных измерений АД, должен быть сокращен до нескольких недель или даже дней. АД должно измеряться врачом или медицинской сестрой на амбулаторном приеме или в клинике ("офисное" артериальное давление), а также самим пациентом в домашних условиях или при помощи точных мониторов АД. Процедура измерения артериального давления недавно подробно излагалась в документе, разработанном рабочей группой Европейского общества по АГ [48]. Далее приведены основные правила по измерению АД различными методами.

Офисное измерение АД

АД может измеряться ртутными манометрами при условии исправности всех составляющих (клапаны, соот-

ветствующее количество ртути и т.д.). Также могут использоваться другие неинвазивные методы (анероидные приборы, а также аускультативные и осциллометрические полуавтоматические устройства), которые приобретают все большее значение вследствие ограничений на применения ртути в Европейских странах. Однако эти приборы должны проходить проверку по стандартным протоколам путем сравнения их показателей с измерениями, выполненным ртутным сфигмоманометром. Процедура измерения АД приведена в блоке 2.

Амбулаторное измерение АД

С целью автоматического измерения АД у больных, ведущих образ жизни, приближенный к нормальному, разработан целый ряд приборов (в большинстве – осциллометрических). Такие системы обеспечивают получение информации о 24-часовом ритме АД, а также предоставляют средние показатели за сутки и по отдельным периодам (ночь, день, предутренние часы) [48]. Эта информация не заменяет собой данные стандартного измерения АД. Однако она может быть расценена как дополнительные клинические данные, поскольку исследования поперечного среза, а также данные длительных проспективных наблюдений показали, что связь между показателями офисного АД и 24-часового АД весьма ограничена [50]. Эти исследования также доказали, что показатели амбулаторного мониторинга АД: 1) более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней, чем "офисное" АД [51–54], 2) могут выступать как более значимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с офисным измерением [55–58], а также являются более адекватным методом оценки эффективности лечения, поскольку устраняют эффект "белого халата" [59], эффект плацебо [60] и имеют лучшую воспроизводимость [62]. 24-часовое мониторирование АД следует рекомендовать при некоторых обстоятельствах на этапе диагностического поиска и в ряде случаев на фоне лечения.

При проведении суточного мониторирования АД следует обращать внимание на следующие обстоятельства:

- Использовать только приборы, которые были валидизированы по международным протоколам.
- Использовать манжеты соответствующего размера и первоначально проводить сравнение автоматических измерений с данными сфигмоманометра, при этом отклонения не должны превышать 5 мм рт. ст.
- Устанавливать интервал измерений не более 30 мин для получения достаточного количества измерений и наличия данных по всем часам мониторирования в случае необходимости удаления некоторых данных при появлении артефактов.
- Инструктировать пациента придерживаться стандартного режима дня, но избегать больших нагрузок, а также держать руку расслабленной и выпрямленной в момент выполнения измерений.
- Попросить пациента отметить в дневнике все необычные события в течение дня, а также продолжительность и качество сна. Хотя как в общей популяции, так и среди больных АГ, как правило, имеется тесная корреляция между уровнем дневного и ночного АД, существуют данные о том, что для тех лиц, у которых нарушено ночное снижение АД и соответственно отмечаются более высокие его значения в ночные часы, характерен неблагоприятный прогноз.
- Повторить процедуру в случае, если при мониторинге вследствие артефактов валидны менее 70% измерений.
- Помнить о том, что результаты амбулаторного мониторинга АД, как правило, на несколько мм рт. ст. ниже, чем при "офисном" измерении [64–66]. Как показано в табл. 4, офисным значениям АД 140/90 мм рт. ст. соответствуют среднесуточные показатели 125/80 мм рт. ст., средние показатели днем и ночью на несколько миллиметров соответственно выше и ниже среднесуточных значений, но при этом пороговые значения установить сложнее, поскольку они существенно зависят от поведения в течение дня и ночи.

Блок 2. При измерении АД следует уделять внимание следующим пунктам:

- Перед измерением больной должен в течение нескольких минут посидеть спокойно в тихой комнате.
- Следует выполнить как минимум два измерения с интервалом в 1–2 мин и произвести дополнительные замеры, если первые два измерения сильно различаются.
- Следует использовать стандартную манжету (12–13 см в длину и 35 см в ширину), но иметь также больший и меньший размеры для очень тонкой или толстой руки соответственно. У детей размер манжеты должны быть меньшим.
- Манжета должна быть на уровне сердца независимо от положения больного.
- Используйте I и V (исчезновение) фазу тонов Короткова для оценки систолического и диастолического АД соответственно.
- Первоначально измерьте АД на обеих руках для оценки возможных различий из-за периферического сосудистого сопротивления. При использовании аускультативного метода за референтные значения следует брать ту конечность, на которой АД выше.
- У пожилых, больных сахарным диабетом и в других ситуациях, когда часто встречается или может быть заподозрена ортостатическая гипотензия, следует измерить АД через 1 и 5 мин после перехода в положение стоя.
- Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) производится по пульсу за 30 с после второго измерения АД в положении сидя.

Таблица 4. Пороговые значения АД (мм рт. ст.) для диагностики АГ при различных методах регистрации

Метод	САД	ДАД
"Офисное" измерение	140	90
24-часовое мониторирование	125	80
Измерение на дому	135	85

Клиническое решение может приниматься на основании среднесуточных и средненочных значений, но предпочтительно – по данным среднесуточных показателей. Другие показатели суточного мониторирования, такие как стандартное отклонение, соотношение trough to peak (суточный эффект к максимальному), индекс снаживания и другие, являются многообещающими, но пока находятся в стадии исследований.

Измерение АД на дому

Самоконтроль АД в домашних условиях не может предоставить столь полную информацию, как суточное мониторирование. Однако данный метод помогает получить данные об уровне АД в различные дни в условиях, максимально приближенных к повседневным. По некоторым данным, при усреднении за несколько дней эти результаты становятся сопоставимы с показателями суточного мониторирования, а именно свободны от эффекта белого халата, более воспроизводимы и в большей степени связаны с поражением органов-мишеней в сравнении с офисными измерениями [51, 67]. В связи с этим домашнее измерение АД в течение соответствующих периодов времени (например, нескольких недель) до и после лечения может быть рекомендовано больным АГ, так как этот относительно дешевый метод позволяет повысить приверженность к лечению [68].

При проведении измерения АД на дому следует соблюдать следующие условия [48]:

- Использовать только валидизированные приборы. Ни один из приборов, измеряющих АД на запястье, сегодня не имеет соответствующей валидации, в случае, если какой-либо из этих приборов будет валидизирован, следует рекомендовать обследуемому держать руку на уровне сердца.
- Следует рекомендовать полуавтоматические приборы, чтобы избежать затруднений при обучении пользованию ртутными манометрами и проблем со слухом у пожилых больных.
- Проинструктировать больного выполнять измерения в положении сидя после нескольких минут отдыха и проинформировать их о том, что значения могут варьировать от измерения к измерению за счет спонтанных колебаний АД.
- Не следует требовать выполнять очень большое количество измерений, а также необходимо убедиться, что хотя бы часть измерений выполняется до приема препаратов, чтобы оценить продолжительность эффекта.
- Так же как при амбулаторном мониторировании, следует помнить о том, что понятие нормы для АД, измеренного на дому, ниже чем для "офисных" измерений. При этом уровню 140/90 соответствует значение 135/85 мм рт. ст. (см. табл. 4).
- Следует дать пациенту четкие инструкции о необходимости предоставлять врачу документированные результаты измерений и не предпринимать самостоятельных изменений в терапии.

Недавно была предложена передача результатов измерений на дому по каналу телефонной связи, что может использоваться для укорочения периода титрования дозы препаратов и улучшения контроля АГ, но подобные данные пока носят предварительный характер.

Измерение САД при нагрузочных и провокационных тестах

Измерение САД во время велоэргометрии (систематизированных исследований по применению тредмилла пока не было) считается наиболее чувствительным индикатором степени повышения АД, сердечно-сосудистого риска, а также оценки шансов развития АГ у лиц с

Блок 3. Измерение АД

- За референтные значения АД следует принимать показатели, полученные на приеме у врача или в клинике.
- 24-часовое мониторирование АД может иметь дополнительное клиническое значение в следующих ситуациях:
 - имеется определенная вариабельность значений АД в течение одного или нескольких визитов,
 - у больных с низким сердечно-сосудистым риском отмечается высокое значение АД, измеренного врачом,
 - отмечаются существенные различия между показателями АД, измеренными дома и на приеме у врача,
 - заподозрена резистентность к терапии,
 - исследовательская работа
- Самоконтроль АД на дому следует проводить для того, чтобы:
 - предоставить больше информации врачу для принятия решения,
 - улучшить приверженность больного к лечению,
 - нормальные значения АД для измерений, выполненных на приеме у врача, амбулаторном мониторировании и дома различаются между собой (см. табл. 4)

нормальным АД (уровень ДАД, измеряемого во время нагрузочных тестов, может быть неточным и плохо воспроизводиться). Хотя граница между нормой и гипертензией при проведении нагрузочных тестов еще строго не определена [70], значимость данного подхода в совокупности со стандартным измерением АД в покое показана в многочисленных проспективных исследованиях [71, 72]. У мужчин среднего возраста подъем систолического АД более 200 мм рт. ст. в первые 6 мин теста свидетельствует об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений вдовое. Однако вклад подъема АД при нагрузке в диагноз в сравнении с измерением АД в покое зависит от изменений сердечного выброса; если прирост сердечного выброса на нагрузку нарушен, то реакция АД не имеет самостоятельного прогностического значения [73]. В целом измерение АД при нагрузке, будучи потенциально значимым, не рекомендуется для использования в качестве рутинного обследования.

Изменение АД во время стресса однозначно не рекомендовалось себя как полезный прогностический фактор [74].

Изолированная "офисная" гипертензия или гипертензия "белого халата"

У ряда пациентов имеется неоспоримое повышение АД на приеме у врача, тогда как значения АД за 24 ч находятся в пределах нормы. Данные изменения широко известны под термином "гипертензия белого халата" [75], тогда как термин "изолированная офисная гипертензия" описывает данную патологию более точно, не столь механистичен и является предпочтительным, поскольку различия в уровне АД при его мониторировании в "офисных" условиях и истинный прирост АД в ответ на появление врача или медицинской сестры, что может считаться собственной эффектом белого халата, не коррелируют между собой [76]. Несмотря на различия в терминологии, современные данные говорят о высокой распространенности данного феномена (до 10% в

Таблица 5. Изолированная "офисная" гипертензия (так называемая гипертензия белого халата)

Диагноз	АД на приеме выше 140/90 мм рт. ст. (на нескольких визитах) 24-часовое АД менее 125/80 мм рт. ст.
Обследование	Факторы риска Оценка органических поражений
Назначения	Изменения образа жизни и наблюдение Лекарственная терапия при наличии органических поражений

общей популяции [77]), а также о том, что он встречается достаточно часто у больных с уже диагностированной гипертензией. Существуют данные о том, что уровень риска у больных с изолированной офисной гипертензией ниже в сравнении с больными, у которых имеется и офисная и амбулаторная гипертензия [7]. Однако ряд исследований, хотя и не все, показали связь гипертензии “белого халата” с поражением органов-мишеней и метаболическими расстройствами, поэтому данное состояние не является абсолютно “невинным” с клинической точки зрения [78].

Как показано в табл. 5, основанием для диагностики изолированной офисной гипертензии является регистрация АД на приеме более 140/90 мм рт. ст. при среднесуточных значениях, по данным амбулаторного мониторингирования, менее 125/80 мм рт. ст. Диагноз может также основываться на данных домашнего измерения АД (среднее при измерении за несколько дней – менее 135/85 мм рт. ст.). У пациентов следует оценивать метаболические параметры и вовлечение органов-мишеней. Лекарственная терапия назначается только при наличии органических поражений и высоком риске. Всем пациентам с изолированной офисной гипертензией, которым врач считает назначение медикаментозной терапии нецелесообразным, показаны изменение образа жизни и динамическое наблюдение.

Может наблюдаться, хотя и не так часто, феномен обратный “изолированной офисной гипертензии”, который выражается в том, что у лиц с нормальными “офисными” значениями АД (менее 140/90 мм рт. ст.) наблюдается повышение АД в амбулаторных условиях (изолированная амбулаторная гипертензия) [79]. У таких лиц также имеется более высокий риск органических поражений в сравнении со здоровыми [80].

Наследственность и анамнез заболевания

Необходимо тщательно собирать анамнез (блок 4), уделяя особое внимание гипертензии, сахарному диабету, дислипидемии, предшествовавшей ИБС, инсультам и заболеваниям почек.

Анамнез болезни должен включать:

- 1) продолжительность АГ и предшествовавшие значения АД;
- 2) симптомы, на основании которых можно заподозрить вторичную АГ или прием препаратов, способных повышать уровень АД, таких как лакрица, кокаин, амфетамины, пероральные контрацептивы, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), эритропоэтин и циклоспорины;
- 3) образ жизни, включающий потребление жиров (особенно животных, соли и алкоголя, курение и физическую активность, а также увеличение массы тела по сравнению с ранней молодостью;
- 4) анамнез или наличие симптомов ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), болезни церебральных или периферических сосудов, сахарного диабета, подагры, дислипидемии, бронхоспазма и других значимых заболеваний, а также принимаемых лекарственных препаратов;
- 5) предшествовавшую антигипертензивную терапию, ее эффективность и побочные эффекты;
- 6) личные, семейные и другие факторы, способные влиять на уровень АД, уровень сердечно-сосудистого риска, а также исход лечения.

Объективное исследование

Кроме измерения АД объективное исследование должно включать поиск дополнительных факторов риска (прежде всего абдоминального ожирения), признаков вторичной АГ и поражения органов-мишеней (блок 5).

Лабораторные методы исследований

Лабораторные исследования (блок 6) направлены на выявление дополнительных факторов риска, поиск причин вторичной АГ и наличия или отсутствия поражения органов-мишеней. Необходимый минимум исследований дискутируется. Однако имеется общая точка зрения

Блок 4. Рекомендации по сбору анамнеза

1. Продолжительность АГ и предшествовавшие значения АД
2. Признаки вторичной АГ
 - а) семейный анамнез заболеваний почек (поликистоз)
 - б) патология почек, инфекция мочевыводящих путей, гематурия, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозные заболевания)
 - в) прием оральных контрацептивов, лакрицы, симпатомиметиков, включая назальные капли, кокаина, амфетаминов, стероидов, НПВП, эритропоэтина, циклоспорина
 - г) эпизоды потливости, головной боли, возбуждения, сердцебиения (феохромоцитома)
 - д) эпизоды мышечной слабости и судорог (гиперальдостеронизм)
3. Факторы риска
 - а) семейный анамнез или наличие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний
 - б) гиперлипидемия в анамнезе
 - в) курение
 - г) диетические привычки
 - д) ожирение, уровень физической активности
 - е) личностные особенности
4. Симптомы поражения органов-мишеней
 - а) мозг и глаза: головная боль, нарушение зрения, транзиторные ишемические атаки, сенсорные и моторные нарушения
 - б) сердце: сердцебиение, боль, одышка, чувство комка в груди
 - в) почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия
 - г) периферические артерии: холодные конечности, перемежающаяся хромота
5. Предшествовавшая антигипертензивная терапия
 - а) используемые препараты, эффективность, побочные эффекты
6. Личные, семейные и прочие факторы

Блок 5. Объективное исследование для уточнения поражения органов-мишеней и поиска вторичных АГ

Признаки, характерные для вторичных гипертензий

- Признаки синдрома Кушинга
- Кожные признаки нейрофиброматоза (феохромоцитома)
- Пальпация почек (поликистоз)
- Выслушивание патологических шумов (реноваскулярная АГ)
- Снижение и замедление пульсации на бедренных артериях и уровня АД (коарктация аорты, болезни аорты)

Признаки поражения органов-мишеней

- Мозг: шумы в проекции сонных артерий, моторные и сенсорные нарушения
- Сетчатка: изменения на глазном дне
- Сердце: характеристики и локализация верхушечно-го толчка, нарушения ритма, ритм галопа, хрипы в легких, отеки
- Периферические сосуды: отсутствие, снижение или асимметрия пульса, холодные кожные покровы, дистрофические изменения

о том, что исследования необходимо выполнять от простых к более сложным. При этом объем исследований тем больше, чем моложе пациент, чем выше уровень АД и чем быстрее сформировалась АГ.

В относительно однородной европейской популяции, где сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности, рутинные исследования должны включать: биохимическое исследование

Блок 6. Лабораторные исследования**Рутинные тесты**

глюкоза плазмы (натощак)
 общий холестерин
 холестерин ЛПВП
 триглицериды натощак
 мочевая кислота
 креатинин
 калий
 гемоглобин и гематокрит
 анализ мочи

Рекомендуемые тесты

Эхокардиография
 УЗИ сонных и бедренных артерий
 С-реактивный белок
 Микроальбуминурия (обязательно при сахарном диабете)
 Количественная протеинурия (если положительный тест по полоске)

**Исследование глазного дна (при тяжелой гипертензии)
 Расширенное обследование (по рекомендации специалиста)**

Осложненная гипертензия: тесты на функцию сердца, мозга, почек
 Поиск вторичной гипертензии: исследование уровня ренина, альдостерона, кортикостероидов, катехоламинов, артериография, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

дование уровня глюкозы (преимущественно натощак), общий холестерин, ЛПВП, триглицериды, мочевую кислоту, креатинин, натрий и калий, а также гемоглобин и гематокрит, анализ мочи (полоски с последующим исследованием осадка) и электрокардиографическое исследование. Если уровень глюкозы натощак превышает 6,1 ммоль/л (110 мг/дл), необходимо оценить уровень постприандальной глюкозы или выполнить глюкозотолерантный тест [81–82]. Если уровень глюкозы натощак превышает 7 ммоль/л (126 мг/дл) или через 4 ч после приема пищи (глюкозотолерантного теста) – 11 ммоль/л (198 мг/дл), то диагностируют сахарный диабет [81, 82]. Наличие данных об использовании уровня С-реактивного белка в первичной профилактике [41], его оценка в настоящее время становится широко используемой, при этом рекомендуются тесты с высокой чувствительностью, особенно у больных метаболическим синдромом [42].

Выявление поражений органов-мишеней

Так как наличие поражений органов-мишеней чрезвычайно важно в определении суммарного уровня риска (см. табл. 2, 3), их поиск должен проводиться особенно тщательно. Исследования последних лет показали, что без ультразвуковых методов исследования в оценке гипертрофии левого желудочка и утолщения стенки сонных артерий или наличия бляшек до 50% больных могут быть ошибочно отнесены к группе низкого и среднего риска, тогда как наличие данных поражений сердца и сосудов относит их к группе высокого риска [45]. В связи с этим эхокардиография и ультрасонография могут быть отнесены к рекомендуемым тестам, особенно у тех пациентов, у которых рутинные методы обследования не выявили органических поражений, в частности электрокардиография (ЭКГ). Аналогично, рекомендуется анализ микроальбуминурии, так как имеются убедительные данные о ее связи с поражением органов-мишеней не только при сахарном диабете, но и при АГ.

Вследствие того, что оценка поражения органов-мишеней имеет значение не только в определении риска, но и в дальнейшем наблюдении за больными и использовании дополнительных конечных точек для анализа

исходов терапии, ниже приводится подробный анализ методов оценки органических поражений.

Сердце

ЭКГ должна быть частью рутинного обследования больных с повышением АД, так как она позволяет выявить ишемию, нарушения ритма и проводимости. Чувствительность данного метода для диагностики гипертрофии левого желудочка невысока, но тем не менее ее выявление при помощи критериев Соколова–Льона (сумма $S V_1$ и $R V_{5-6}$ более 38 мм) или модифицированного Корнелльского индекса (время внутреннего отклонения более 2440 мм × с) ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [83]. Критерии Корнелла по вольтажу и продолжительности QRS были использованы для выявления больных с гипертрофией левого желудочка с целью включения их в клинические исследования [84]. ЭКГ позволяет также выявлять признаки перегрузки левого желудочка (систолическое напряжение), которая ассоциирована с еще большим риском. Безусловно, эхокардиографический метод является более чувствительным в плане диагностики гипертрофии левого желудочка [85] и определения сердечно-сосудистого риска [86]. Доступность данного исследования в Европе существенно выросла и оно может помочь в установлении группы риска в тех случаях, когда решение о назначении терапии является принципиальным [45]. Исследование должно включать в себя измерение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки конечно-диастолического размера левого желудочка и расчет массы миокарда левого желудочка по известной формуле [87]. Несмотря на то что связь между индексом массы миокарда и сердечно-сосудистым риском континуальна, наиболее часто используемыми пороговыми значениями для диагностики гипертрофии считается 110 г/м² для женщин и 125 г/м² для мужчин. Кроме этого, определение типа геометрии левого желудочка по соотношению радиуса и толщины (отношения более 0,45 являются признаками концентричности) или выделения концентрического и эксцентрического варианта гипертрофии и концентрического ремоделирования имеет значение для определения прогноза [88]. Методы количественной ультразвуковой оценки фиброза миокарда, сопутствующего гипертрофии, такие как эхорефлексия, обратное распределение, в настоящее время используются лишь в исследовательских целях. В дополнение, эхокардиография обеспечивает оценку систолической функции левого желудочка, включая фракцию укорочения, которая является надежным критерием прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Более того, нарушения расслабления левого желудочка (так называемая диастолическая дисфункция) могут быть оценены при помощи доплеровского анализа соотношения скоростей E и A волн трансмитрального потока (еще точнее, по измерению времени раннего расслабления и сопутствующего анализа кровотока из легочных вен в левое предсердие) [93]. В настоящее время активно изучается вопрос, может ли характер так называемой диастолической дисфункции быть предиктором развития одышки и снижения переносимости нагрузок без изменений систолической функции, что часто наблюдается у больных с АГ и у пожилых (так называемая диастолическая сердечная недостаточность). Наконец, эхокардиография позволяет выявлять нарушения сократимости левого желудочка за счет ишемии или перенесенных инфарктов миокарда, а также систолической дисфункции. Другие диагностические исследования сердца, такие как МРТ, сцинтиграфия миокарда, нагрузочные пробы и коронарография, используются при наличии специальных показаний (диагностика ИБС, кардиомиопатий и т.д.). Полезным дополнительным методом исследования может стать рентгенологическое исследование грудной клетки в случае необходимости получения данных о состоянии крупных сосудов и легочного кровообращения.

Кровеносные сосуды

Неоднократно было показано, что ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины

комплекса интима-медиа и обнаружением атеросклеротических бляшек [94] может быть предиктором как инсульта, так и инфаркта миокарда [95–100]. Недавно выполненные исследования свидетельствуют о том, что этот метод может с успехом дополнять эхокардиографию для стратификации риска больных АГ [45]. Соотношение толщины комплекса интима-медиа и уровня сердечно-сосудистого риска носит континуальный характер, однако мерой существенного увеличения риска может служить пороговое значение 0,9 мм и более.

Интерес к роли систолического и пульсового АД как предикторов сердечно-сосудистых событий, стимулированный выявленными фактами о благоприятном влиянии на прогноз снижения АД у пожилых пациентов и больных изолированной систолической АГ [100], в свою очередь породил интерес к разработке технологий изучения эластических свойств крупных сосудов. Первоначально было накоплено множество информации, касающейся патофизиологии, фармакологии и лечения структурных изменений сосудов [102, 103]. Два из предложенных подхода в дальнейшем нашли применение как возможные диагностические методы: измерение скорости пульсовой волны [104] и измерение индекса отражения (Sphygmocor) [10, 105]. Оба подхода представляют интерес особенно в свете того, что АД в аорте (передаваемое на сердце и мозг) может отличаться от регистрируемого на руке, а также может быть лучшим предиктором прогноза и иначе реагировать на различные антигипертензивные препараты. Однако оба метода еще следует изучить в ходе клинических исследований, чтобы оценить их истинное значение в определении прогноза.

Наконец, широкий интерес вызвала проблема дисфункции или повреждения эндотелия как раннего маркера сердечно-сосудистой патологии [107–108]. Хотя исследования в этой области также немало обогатили наше понимание проблемы АГ и ее последствий, в настоящее время убедительных данных в пользу роли изолированной дисфункции эндотелия как прогностического маркера при АГ нет. Более того, современная методология оценки ответа эндотелия на различные стимулы либо носит инвазивный характер, либо чрезвычайно трудоемка и занимает много времени, для того чтобы использоваться в клинической практике. Однако текущие исследования, изучающие маркеры активности эндотелия (NO и его метаболиты, эндотелины, цитокины, адгезивные молекулы и др.), возможно, скоро помогут ввести в клиническую практику более простые тесты, оценивающие функциональное состояние эндотелия [110], как уже произошло с определением уровня С-реактивного белка [41].

Почка

Диагностика поражения почек, связанного с АГ, основывается на повышении уровня креатинина, снижении его клиренса (измеренного или рассчитанного) или обнаружении повышенной экскреции альбумина менее (микроальбуминурия) или более (макроальбуминурия) уровня, определяемого при рутинном исследовании мочи. Наличие минимальной почечной недостаточности недавно было определено как повышение креатинина более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин и более 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60–70 мл/мин [40]. Расчет СКФ (клиренса креатинина) может быть произведен в отсутствие сбора 24-часового образца мочи на основании предсказательной формулы с поправкой на возраст, пол и площадь поверхности тела [112]. Незначительное повышение креатинина и мочевой кислоты может наблюдаться при начале антигипертензивной терапии или ее интенсификации, что не должно восприниматься как прогрессирование поражения почек. Гиперурикемия – более 416 мкмоль/л (7 мг/дл) – нередко наблюдается у больных АГ, не получающих лечения, и также коррелирует с тяжестью нефросклероза [113].

Если повышение уровня креатинина указывает на снижение СКФ, то увеличение экскреции альбумина

свидетельствует о нарушении целостности почечного барьера [114]. Микроальбуминурия является предиктором развития диабетической нефропатии как при диабете 1-го, так и 2-го типа [115], тогда как протеинурия, как правило, означает наличие установленного паренхиматозного поражения почек. У больных без сахарного диабета микроальбуминурия, даже в пределах нормальных показателей, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [116–119], а недавно в популяционном исследовании была продемонстрирована прямая связь между уровнем протеинурии и сердечно-сосудистой и несердечной смертности.

Обнаружение нарушения функции почек, определяемого по одному из указанных выше параметров, является нередкой находкой у больных АГ и составляет чрезвычайно важный предиктор развития в дальнейшем сердечно-сосудистых осложнений и смерти [3, 40, 121, 122]. В связи с этим рекомендуется определение уровня креатинина и по крайней мере расчет его клиренса на основе возраста, пола и антропометрии [112], а также измерение уровня мочевой кислоты и белка в моче при помощи полосок всем больным АГ. Микроальбуминурия должна оцениваться в специализированной лаборатории в образцах мочи, собранных в ночные часы, всем больным сахарным диабетом и, по возможности, больным без диабета с отрицательным тестом на белок по полоскам. При этом предпочтительно оценивать уровень альбуминурии в соотношении с экскрецией креатинина (приведенное к возрасту соотношение альбумина и креатинина).

Глазное дно

В отличие от 30-х годов, когда Вагенером и Беккером была предложена классификация гипертонической ангиопатии с делением на четыре градации [124], в настоящее время у больных АГ, как правило, наблюдаются ранние симптомы поражения глазного дна, а геморрагии (стадия 3) и отек соска зрительного нерва (стадия 4) чрезвычайно редки. Стадии 1 и 2 встречаются очень часто, но данные об их прогностическом значении отсутствуют. Недавнее обследование большого количества амбулаторных больных показало [43], что распространенность ангиопатии степени 1–2 достигала 78%, тогда как распространенность бляшек в сонных артериях составила 43%, гипертрофии левого желудочка – 22%, микроальбуминурии – 14%. В связи с этим сомнительно, что первая и вторая стадии ангиопатии могут быть использованы для стратификации риска больных АГ, тогда как стадии 3 и 4 уже являются маркерами серьезных органических поражений. Более детальные методы изучения поражения глаза при АГ разрабатываются в настоящее время, но они пока используются лишь в исследовательских целях.

Головной мозг

В настоящее время современные технологии позволяют определить наличие, локализацию и природу поражений мозга у больных, перенесших инсульт [126]. Стандартным методом диагностики инсульта является компьютерная томография, за исключением ранней диагностики внутричерепного кровоизлияния. МРТ-технологии постепенно вытесняют компьютерную томографию. Диффузионная МРТ может определить наличие ишемического повреждения в течение минут после окклюзии сосуда. Более того, МРТ, особенно метод FLAIR (последовательность жидкостной инверсии восстановления), существенно превосходит компьютерную томографию в диагностике немых инфарктов мозга, большинство из которых невелики и локализуются глубоко в ткани (так называемые лакунарные инфаркты). В двух крупных популяционных исследованиях: исследовании сердечно-сосудистой системы [127] и исследовании риска атеросклероза в содружестве (ARIC) [128] – МРТ-технология позволила диагностировать немые инфаркты у 28% больных в сравнении с 11%. Несмотря на клиническую значимость данных наблюдений, недостаточная доступность метода, его высокая стоимость и емкость по времени не позволяют ему стать широко распространенным в обследовании пожилых больных. При этом

исследование может назначаться по более широким показаниям, например пациентам с АГ, испытывающим неврологические проблемы, особенно потерю памяти. Наконец, если исходить из того, что когнитивные расстройства у больных АГ хотя бы частично связаны с АГ [129, 130], соответствующие тесты по оценке этих функций должны более широко применяться у больных пожилого возраста.

Скрининговые исследования для диагностики вторичной АГ

Конкретная причина повышения АД может быть выявлена у меньшинства (от менее чем у 5 до 10%) больных АГ. Элементарный скрининг симптоматической артериальной гипертензии может быть проведен при сборе анамнеза, физикальном обследовании и выполнении рутинных лабораторных тестов (см. блок 4–6). Кроме этого, вторичный характер АГ может быть заподозрен на основании очень высоких цифр АД, внезапного начала АГ и плохого ответа на терапию. В таких случаях необходимы специальные тесты, приводимые ниже.

Ренопаренхиматозные гипертензии

Наиболее частая причина вторичной АГ – паренхиматозные заболевания почек. Пальпация двусторонних объемных образований в брюшной полости может быть признаком поликистоза и является показанием к ультразвуковому исследованию. Ультразвуковое исследование в настоящее время полностью вытеснило внутривенную урографию в диагностике анатомических изменений в почках. В сравнении с методом ренографии, требующим введения нефротоксичного контраста, ультразвуковое исследование безопасно и дает полную информацию о размерах и форме почек, толщине коры, обструкции мочевыводящих путей и массе почек [131]. Определение белка, эритроцитов и лейкоцитов в моче являются важными функциональными тестами при паренхиматозных заболеваниях почек наряду с определением уровня креатинина в плазме крови [132, 133]. Эти исследования должны быть выполнены всем больным АГ. Если анализы мочи и плазменный уровень креатинина остаются в норме при повторных исследованиях, диагноз ренопаренхиматозной гипертензии может быть исключен. Наличие эритроцитов и лейкоцитов должно быть подтверждено микроскопическим исследованием осадка. При положительных скрининговых тестах на предмет паренхиматозного заболевания почек следует начать подробное обследование состояния почек.

Реноваскулярная гипертензия

Реноваскулярная гипертензия – вторая по частоте причина симптоматической АГ. Стеноз почечной артерии у 75% больных (особенно у пожилых) обусловлен атеросклерозом. Около 25% случаев приходится на фибромускулярную дисплазию (преимущественно у молодых). Признаками реноваскулярной гипертензии являются шум в проекции артерий, гипокалиемия, полиглобулия и прогрессирующее снижение функции почек. Однако эти признаки отсутствуют у большинства больных реноваскулярной гипертензией. Например, шум в животе выслушивается только у 40% больных со стенозом почечных артерий. Определение продольного размера почек при ультразвуковом исследовании может использоваться как скрининговый тест. Однако различие в диаметре более 1,5 см, считающееся диагностическим в плане выявления стеноза почечной артерии, выявляется лишь у 60–70% больных реноваскулярной гипертензией. Цветная доплерография с определением пиковой скорости кровотока и индекса сопротивления почечных артерий, как правило, позволяет выявить стеноз сосуда, особенно при его локализации в месте отхождения от аорты [134]. В опытных руках метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но является крайне субъективным [135]. Есть основания полагать, что методом будущего в диагностике реноваскулярной гипертензии станет трехмерная магнитно-резонансная ангиография с ингаляцией гадолиния и задержкой дыхания [136]. В ряде работ чувствительность данного метода достигала 95% [137]. Другим методом с сопоста-

вимой чувствительностью является спиральная компьютерная томография, которая требует введения йодсодержащего контраста и создает достаточно большую лучевую нагрузку. Если имеется подозрение на стеноз почечных артерий, для верификации диагноза выполняется внутриаптериальная ангиография. Эта инвазивная процедура остается золотым стандартом диагностики стеноза почечных сосудов. Определение разности ренина в почечных венах требует катетеризации обеих почечных вен и одновременного забора крови из каждой вены и нижней полой вены. Несмотря на некоторые преимущества, данный тест малоспецифичен и не может быть рекомендован как скрининговый. Он является более информативным для определения функциональной значимости стеноза, выявляемого ангиографически, но его использование по-прежнему является спорным [127].

Феохромоцитома

Феохромоцитома – очень редкая форма вторичной АГ. Достаточно информативным методом диагностики данного заболевания является определение экскреции катехоламинов (норадреналина и адреналина), а также метанефринов в нескольких 24-часовых образцах мочи. Чувствительность метода превышает 95%. У большинства больных экскреция норадреналина, адреналина, норметанефрина и метанефринов повышена настолько значительно, что не требует никаких дополнительных методов диагностики [138]. Если экскреция с мочой катехоламинов и их метаболитов повышена незначительно, несмотря на клинические данные в пользу феохромоцитомы, может выполняться провокационный тест с глюкагоном. Этот тест требует определения катехоламинов в плазме крови, и его следует выполнять после назначения альфа-адреноблокаторов, что предотвращает значительное повышение АД при введении глюкагона. Супрессивный тест с клонидином также предполагает определение катехоламинов в плазме. Эта проба используется для выявления больных с эссенциальной гипертензией и активацией симпатической нервной системы, вызывающей умеренное повышение экскреции катехоламинов и их метаболитов с мочой [139]. По мере установления диагноза феохромоцитомы необходимо определить локализацию опухоли. Наиболее чувствительным методом выявления опухоли является компьютерная томография. Сцинтиграфия с метайодбензилглютаминидом (МЦБГ) целесообразна для диагностики вненадпочечниковой локализации феохромоцитомы и метастазов, так как в 10% случаев данная опухоль является злокачественной.

Первичный гиперальдостеронизм

Скрининговым тестом для данной патологии считается определение уровня калия в сыворотке крови. Однако гипокалиемия встречается только у 80% больных на ранних стадиях заболевания, тогда как некоторые специалисты утверждают, что гипокалиемия может не быть и у ряда больных с далеко зашедшей стадией [141]. Особенно у больных с двусторонней гиперплазией надпочечников уровень калия в сыворотке может оставаться нормальным или незначительно сниженным [142]. Диагноз может быть установлен (после отмены препаратов, оказывающих влияние на активность ренина плазмы: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-блокаторов, антагонистов рецепторов к ангиотензину II и диуретиков) при выявлении низкой активности ренина плазмы (менее 1 нг/мл в час) и повышения концентрации альдостерона. Отношение альдостерона плазмы (нг/мл) к активности ренина плазмы (нг/мл в час) более 50 свидетельствует о высокой вероятности гиперальдостеронизма [141]. Диагноз подтверждается при проведении супрессивного теста с флюдрокортизоном: при наличии альдостеронизма назначение в течение 4 дней флюдрокортизона еще более подавляет активность ренина плазмы, не снижая уровень альдостерона менее порогового значения (5 нг/мл) [143]. Визуализирующие методы, такие как компьютерная томография и МРТ, используются для установления локализации альдостеронпродуцирующей опухоли, но

морфология надпочечника не всегда соответствует его функциональному состоянию, в связи с чем некоторые специалисты полагают, что более информативным является определение альдостерона в надпочечниковых венах, несмотря на инвазивность и техническую сложность метода [141, 144].

Синдром Кушинга

При синдроме Кушинга АГ является частым симптомом и встречается у 80% больных. Данный синдром, как правило, бывает заподозрен на основании типичного внешнего вида больного. Наиболее практичным и целесообразным тестом уровня секреции кортизола является определение его экскреции с мочой за 24 ч. При значениях, превышающих 11 нмоль (40 г), вероятность заболевания чрезвычайно высока. Диагноз подтверждается при проведении пробы с применением низких доз дексаметазона в течение 2 дней (0,5 мг каждые 6 ч в 8 приемов) или при ночном дексаметазоновом тесте (1 мг в 23.00). Если на второй день экскреция кортизола остается выше 27 нмоль (19 г) в сутки, то выставляется диагноз синдрома Кушинга. Аналогично диагноз подтверждается при сохранении высокой концентрации кортизола в плазме после ночного дексаметазонового теста более 140 нмоль (5 г/дл) в 8.00 утра. Нормальные результаты в одной или обеих пробах с подавлением исключают возможность синдрома Кушинга [145]. В дальнейшем для дифференциального диагноза различных форм синдрома используются другие тесты и методы визуализации.

Коарктация аорты

Коарктация аорты – редко встречающаяся причина АГ у детей и молодых пациентов. Диагноз, как правило, очевиден при физикальном осмотре. Вдоль передней поверхности грудной клетки и на спине выслушивается среднесистолический шум, который может в дальнейшем стать более продолжительным. Пульс на бедренной

артерии отстает от пульсации лучевой артерии. При этом АГ выявляется на верхних конечностях, тогда как на ногах давление низкое или не определяется.

Лекарственная гипертензия

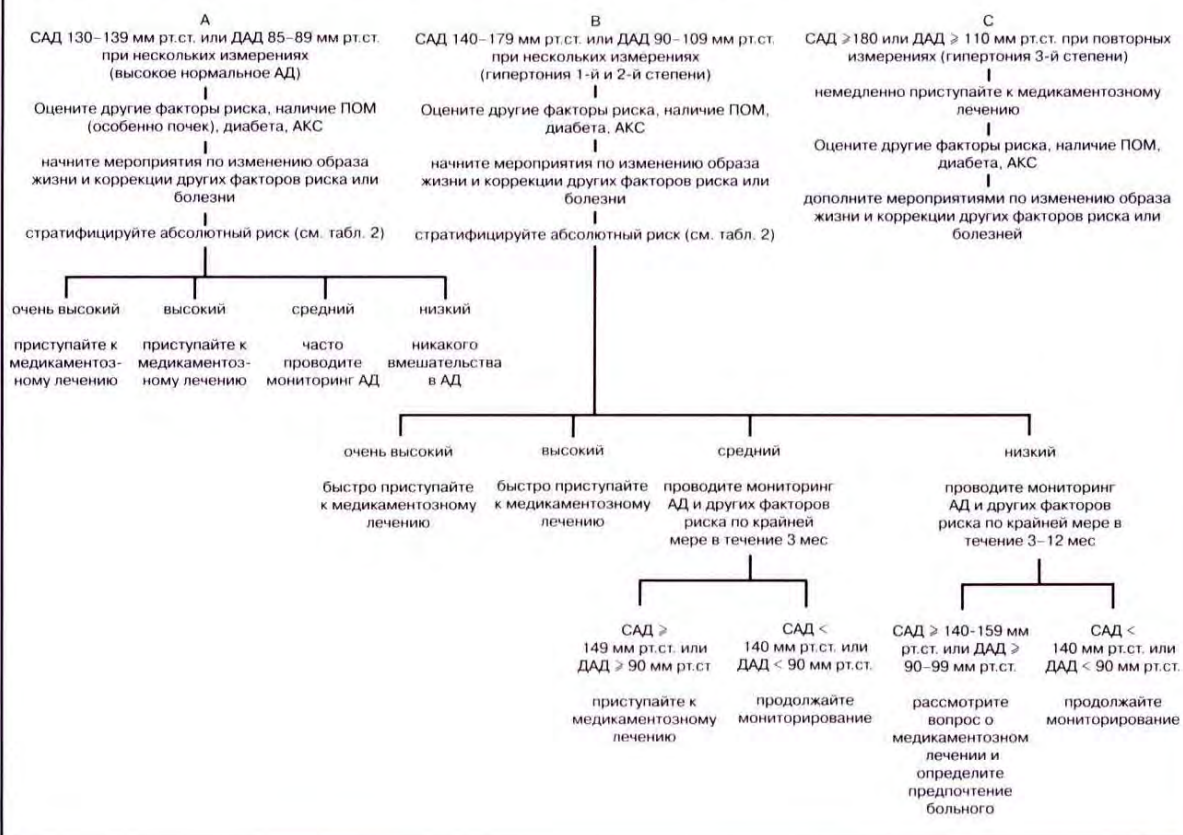
Лекарственные препараты и вещества, которые способны повышать АД, включают лакрицу, оральные контрацептивы, стероидные гормоны, НПВП, кокаин и амфетамины, эритропоэтин, циклоспорины. При сборе анамнеза следует внимательно расспрашивать больного о приеме препаратов, способных повышать АД и, при необходимости, отслеживать это в дальнейшем.

Генетический анализ

Применение генетических исследований еще не нашло своего места в рутинном обследовании больных АГ. Хотя наследственный анамнез присутствует у большинства больных АГ, что указывает на роль генетических факторов в ее патогенезе, эссенциальная гипертензия (как самая частая форма АГ) является заболеванием весьма гетерогенным, что предполагает многофакторную этиологию и полигенное наследование [147, 148]. Вариация некоторых генов может приводить к тому, что больной оказывается более чувствительным к факторам окружающей среды [149] или лекарствам [150]. У человека было выявлено большое количество мутаций в генах, кодирующих системы, участвующие в регуляции АД (такие как АПФ, ангиотензиноген, рецептор к ангиотензину I, альфа-аддуцин, и амилоридчувствительный эпителиальный натриевый канал (ENaC)), но их конкретная роль в патогенезе АГ не ясна [147, 148]. Поиск кандидатных генов у конкретного пациента в настоящее время уже не имеет смысла. В редких случаях моногенных форм целесообразны генетические обследования для подтверждения или исключения диагноза. К моногенным формам АГ относят синдром Лидлла, вызываемый мутацией ENaC [151], синдром избытка минералкорти-

Рис. 1. Начало антигипертензивной терапии. Решение основывается на исходных уровнях артериального давления (А, В, С) и уровне суммарного риска.

АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПОМ – поражение органов-мишеней; АКС – ассоциированные клинические состояния.



коидов, вызываемый инактивирующей мутацией в гене 11 β -гидроксилазы типа 2 (фермента, катализирующего превращение кортизола в кортизон), приводящей к гиперстимуляции минералокортикоидного рецептора кортизолом [152] и гиперальдостеронизм, подавляемый глюкокортикоидами, который вызывается присутствием в гломерулярной зоне надпочечника гибридного гена, кодирующего как альдостерон-синтазу, так и 11 β -гидроксилазу, поскольку активность 11 β -гидроксилазы регулируется АКТГ [153].

Подходы к лечению

Когда начинать антигипертензивную терапию

Рекомендации о начале антигипертензивной терапии основываются на двух основных критериях: 1) уровне суммарного сердечно-сосудистого риска (см. табл. 2) и 2) уровне САД и ДАД (см. табл. 1). Суммарный риск является основным показателем к активному вмешательству, тогда как более или менее высокий уровень АД также может быть дополнительным указанием к началу снижения АД. Сохраняя уважение к рекомендациям всех Европейских обществ [3, 4] и ВОЗ/МОАГ [2], рекомендации, приведенные на рис. 1, не ограничиваются больными АГ степени 1–2, но распространяются на пациентов с высоким нормальным АД. Они также более подробно освещают вопрос тактики при АГ степени 3.

Целесообразность проведения антигипертензивной терапии у больных с уровнем САД 130–139 мм рт. ст. и ДАД 85–89 мм рт. ст. основывается на результатах недавних полученных доказательств:

1. Исследование PROGRESS [154] показало, что у больных, перенесших ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку и уровнем АД менее 140/90 мм рт. ст., при отсутствии лечения (плацебо) частота сердечно-сосудистых осложнений составляет примерно 17% за 4 года (очень высокий риск согласно рекомендациям), и этот риск снижается на 24% на фоне снижения АД.

2. Аналогичные данные были получены в ходе исследования HOPE [155], для больных с "нормальным" АД и высоким коронарным риском.

3. Исследование ABCD, проводимое среди больных с нормальным АД показало, что у пациентов с сахарным диабетом и уровнем АД менее 140/90 мм рт. ст. агрессивное снижение АД приводит к снижению частоты инсультов и замедляет прогрессирование протеинурии.

4. Во Фрамингемском исследовании было выявлено, что [157] у мужчин в высоком нормальном АД частота сердечно-сосудистых осложнений составляет 10%, что соответствует низкому добавочному риску.

Поскольку преимущества снижения АД у больных с высоким нормальным АД сегодня доказаны только для больных с инсультом [154], ИБС [155] и сахарным диабетом [156], антигипертензивная терапия рекомендуется в такой ситуации только лицам с высоким риском. Типичный мониторинг АД и отсутствие терапии рекомендовано больным со средним и низким уровнем риска, у которых отдается предпочтение изменению образа жизни и коррекции других факторов риска (в частности, курения).

Для больных АГ с степенью 1 и 2 сохраняются в силе прежние рекомендации по повторному измерению АД, началу мероприятий по изменению образа жизни и стратификации риска. Антигипертензивная терапия немедленно должна назначаться больным с высоким и очень высоким уровнем риска, тогда как больные с низким и средним добавочным риском и наличием других факторов риска должны наблюдаться динамически в течение 3 мес на фоне нефармакологического лечения. Если после такого наблюдения уровень АД сохраняется выше 140 и 90 мм рт. ст., следует начать лечение больных со средним риском и рассматривать вопрос о терапии в группе низкого риска (где АД находится в пределах 1-й степени АГ согласно табл. 1). У данной группы больных даже при использовании более высоких пороговых значений для начала лечения (более 150/95 мм рт. ст.) [2–4], решение о начале терапии должно приниматься с учетом желания больного и материальных соображений.

Ближайшая экономическая выгода снижения АД среди больных АГ степени 1 и 2 и низким или средним добавочным риском меньше, но больной должен быть проинформирован, что существует ряд данных, в частности результаты исследований HDEF [158] и HOT [159], которые говорят о том, что, несмотря на хороший контроль уровня АД у больных, имеющих изначально высокий риск, он остается выше в сравнении с пациентами со средним риском. Это связано с тем, что ряд изменений в сердечно-сосудистой системе плохо поддается обратному развитию и делает лечение больных с высоким и очень высоким риском менее эффективным с точки зрения затрат на сохранения здоровья, чем представлялось бы оптимальным для больного.

На схеме 1 также приведены рекомендации по началу терапии у больных с АГ степени 3. У данной категории больных подтверждение уровня АД должно быть произведено в течение ближайших нескольких дней и лечение начато быстро без предварительного определения группы риска, который у них будет высоким даже в отсутствии других факторов риска. Полное обследование с выявлением других факторов риска, поражения органов-мишеней может быть проведено после начала лечения, при этом одновременно с назначением лекарственной терапии следует рекомендовать изменение образа жизни.

Цели терапии

Основной целью лечения больных АГ является максимальной снижение суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели требует коррекции всех модифицируемых факторов риска, включая курение, дислипидемию, диабет, а также адекватное лечение ассоциированных клинических состояний наряду с собственно снижением АД.

Что касается целевых уровней АД, более понятными они представляются в отношении ДАД. Исследований, сравнивающих между собой более или менее активное лечение, немного (HOT [160], UKPDS [161], ABCD-HT [162], ABCD-NT [156]), и большинство из них касается больных сахарным диабетом. В связи с этим имеющиеся данные о более выгодном интенсивном лечении АГ не могут быть экстраполированы на больных без сахарного диабета. Единственным исследованием, включавшим больных без сахарного диабета, было исследование HOT [160], в результате которого были получены очень незначительные различия в достигнутом целевом уровне АД (2 мм рт. ст.) при рандомизации на 3 группы (менее 90, менее 85 и менее 80 мм рт. ст.), и оно не смогло выявить значимых различий в уровне риска между группами с различными целевыми уровнями за исключением инфаркта миокарда. При этом результаты исследования HOT доказали отсутствие увеличения риска при более жестком контроле АД (средний достигнутый уровень 81 мм рт.ст.). Учитывая все возможные ограничения анализа по подгруппам, недавно выполненный анализ подгрупп данного исследования привел к выводу о существовании J-образной зависимости риска от уровня АД в подгруппе курящих [164]. Если исключить из анализа курящих больных, то снижение ДАД до 82 в сравнении с 85 сопровождается значительным сокращением числа основных сердечно-сосудистых осложнений не только у больных сахарным диабетом, но и у пациентов с высоким риском (50% больных в исследовании HOT), а также среди лиц с ИБС, у больных старше 65 лет и у женщин. У больных с инсультом и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе в исследовании PROGRESS [154] было выявлено, что при снижении АД до 79 мм рт. ст. в сравнении с 83 мм рт. ст. (группа плацебо) отмечалось уменьшение сердечно-сосудистой летальности. В исследовании HOPE [155] аналогичные данные были получены для больных ИБС, хотя роль снижения АД в данном исследовании оспаривается некоторыми авторами.

Что касается систолического АД, в большинстве исследований не удалось достигнуть его уровня менее 140 мм рт. ст. [15]. Однако при анализе подгрупп больных в

исследовании HOT, который продемонстрировал преимущества снижения ДАД до 82 в сравнении с 85 мм рт. ст., САД также различалось между подгруппами и составило 142–145 и 145–148 мм рт. ст. соответственно [164].

В исследовании PROGRESS было показано, что достижение САД 132 мм рт. ст. имеет преимущества в сравнении со средними уровнем 141 мм рт. ст., а в исследовании HOPE [155] аналогичные данные были получены для цифр 140 и 142 мм рт. ст. соответственно. Наконец, если предположить, что снижение частоты инсультов в группе терапии хлорталидоном в исследовании ALLHAT обусловлено различиями в уровне САД между группой хлорталидона, доксазозина и лисиноприла [167], то можно считать, что данные этого исследования указывают на то, что уровень САД 134 мм рт. ст. более безопасен, чем 136 мм рт. ст.

У больных сахарным диабетом недавно был проведен метаанализ исследований по более или менее жесткому контролю АД [168], и было показано, что снижение сердечно-сосудистой летальности ассоциировано с более низкими цифрами АД: 144/82 мм рт. ст. в исследовании UKPDS [161], 144/81 мм рт. ст. в исследовании HOT [160, 164] и 140/77 мм рт. ст. в исследовании MICROHOPE [169]. Таким образом, для ДАД возможными и желательными уровнями являются от 77 до 82 мм рт. ст. При этом в большинстве позитивных исследований уровень САД оставался выше 140 мм рт. ст. Только в исследовании ABCD удалось достигнуть более низких цифр АД (132/78 в исследовании ABCD-HT [162] и 128/75 мм рт. ст. в ABCD-NT [156]), тогда как в обоих исследованиях преимущества лечения были не слишком впечатляющими (только снижение общей смертности в ABCD-HT [162] и частоты инсультов в ABCD-NT [156]). Наконец, в проспективном эпидемиологическом исследовании в рамках UKPDS показано, что [170] существует тесная связь между уровнем систолического АД в процессе длительного наблюдения и частотой микро и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом с неуклонным ростом числа осложнений, начиная с уровня 120 мм рт. ст.

Данные о роли снижения АД в большей или меньшей степени в отношении больных с заболеваниями почек недиабетической этиологии практически отсутствуют: в исследовании HOT не было выявлено каких-либо отличий в эффектах терапии у больных с уровнем креатинина более 115 мкмоль/л и с теми, у кого креатинин превышал 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) [40], в сравнении с более жестким контролем АД (139/82 против 143/85 мм рт. ст.). Однако ни в одном из исследований не было показано увеличения риска осложнений при более низких целевых уровнях давления.

Таким образом, на основании имеющихся данных, полученных в ходе клинических исследований, можно рекомендовать снижение как САД, так и ДАД менее 140/90 мм рт. ст. и даже до более низких цифр при хорошей переносимости у всех больных с АГ и менее 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом (см. далее). Цель, к которой следует стремиться, так же как и реально достигнутая, может существенно зависеть от исходного уровня АД, особенно САД, тогда как снижение последнего менее 140 мм рт. ст. может оказаться сложной задачей, особенно у пожилых пациентов. Целевые уровни АД не являются столь жесткими, как это было представлено в предыдущих рекомендациях [2], настоящие рекомендации являются более гибкими, оставляют врачу больше свободы и ответственности в принятии решения по конкретному пациенту.

Если для оценки эффективности терапии используется измерение АД дома или его суточное мониторирование, следует помнить о том, что значения АД, получаемые при таких методах, на 5–15 мм рт. ст. ниже для САД и 5–10 мм рт. ст. ниже для диастолического по сравнению с “офисным” АД. При этом эти различия еще больше, тогда как уровень “офисного” АД высокий и уменьшается по мере снижения АД, приближаясь к рекомендуемым целевым значениям [65].

Блок 7. Цели терапии

Основной целью лечения больных с АГ является максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели требует коррекции всех модифицируемых факторов риска, включая курение, дислипидемию, диабет, а также адекватного лечения ассоциированных клинических состояний наряду с собственно снижением АД.

На основании имеющихся данных, полученных в ходе клинических исследований, можно рекомендовать снижение как САД, так и ДАД менее 140/90 мм рт. ст. и даже до более низких цифр при хорошей переносимости у всех больных АГ и менее 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом принимая во внимание то, что снижение САД менее 140 мм рт. ст. может быть затруднено, особенно у пожилых пациентов.

Модификация образа жизни

Соответствующие меры по изменению образа жизни должны быть рекомендованы всем больным, включая пациентов с нормальным АД и тех, кто нуждается в лекарственном лечении. При этом основной целью является снижение АД и контроль других факторов риска, что должно быть рекомендовано всем пациентам: 1) отказ от курения, 2) снижение массы тела, 3) уменьшение злоупотребления алкоголем, 4) физические нагрузки, 5) уменьшение потребления поваренной соли, 6) увеличение в рационе фруктов и овощей и уменьшение насыщенных жиров и жира в целом. Обязательно следует акцентировать внимание на здоровом питании. Влияние изменения образа жизни у больных АГ на сердечно-сосудистые осложнения не доказано и использование данных мер не должно быть основанием для задержки в назначении лекарственной терапии, особенно у больных с высоким риском, а также не должно отвлекать внимание больных от приверженности к лекарственной терапии.

Отказ от курения

Отказ от курения, по-видимому, является единственной мерой изменения образа жизни, которая может предотвращать сердечно-сосудистые и другие заболевания, включая инсульт и ИБС [171]. Лица, отказавшиеся от курения до достижения среднего возраста, как правило, имеют продолжительность жизни не отличающуюся от некурящих. И хотя влияние курения на уровень АД невелико [172], а эффект отказа от курения на АД практически отсутствует [171], суммарный риск у курящих пациентов значительно выше [171]. В связи с этим курящие больные АГ должны быть мотивированы на отказ от этой привычки. Кроме этого, есть данные о том, что курение может влиять на эффективность ряда антигипертензивных препаратов, в частности β-адреноблокаторов [174, 175], а также устранять положительные эффекты лечения [164]. При необходимости могут использоваться никотинзамещающие препараты [176, 177] и ибупирон [177, 178], которые безопасны при АГ и облегчают отказ от курения.

Уменьшение потребления алкоголя

Между потреблением алкоголя, уровнем АД и распространенностью АГ в популяции существует линейная зависимость [179]. Кроме этого, злоупотребление алкоголем ассоциировано с высоким риском инсульта [180], особенно у запойных пьяниц. Прием алкоголя снижает эффективность антигипертензивной терапии, но это влияние является по крайней мере частично обратимым и уменьшается через 1–2 нед после снижения потребления алкоголя на 80% [181]. У лиц, злоупотребляющих алкоголем (более 5 порций алкоголя в день), может наблюдаться резкий подъем АД при прекращении приема алкоголя, в связи с чем у них диагноз АГ чаще выявляется в начале рабочей недели, если на выходных имело место злоупотребление. Больным с АГ следует рекомендовать сокращение потребления алкоголя до 20–30 г чистого этанола в сутки для мужчин и 10–20 г для женщин. Следует также предупредить об увеличении риска инсульта при запойном пьянстве.

Снижение массы тела и физические нагрузки

Избыточная масса тела сопровождается повышением АД [182]. Снижение массы тела способствует снижению АД и благоприятно влияет на сопутствующие факторы риска, такие как инсулинорезистентность, диабет, гиперлипидемия и гипертрофия левого желудочка. Гипотензивный эффект нормализации массы тела может быть усилен при добавлении регулярных физических нагрузок [183], уменьшении потребления алкоголя у пьющих тучных больных [184] и при снижении потребления поваренной соли [185]. Физическая тренированность является важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня АД и других факторов риска [186]. В связи с этим больным с сидячим образом жизни следует рекомендовать регулярные умеренные аэробные физические нагрузки, такие как ходьба, бег трусцой, плавание по 30–45 мин 3–4 раза в неделю [187]. Объем обследования перед назначением физических нагрузок зависит от программ упражнений, симптомов и физических данных больного, суммарного риска и сопутствующей патологии. Даже небольшие физические нагрузки могут снизить АД на 4–8 мм рт. ст. [188–190]. При этом изометрические нагрузки, такие как поднятие тяжестей, могут способствовать повышению АД и не рекомендуются. У больных с неэффективным лечением АГ и при тяжелой АГ значительные физические нагрузки могут рекомендоваться только после подбора адекватного лечения и достижения его эффективности.

Блок 8. Изменение образа жизни

Меры по изменению образа жизни должны быть рекомендованы всем больным, включая пациентов с нормальным АД и тем, кто нуждается в лекарственном лечении. При этом основной целью является снижение АД и контроль других факторов риска и сопутствующих заболеваний.

Меры по изменению образа жизни, которые признаются как эффективные в снижении АД и устранения других факторов риска, включают следующее:

- отказ от курения
- снижение массы тела
- уменьшение злоупотребления алкоголем
- физические нагрузки
- уменьшение потребления поваренной соли
- увеличение в рационе фруктов и овощей при снижении потребления жиров, прежде всего насыщенных

Уменьшение потребления соли и изменения в составе пищи

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что потребление поваренной соли играет роль в повышении АД и увеличении распространенности гипертензии [191]. Это влияние еще более усиливается в условиях диеты, бедной продуктами, содержащими калий. Данные рандомизированных клинических исследований показали, что уменьшение потребления соли до 80–100 ммоль (4,7–5,7 г) в день с изначального уровня в 180 ммоль (10,5 г) в день приводит к среднему снижению АД на 4–6 мм рт. ст. [192] и даже более при добавлении других диетических рекомендаций [193], а также усиливает антигипертензивный эффект

лекарственной терапии. Больным следует рекомендовать избегать “досаливания” пищи, сильно соленых продуктов питания, особенно консервированных, и употреблять пищу, приготовленную непосредственно из натуральных продуктов, содержащую много калия. Может быть полезным консультирование со специалистом-диетологом. Больным АГ также следует рекомендовать употреблять больше фруктов [184], рыбы [195] и уменьшить потребление насыщенных жиров и холестерина. Недавнее исследование DASH показало, что такая диета может оказать положительное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска и снизить АД [196].

Лекарственная терапия

Введение

Представленные рекомендации по лекарственной терапии основаны на анализе имеющихся доказательств в отношении выгоды назначения антигипертензивной терапии и сравнительной эффективности различных классов препаратов, полученных в ходе больших рандомизированных исследований с жесткими конечными точками (фатальными и нефатальными событиями). Такой подход является наиболее весомым из возможных доказательств. Однако известно, что клинические исследования, анализирующие число сердечно-сосудистых событий, имеют ряд ограничений. Это касается специфических критериев включения и участия в них, как правило, больных с высоким риском с целью повышения статистической значимости результатов, в связи с чем большинство больных, которые имеют низкий риск и неосложненное течение АГ, оказываются не представленными в такого рода исследованиях. Кроме этого, используемые режимы терапии нередко отличаются от применяемых в реальной клинической практике, а фиксированное наблюдение в динамике заставляет больных лучше придерживаться терапии, чем это реально возможно в обычных условиях. Вероятно, наиболее существенным ограничением является относительно небольшая продолжительность исследований (в большинстве случаев 4–5 лет), тогда как ожидаемая продолжительность жизни и необходимость лечебного вмешательства у больных среднего возраста составляет 20–30 лет [34, 197]. Эффекты длительной терапии и возможные различия при долгосрочном лечении АГ между различными классами препаратов могут быть оценены также по суррогатным (промежуточным) конечным точкам (субклиническому поражению органов-мишеней). Результаты таких исследований уступают по силе доказательств использованию “жестких” точек, таких как фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая и общая смертность, но в ряде недавних исследований показана целесообразность использования более “мягких” точек, таких как сердечная недостаточность (безусловно клинически значимый синдром, но основанный на субъективной оценке), частота госпитализаций, стенокардия, и коронарная реваскуляризация (последняя крайне зависит от локальных установок в лечении и материальных возможностей) и т.д. Несмотря на то что доказательства в пользу роли обратного развития поражений органов-мишеней в снижении частоты осложнений являются непрямыми, существует немало данных о значении таких поражений для прогнозирования фатальных и нефатальных осложнений АГ (см. ранее). В связи с этим результаты основ-

Таблица 6. Относительный риск фатальных событий и комбинации фатальных и нефатальных событий у больных, получающих активную терапию в сравнении с плацебо

События	Систолюдиастолическая АГ		Изолированная систолическая АГ	
	снижение риска, %	p	снижение риска, %	p
Смертность (все причины)	-14	<0,01	-13	0,02
Сердечно-сосудистая	-21	<0,001	-18	0,01
Несердечная	-1			
Фатальные и нефатальные				
Инсульт	-42	<0,001	-30	<0,001
ИБС	-14	<0,01	-23	<0,001

ных рандомизированных исследований с оценкой промежуточных точек также были суммированы и представлены в настоящем документе. Кроме этого, изменения на фоне лечения метаболических параметров, таких как уровень холестерина ЛПНП и ЛПВП, калия, толерантность к глюкозе, индукция или ухудшение в течении метаболического синдрома и сахарного диабета также могут оказывать влияние на частоту осложнений в отдаленном периоде и принимаются во внимание при оценке суммарного сердечно-сосудистого риска, хотя эти изменения вряд ли могут существенно повлиять на число осложнений при краткосрочном наблюдении.

Блок 9. Значение и ограничения клинических исследований с оценкой частоты сердечно-сосудистых осложнений

Преимущества

Рандомизация – простейший путь устранить произвольное смещение данных
Большое число больных обеспечивает значимость различий для оценки первичных конечных точек
Большинство конечных точек, используемых для анализа, имеют четкие определения и клиническое значение

Ограничения

- Отбор больных (чаще с высоким риском): экстраполяция на пациентов с другим риском спорна
- Большинство исследований не нацелены на вторичные точки
- Схемы лечения в исследованиях отличаются от используемых в повседневной практике
- Комплаентность к лечению в исследованиях выше, чем в реальной жизни
- Контролируемые клинические исследования длятся 4–5 лет, тогда как ожидаемая продолжительность жизни больных с АГ – 20–30 лет

Исследования по сравнению антигипертензивной терапии и плацебо с анализом смертности и заболеваемости

Большинство подобных исследований вошло в различные метаанализы либо с целью получения более обобщенных выводов, либо для анализа эффектов в отдельных подгруппах, которые не могли быть оценены в одном исследовании [198]. Результаты метаанализов исследований, проведенных в основном при систолической гипертензии [5, 199], и у пожилых больных с изолированной систолической гипертензией [200], приведены в табл. 6. При обоих вариантах гипертензии антигипертензивная терапия приводила к значительному и схожему снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. Что касается причин смерти, то в исследовании Collins и соавт. [5] было выявлено существенное снижение частоты фатального инсульта (на 45%, $p<0,001$), чего не наблюдалось в отношении фатального инфаркта (11%, недостоверно). Такие результаты могут быть объяснены возрастом включенных больных, поскольку метаанализ у пожилых лиц выявил снижение коронарной смертности на 2% ($p<0,01$) [201]. При обоих типах АГ существенно снижалась частота наступления комбинированной точки – фатальных и нефатальных инсультов, а также число всех коронарных событий. Метаанализ группы клинических исследований в области снижения АД [163] позволил сравнить лечение антагонистами кальция и ИАПФ с традиционным лечением, основанным на диуретиках и β -блокаторах, и показал, что снижение основных сердечно-сосудистых осложнений было равнозначным.

Риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно ИБС существенно различается у мужчин и женщин. В то же время из данных клинических исследований не ясно, есть ли половые различия в снижении риска на фоне лечения. Данный аспект изучался рабочей группой INDIANA, на основании анализа данных по каждому пациенту, участвующему в 7 крупных рандомизированных ис-

следованиях [202]. Всего обследовали 40 777 больных, из которых 49% был мужчинами. Статистически достоверное снижение смертности в группе мужчин было достигнуто для общей смертности (12%, $p=0,01$), фатального инсульта (43%, $p<0,001$) и коронарной смерти (17%, $p<0,01$), а также фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (22%, $p=0,001$), общего числа инсультов (34%, $p<0,001$) и коронарных событий (18%, $p<0,001$). У женщин, у которых общая частота осложнений относительно ниже, в целом наблюдали более низкие показатели преимуществ лечения. Они были достоверными для фатального инсульта (29%, $p<0,05$) и для фатальных и нефатальных коронарных событий (26%, $p=0,001$), а также всех инсультов (38%, $p<0,001$), но не было достоверным для других исходов. При этом соотношение рисков в группе больных, получавших и не получавших лечение, не отличалось в группах мужчин и женщин, несмотря на частоту неблагоприятных исходов, не было выявлено зависимости эффектов лечения от пола. Таким образом, пропорциональная степень снижения риска в группах мужчин и женщин, по-видимому, не различается.

Дополнительную информацию про этому вопросу предоставили новейшие исследования, которые не были включены в обсуждаемый выше метаанализ. Так, в исследовании SCOPE [203] были включены 4973 пожилых пациента, которые рандомизированы в две группы – плацебо и антагониста рецепторов к ангиотензину II кандасартана. Поскольку в исследовании предусматривали возможность назначения другой антигипертензивной терапии, за исключением исследуемого препарата, то в результате полученные данные явились сравнением лечения кандасартаном и группой контроля, получавшей другие антигипертензивные препараты. Снижение АД в группе кандасартана было несколько большим (на 3,2/1,6 мм рт. ст.), что сопровождалось тенденцией к снижению частоты первичной комбинированной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть) на 11% ($p=0,19$), а также уменьшением частоты наступления вторичной точки – нефатального инсульта (28%, $p=0,04$). В двух других плацебо-контролируемых исследованиях изучали эффекты лосартана [204] и ирбесартана [205, 206] у больных сахарным диабетом типа 2 и нефропатией. Результаты этих трайлов свидетельствуют о выраженном нефропротективном эффекте антагонистов рецепторов к ангиотензину II, однако они не выявили различий по частоте вторичных сердечно-сосудистых конечных точек (правда, для их оценки исследования не обладали достаточной статистической мощностью). В целом результаты этих плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение АД с использованием антагонистов рецепторов к ангиотензину II имеет преимущества, особенно в плане профилактики инсульта и замедления прогрессирования диабетической нефропатии.

Исследования, основанные на оценке смертности, сравнивающие эффекты лечения различными классами препаратов

За последние 5 лет завершилось большое количество клинических исследований, которые ставили своей задачей сравнение различных классов антигипертензивных препаратов. Чаще всего проводилось сопоставление более “старых” классов препаратов (диуретиков и β -блокаторов) с более “новыми” (антагонистами кальция, ИАПФ, антагонистами рецепторов к ангиотензину II и альфа-блокаторами), реже представители новых классов сравнивались между собой. Недавно Staessen и Wang проанализировали 9 исследований [100, 167, 207–213] по сравнительной оценке антагонистов кальция со “старыми” препаратами [214] с суммарным анализом 67 435 пациентов. Ни по одному из анализируемых параметров, включая общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, все сердечно-сосудистые осложнения, инсульты, инфаркты миокарда, сердечную недостаточность, значения p не достигли статистической силы ($0,11<p<0,95$). Соотношения рисков, выражающие возможные преимущества антагонистов кальция перед ста-

рыми препаратами, были близки к единице и незначимы для общей смертности (0,98, 95% доверительный интервал – ДИ – 0,92–1,03, $p=0,42$), сердечно-сосудистой смертности (1,03, 95% ДИ 0,95–1,11, $p=0,51$), общего числа сердечно-сосудистых событий (1,03, 95% доверительный интервал 0,99–1,08, $p=0,15$) и инфаркта миокарда (1,02, 95% ДИ 0,95–1,10, $p=0,61$). При этом антагонисты кальция обеспечивали несколько лучший протективный эффект в отношении инсульта. Для 9 исследований вместе соотношение риска инсульта составило 0,92 (95% ДИ 0,82–0,98, $p=0,02$), в том случае, если CONVINCE, крупное исследование по применению верапамила, было исключено из анализа. Параллельно отмечено несколько большая частота сердечной недостаточности в сравнении со “старыми” препаратами независимо от того, было ли исследование CONVINCE включено в общий анализ (1,33, 95% ДИ 1,22–1,44, $p<0,0001$) или нет (1,33, 95% ДИ 1,22–1,46, $p<0,0001$).

Staessen и Wang проанализировали также 5 исследований [214] по сравнению эффектов ИАПФ со “старыми” классами препаратов [167, 209, 215–217]. Соотношения рисков, выражающие возможные преимущества ИАПФ перед старыми препаратами, были близки к единице и незначимы для общей смертности (1,00, 95% ДИ 0,94–1,06, $p=0,88$), сердечно-сосудистой смертности (1,02, 95% ДИ 0,94–1,11, $p=0,62$), общего числа сердечно-сосудистых событий (1,03, 95% ДИ 0,94–1,12, $p=0,59$), инфаркта миокарда (0,97, 95% ДИ 0,90–1,04, $p=0,39$) и сердечной недостаточности (1,04, 95% ДИ 0,89–1,22, $p=0,64$). В сравнении с другими препаратами ИАПФ обеспечивали несколько меньший протективный эффект в отношении инсульта с соотношением риска 1,10 (95% ДИ 0,01–1,20, $p=0,03$). Для общей смертности, инсульта и инфаркта миокарда значения p были недостаточными в отношении теста на гетерогенность между отдельными исследованиями ($0,16<p<0,88$). Напротив, для всех сердечно-сосудистых осложнений ($p=0,006$) и сердечной недостаточности ($p=0,04$) гетерогенность была значимой благодаря присутствию исследования ALLHAT [167]. Больные, включенные в данное исследование и получавшие лизиноприл в сравнении с хлорталидоном, имели более высокий риск инсульта (1,15, 95% ДИ 1,02–1,30, $p=0,02$) и сердечной недостаточности (1,19, 95% ДИ 1,07–1,31, $p<0,001$), а также суммарный сердечно-сосудистый риск (1,10, 95% ДИ 1,05–1,16, $p<0,001$) [167]. Аналогичные данные ранее были представлены в отношении сравнения доксазозина и хлорталидона, в связи с чем данная ветвь лечения была преждевременно остановлена.

Хотя исследование ALLHAT [167] представляет собой крупное рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым дизайном, интерпретация его результатов является сложной по целому ряду причин, что может объяснить противоречие его результатов и других клинических исследований:

1. В исследовании ALLHAT 90% больных перед рандомизацией уже получали антигипертензивную терапию (как правило, диуретики), в связи с чем реально тестировалось продолжающееся лечение диуретиками в сравнении с изменением терапии на другой класс. В результате больные, получавшие диуретики и имевшие незначительные проявления сердечной недостаточности, были оставлены без этой терапии, если в ходе рандомизации они попали в группу, отличную от хлорталидона.

2. Достигнутое САД было выше в группе доксазозина на 2,0 мм рт. ст., на 1,1 мм рт. ст. в группе амлодипина и на 2,3 мм рт. ст. в группе лизиноприла (на 4 мм рт. ст. у афроамериканцев), чем в группе больных, получавших хлорталидон. Логично, что этот фактор может объяснить, почему кривые Каплан–Мейера начали расходиться сразу после рандомизации для такого показателя, как сердечная недостаточность и через 6 мес для инсульта.

3. Использование симпатолитических препаратов в качестве терапии второй линии (клонидина, атенолола и/или резерпина на усмотрение врача) привело к искусственному режиму лечения, отличному от современной клинической практики. Тогда как известно, что такая те-

рапия, как правило, не рекомендуется и, кроме того, потенцирует действие диуретиков значительно больше, чем ИАПФ и альфа-блокаторов.

4. В исследовании ALLHAT оценивали конечные точки не систематически, что могло несколько повлиять на оценку более “мягких” точек, таких как сердечная недостаточность.

Эти ограничения, безусловно, не умаляющие достоинств исследования [167], подтвердили как в самом исследовании, так и в комбинации с другими трайлами, что в лечении АГ выгода существенно зависит от степени снижения АД, подтверждая данные предварительного метаанализа группы специалистов по исследованиям в области снижения АД и рекомендации 1999 г. ВОЗ/МОАГ [2]. Этот вывод был еще раз подтвержден в недавно завершившемся исследовании INVEST (представленном на конгрессе Американской коллегии кардиологов в Чикаго, 2003), которое сравнивало эффекты терапии верапамилом, как правило, в сочетании с ИАПФ трандолаприлом, и β -блокатора в сочетании с диуретиком у больных с АГ и сопутствующей ИБС. Исследование не выявило существенных различий как по первичной точке (общая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт), так и по вторичным точкам.

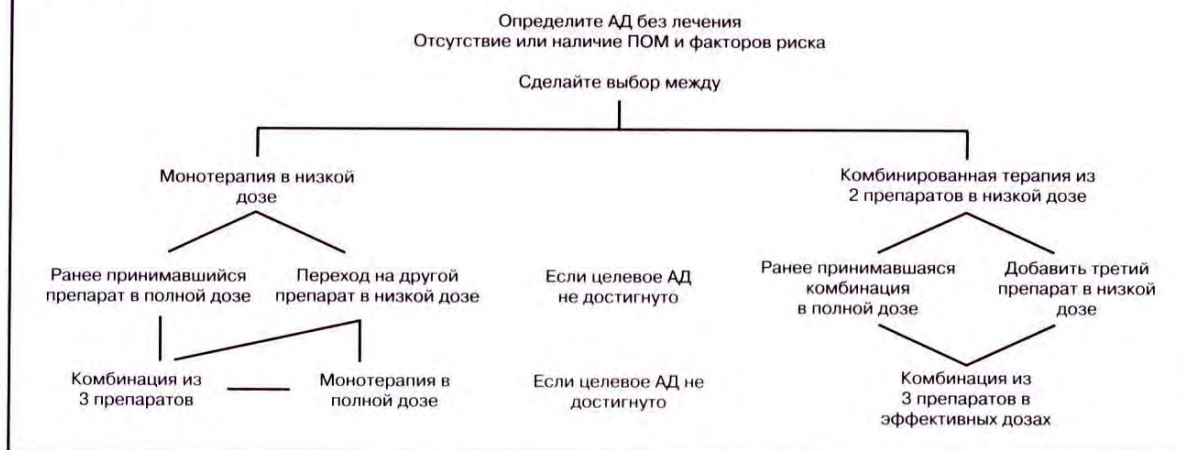
Еще два исследования, завершившиеся недавно, были посвящены эффектам нового класса препаратов – антагонистов рецепторов к ангиотензину II. В исследовании LIFE [218] при среднем сроке наблюдения 4,8 года проводили сравнение терапии лосартаном и атенололом у больных АГ с гипертрофией левого желудочка. Было обнаружено существенное снижение основных сердечно-сосудистых осложнений на 13% ($p=0,021$) в основном за счет снижения частоты инсультов (25%, $p=0,001$). При этом уровень АД в группах не различался. Исследование SCOPE [203], которое было изначально спланировано для сравнения терапии кандесартаном и плацебо у пожилых пациентов (в результате того, что 84% больных в группе плацебо находились на терапии, как правило диуретиками, β -блокаторами и антагонистами кальция), превратилось в исследование по сравнению терапии АГ без и при участии кандесартана. Через 3,7 года лечения отмечено недовольное снижение (на 11%) основных сердечно-сосудистых событий и существенное ($p=0,04$) уменьшение числа нефатальных инсультов среди больных, получавших кандесартан, правда на фоне незначительно большего снижения АД в этой группе (3,2/1,6 мм рт. ст.)

Рандомизированные исследования с оценкой промежуточных точек

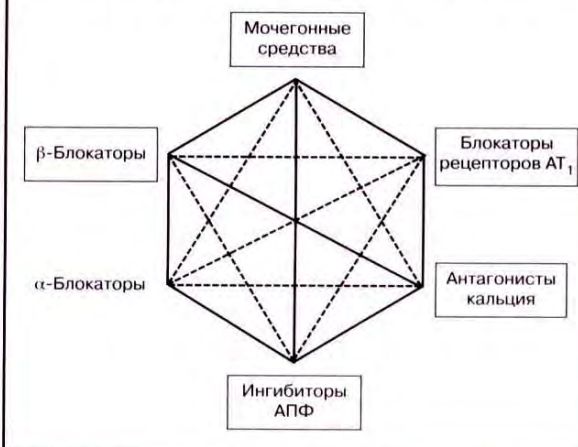
Гипертрофия левого желудочка. Немало исследований было предпринято для оценки влияния различных антигипертензивных препаратов на гипертрофию левого желудочка при АГ, в большинстве изучавшие динамику массы миокарда по данным эхокардиографии, но лишь немногие из них следовали необходимым критериям для получения надежной информации. Следовательно, их метаанализ не может предоставить бесспорных доказательств [219, 220]. Исследования по оценке гипертрофии левого желудочка не могут быть плацебо-контролируемым и должны сравнивать группы активного лечения между собой; необходимо включение большого числа испытуемых для обеспечения выявления незначительных отличий между группами; должны быть предприняты специальные меры предосторожности, чтобы предотвратить субъективизм в оценке (если анализ не является слепым). Лишь очень немногие исследования соответствовали этим жестким критериям, но и они до сих пор не дали безоговорочного ответа: исследование LIFE показало преимущество диуретика индапамида над эналаприлом через 12, но не 6 мес терапии, исследования ELVERA и PRESERVE [223], а также FOAM [224] продемонстрировали одинаковую степень регресса массы миокарда при терапии ИАПФ (лизиноприл, эналаприл и фосиноприл соответственно) и антагонистами кальция (амлодипин, нифедипин и амлодипин соответственно). В исследовании CATCH [225] антагонист рецепторов к ангиотензину II кандесартан и

Рис. 2. Выбор между монотерапией или комбинированной терапией.

АД – артериальное давление; ПОМ – поражение органов-мишеней.

**Рис. 3. Возможные комбинации различных классов антигипертензивных препаратов.**

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. В рамку обведены классы антигипертензивных препаратов с доказанной в контролируемых исследованиях эффективностью при лечении АГ.



ИАПФ эналаприл были одинаково эффективны, а в исследовании ELSA [226] одинаковая степень регресса гипертрофии была показана для лацидипина и ателолола как через 1, так и через 4 года лечения. В ряде исследований по сравнению антагонистов рецепторов к ангиотензину II и β-блокаторов были показаны преимущества антагонистов рецепторов к ангиотензину II [227–229]. Благоприятный эффект уменьшения гипертрофии был подтвержден улучшением при этом систолической функции левого желудочка [230]. Наиболее значимым в этом аспекте является исследование LIFE [218], которое в согласии с результатами Фрамингемского исследования [231] и HOPE [232] показало, что более существенное уменьшение гипертрофии миокарда при ЭКГ на фоне терапии лосартаном сопровождается благоприятным прогнозом. Аналогичные данные были получены в подисследовании LIFE, в котором гипертрофии левого желудочка оценивали эхокардиографическим методом [233], подтверждая серию более мелких исследований [234, 235]. Интересно, что в недавнем исследовании, сравнивающем лосартан и ателолол (REGAAL) [229], несмотря на отсутствие статистически значимых различий в степени уменьшения гипертрофии левого желудочка, в группе лосартана наблюдали уменьшение концентрации натрийуретического пептида, в группе ателолола – увеличение, что может свидетельствовать о противоположном действии на жесткость левого желудочка. Исследования будущего будут сконцентрированы

на анализе эффектов лечения в отношении содержания коллагена в стенке желудочков или оценки фиброза, а не только изменения массы миокарда.

Стенка артерий и атеросклероз. В целом ряде рандомизированных исследований изучали влияние длительной антигипертензивной терапии на состояние сонных артерий и толщину комплекса интима-медиа. В отношении этой конечной точки имеется единое заключение о преимуществах терапии антагонистами кальция. В плацебо-контролируемых исследованиях было показано преимущество амлодипина [236], три исследования показали преимущества антагонистов кальция над диуретиками (исрадин [207], верапамил [98], нефидипин [237]), и одно исследование – преимущество перед β-блокаторами (лацидипин против ателолола [100]). Последнее исследование ELSA [100] продемонстрировало способность лацидипина не только замедлять прогрессирование утолщения комплекса интима-медиа в зоне бифуркации общей сонной артерии, но и к регрессу атеросклеротических бляшек. До недавнего времени данные об эффектах ИАПФ были противоречивыми: в одном из плацебо-контролируемых исследований [238] не было выявлено влияния рамиприла на толщину комплекса интима-медиа, тогда как в другом [239] было показано существенное уменьшение прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа как в зоне бифуркации, так и в общей и внутренней сонных артериях. Позднее исследование RHYLLIS разрешило противоречия и продемонстрировало, что ИАПФ фосиноприл может предотвращать прогрессирование утолщения комплекса интима-медиа, наблюдаемое на фоне лечения гидрохлортиазидом. Однако этот эффект был ограничен зоной бифуркации и не наблюдался в отношении общей сонной артерии [240].

Функция почек. Наиболее убедительные результаты касаются почечной функции у больных сахарным диабетом. Эта проблема недавно подробно освещалась в литературе [158]. Коротко, анализ исследований по более или менее жесткому снижению АД или при оценке эффектов активного лечения в сравнении с плацебо показал, что у больных диабетом с нефропатией прогрессирование почечной дисфункции замедлялось при назначении антагонистов рецепторов к ангиотензину II (лосартана [204] или ирбесартана [205]) в сравнении с плацебо при различиях в уровне АД 3–4 мм рт. ст.). Существенный эффект более жесткого контроля АД был выявлен в отношении экскреции белка с мочой, что справедливо как для протеинурии, так и для микроальбуминурии. В соответствии с недавно опубликованным анализом 6 исследований [168], проведенных у больных диабетом для сравнения эффектов препаратов различных групп, четыре из них (одно по сравнению ИАПФ и β-блокатора [215], одно – антагониста кальция и диуретика [212] и два по сравнению ИАПФ и антагонистов

кальция [145, 241] не показали различий в ренопротективном эффекте препаратов, тогда как еще в одном исследовании антагонист рецепторов к ангиотензину II ирбесартан оказался более эффективным в сравнении с амлодипином в замедлении прогрессирования почечной недостаточности [205], а другое продемонстрировало, что лосартан более существенно уменьшает протеинурию, чем ателнол [242]. В исследовании ALLHAT, которое включало 36% больных сахарным диабетом, не было выявлено различий в прогрессировании почечной дисфункции в изучаемых больших группах хлорталидона, амлодипина и лисиноприла (при этом данные о протеинурии и микроальбуминурии недоступны), что возможно было отражением хорошего контроля АД во всех группах лечения (134–136/75 мм рт. ст.) [167].

Что касается больных с патологией почек недиабетической этиологии, то недавно был проведен метаанализ 11 исследований различной антигипертензивной терапии с включением или отсутствием ИАПФ [243], который показал, что достижение уровня АД менее 139/85 мм рт. ст. более выгодно, чем 144/87 мм рт. ст. При этом, по мнению авторов, так и осталось неясным, может ли эффект быть приписан назначению ИАПФ [243] или он связан только с достигнутым уровнем АД. Недавно завершившееся исследование AASK [244] не обнаружило у афроамериканцев дальнейшего снижения степени прогрессирования почечной дисфункции при снижении АД до 128/78 мм рт. ст. в сравнении со 141/85 мм рт. ст., при этом ИАПФ были несколько более эффективны, чем β -блокаторы [245] в замедлении падения СКФ. В связи с этим складывается впечатление, что при патологии почек, не связанной с сахарным диабетом, назначение ИАПФ является более важным в лечении, чем степень снижения АД, тогда как у больных сахарным диабетом достижение более низких целевых значений не менее принципиально, чем блокада ренин-ангиотензиновой системы. Тем не менее, представляется целесообразным интенсивно снижать АД и у больных без сахарного диабета с нарушенной функцией почек.

Новые случаи сахарного диабета. Исследования, которые ставили своей задачей регистрацию новых случаев развития сахарного диабета, показали, что ИАПФ имеют преимущества в сравнении с плацебо [155], антагонисты кальция предпочтительнее диуретиков [212], ИАПФ более эффективны чем диуретики и β -блокаторы [216], антагонисты рецепторов к ангиотензину II имеют преимущества перед β -блокаторами [218, 246] и стандартной терапией [203]. Еще раз более низкая частота развития сахарного диабета при применении амлодипина и лисиноприла в сравнении с хлорталидоном была показана в исследовании ALLHAT [167].

Стратегия лечения

Принципы лекарственной терапии: монотерапия против комбинированной терапии. У большинства, если не у всех больных АГ, лечение проводится ступенчато с постепенным достижением целевого АД в течение нескольких недель. Вероятно, что для достижения таких целевых значений АД большинству больных потребуются назначение комбинированной терапии с использованием более чем одного препарата. Доля больных, которые потребуют комбинированной терапии, зависит от исходного уровня АД. Монотерапия вероятнее всего будет чаще эффективна у больных с 1-й степенью АГ. Так, в исследовании ALLHAT, в которое включены больные с 1–2-й степенью АГ, из находившихся на монотерапии около 60% больных остались на монотерапии [167]. При этом в исследовании HOT, включавшем больных 2–3-й степени АГ, больные оставались лишь в 25–50% случаев в соответствии с целевыми уровнями ДАД [160]. В исследованиях больных сахарным диабетом подавляющее большинство пациентов получали как минимум 2 препарата, а в двух недавних исследованиях [204, 205] по диабетической нефропатии для достижения целевого уровня АД потребовалось в среднем 2,5–3 препарата в дополнение к антагонистам рецепторов к ангиотензину II.

В соответствии с исходным уровнем АД и наличием или отсутствием осложнений целесообразно начинать терапию либо с низкой дозы одного препарата, либо с низкодозовой комбинации (рис. 2). Начало лечения с комбинированной терапии было апробировано в исследовании VA на заре становления эры клинических исследований в области антигипертензивной терапии [247, 248] и подтверждено недавно в исследовании PROGRESS [154]. Если монотерапия в низкой дозе недостаточно эффективна, то следующим шагом может быть увеличение дозы (с большей вероятностью появления побочных эффектов), переход на низкодозовую терапию другим препаратом или комбинированная терапия. Если лечение начато с низкодозовой комбинации, то может быть использована более высокодозовая комбинация или добавление третьего препарата.

Преимуществом подхода с использованием монотерапии на начальном этапе с последующей сменой класса препарата в случае плохой переносимости первого является возможность подбора препарата, индивидуально подходящего каждому больному (как в отношении эффективности, так и переносимости), но до тех пор пока фармакогеномика не обеспечит помощи в данном вопросе, такая процедура является трудоемкой и часто разочаровывающей как больного, так и лечащего врача, что может привести к плохой приверженности к лечению в будущем.

Очевидным недостатком начала лечения сразу с двух препаратов даже в низких дозах является потенциальное назначение больному «ненужного» средства, но преимущества более многочисленны: 1) использование двух препаратов с разными механизмами действия более вероятно позволит контролировать АГ и ее осложнения, 2) при использовании комбинаций и первый, и второй препараты могут быть назначены в низкой дозе, и с меньшей вероятностью проявят побочные эффекты, 3) в Европе, как и в других частях света, доступны фиксированные лекарственные комбинации, позволяющие назначать два препарата в одной таблетке, что улучшает приверженность к лечению.

Следующие лекарственные комбинации считаются эффективными и хорошо переносимыми (рис. 3):

- Диуретики и β -блокаторы
- Диуретики и ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II
- Антагонисты кальция (дигидропиридиновые) и β -блокаторы
- Антагонисты кальция и ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II
- Антагонисты кальция и диуретики
- α -Блокаторы и β -блокаторы
- Могут использоваться по необходимости другие комбинации (например, с препаратами центрального действия), включая α_2 -агонисты и модуляторы имидазолиновых I_2 -рецепторов, а также во многих случаях трех- и более компонентная терапия.

Рекомендуется использование длительно действующих препаратов, обеспечивающих эффект в течение 24 ч и требующих однократного приема в сутки. Преимущества такой терапии заключаются в улучшении приверженности к лечению, уменьшении вариабельности

Блок 10

Монотерапия против комбинированной терапии

- У большинства, если не у всех, больных с артериальной гипертензией лечение должно назначаться ступенчато и достижение целевого давления достигаться прогрессивно в течение нескольких недель
- Для достижения целевых значений АД большая доля больных требует назначения комбинированной терапии
- Ориентируясь на исходный уровень АД и наличие осложнений или их отсутствие, имеет смысл начинать лечение с одного препарата или с низкодозовой комбинации двух препаратов
- И у того и у другого подхода имеются определенные преимущества и недостатки

АД, что, возможно, обеспечивает лучшую органопroteкцию и снижение числа сердечно-сосудистых осложнений [249, 250].

Особое внимание следует обращать на побочные эффекты лечения, даже незначительные, поскольку они могут существенно ухудшать приверженность к лечению. Всегда следует активно выявлять у больного побочные эффекты и в соответствии с этим изменять дозы препаратов и характер терапии. Ряд побочных эффектов имеет одинаковую частоту для всех представителей определенного класса (например, кашель при терапии ИАПФ), тогда как в отношении других среди представителей одного класса могут быть препараты, для которых они менее характерны (например, среди β -блокаторов слабость и феномен Рейно менее характерны для вазодилататорных препаратов, в группе антагонистов кальция запоры не характерны при приеме дигидропиридинов, а тахикардия – при приеме верапамила и дилтиазема).

Выбор лекарственного препарата. Огромное количество рандомизированных клинических исследований, как плацебо-контролируемых, так и посвященных сравнению антигипертензивных препаратов между собой (см. ранее), убедительно подтвердили положение, приводимое в опубликованных рекомендациях европейских обществ [3, 4] и ВОЗ/МОАГ [2] о том, что основная выгода в лечении АГ связана с собственно снижением АД и практически не зависит от используемого препарата.

Однако есть также доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении некоторых особых групп больных. Например, антагонисты рецепторов к ангиотензину II более эффективны в предотвращении инсульта в сравнении с β -блокаторами [218] и стандартной терапией [203], особенно у больных с гипертрофией левого желудочка [219], а также у пожилых [203]. При этом тиазидовые диуретики как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами могут оказаться более эффективны в отношении профилактики сердечной недостаточности [212, 167]. ИАПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II способны замедлить прогрессирование диабетической нефропатии и нефропатии другой этиологии [204–206, 243–245], антагонисты рецепторов к ангиотензину II представляют более эффективными, чем β -блокаторы в уменьшении гипертрофии левого желудочка [218, 227–229], тогда как антагонисты кальция имеют преимущества перед диуретиками [98, 207, 237] или β -блокаторами [100] в способности замедлить проявления атеросклероза сонных артерий, а ИАПФ в этом отношении более эффективны, чем диуретики [240]. Наконец, препараты различных классов отличаются по побочным эффектам, особенно у индивидуального больного, в связи с чем предпочтение пациента является основой хорошей приверженности к лечению и его успеха.

Таким образом, можно заключить, что все основные классы антигипертензивных препаратов (диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II) подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии. При этом, хотя лишь в одном исследовании сравнивали эффективность альфа-блокаторов (ветвь доксазозина в исследовании ALLHAT) и это исследование подверглось серьезной критике, все-таки в отношении данной группы препаратов имеются менее надежные доказательства безопасности применения в качестве терапии первого ряда, но эти препараты, безусловно, также могут использоваться, прежде всего, в комбинированной терапии. Препараты центрального действия, агонисты альфа₂-адренорецепторов и модуляторы имидазолиновых рецепторов также могут быть полезны в комбинированной терапии. В целом внимание, уделяемое препаратам первого выбора, представляется несколько избыточным, поскольку для достижения целевых значений АД, особенно у больных с высокими начальными цифрами АД, поражением органов-мишеней и с ассоциированными состояниями, как правило, требуется комбинация двух препа-

Блок 11. Выбор антигипертензивного препарата

- Основная выгода в лечении АГ связана с собственно снижением АД
- Есть также доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении некоторых особых групп больных и могут различаться в некоторых эффектах
- Препараты различных классов различаются по побочным эффектам, особенно у индивидуального больного
- Все основные классы антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II – подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии
- Важность определения препаратов первой линии терапии несколько уменьшается за счет необходимости использования комбинации двух препаратов и более для достижения целевых значения АД
- Внутри всего арсенала лекарственных препаратов на выбор конкретного лечения могут оказывать влияние многие факторы:
 - предшествующий опыт пациента в отношении конкретных лекарственных средств
 - стоимость препаратов
 - профиль факторов сердечно-сосудистого риска, наличие поражений органов-мишеней или клинически значимых болезней сердца и сосудов, почек или сахарного диабета
 - предпочтение больного

ратов и более.

Внутри арсенала лекарственных препаратов на выбор конкретного лечения могут оказывать влияние многие факторы:

1. Предшествующий опыт пациента, позитивный или негативный, в отношении конкретных лекарственных средств.
2. Стоимость препаратов как для больного, так и для системы обеспечения, хотя соображения стоимости не должны идти в разрез с эффективностью и переносимостью лечения.
3. Индивидуальный профиль факторов сердечно-сосудистого риска.
4. Наличие поражений органов-мишеней, клинически значимых болезней сердца и сосудов, почек или сахарного диабета.
5. Наличие других заболеваний, которые могут либо способствовать, либо ограничивать назначение той или иной группы препаратов.
6. Возможные взаимодействия с препаратами, используемыми по другим показаниям.

При назначении лечения врачу следует учитывать все эти факторы, так же как и предпочтения пациента. Показания и противопоказания к каждому классу препаратов приведены в табл. 7, а предпочтительные подходы к лечению в отдельных группах пациентов обсуждаются в следующем разделе.

Терапевтические подходы в особых популяциях

Пожилые больные

Практически не осталось сомнений в том, что антигипертензивная терапия у пожилых выгодна с точки зрения уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от наличия систолической или изолированной систолической гипертензии [199, 200]. В то время как большинство исследований включают больных старше 60 лет, недавно вы-

Блок 12. Антигипертензивная терапия у пожилых

- Не вызывает сомнений то, что антигипертензивная терапия у пожилых выгодна с точки зрения уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности независимо от наличия систолической или изолированной систолической гипертензии.
- Начало антигипертензивной терапии у пожилых проводится в соответствии с общими рекомендациями, но лечение назначается постепенно, особенно у лиц старческого возраста
- Следует выполнять измерение АД в положении стоя для того, чтобы избежать назначения терапии больным со значимой постуральной гипотензией и контролировать появление ортостатической гипотензии в процессе лечения
- У большинства больных следует ожидать других факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний, что будет определять выбор препарата
- У большинства пациентов потребуется проведение двухкомпонентной и более терапии, особенно в связи с трудностью достижения целевых значений для САД менее 140 мм рт. ст.
- В недавнем метаанализе было показано, что проведение антигипертензивной терапии у лиц старше 80 лет сопровождается уменьшением фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, но не смертности

полненный метаанализ привел к выводу о том, что фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события существенно уменьшаются при проведении антигипертензивной терапии у лиц старше 80 лет, чего не наблюдается в отношении общей смертности [251]. Наиболее крупные контролируемые исследования по изучению эффектов лечения в сравнении с плацебо (отсутствием терапии) у пожилых лиц с систолической гипертензией основывались на лечении диуретиками или β -блокаторами [201]. В исследованиях по изолированной систолической гипертензии препаратами первого ряда были диуретики [14] или дигидропиридиновые антагонисты кальция [15]. Последняя группа препаратов использовалась и в двух менее ортодоксальных исследованиях, проведенных в Китае, одно из которых изучало систолическую гипертензию АГ [352], а другое – изолированную систолическую гипертензию [252]. Во всех перечисленных исследованиях активное лечение имело преимущество в сравнении с его отсутствием. Другие классы лекарственных препаратов изучались только в контексте сравнения эффектов “новых” препаратов со “старыми”. Исследование STOP-2 [209] выявило, что частота сердечно-сосудистых осложнений у пожилых сравнима при терапии антагонистами кальция, ИАПФ и при традиционной терапии диуретиками и/или β -блокаторами. Аналогично, исследование ALLHAT продемонстрировало, что амлодипин, лизиноприл и хлорталидон одинаково эффективно уменьшали частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц старше 65 лет [167].

Исследование LIFE [218] показало, что у больных АГ в возрасте 55–80 лет с признаками гипертрофии левого желудочка, лосартан, антагонист рецепторов к ангиотензину II, более эффективен в плане уменьшения сердечно-сосудистых осложнений, особенно инсульта, в сравнении с β -блокатором atenололом, что также справедливо и для изолированной систолической АГ [254]. Исследование SCOPE [203] показало, что уменьшение

нефатального инсульта у больных ИБС в возрасте 70 лет и старше было более значимым в группе пациентов, получающих кандесартан. Таким образом, по крайней мере один из представителей каждого класса препаратов (диуретиков, ИАПФ, антагонистов кальция, β -блокаторов и антагонистов рецепторов к ангиотензину II) имеет доказанные позитивные эффекты в лечении пожилых пациентов.

Начало антигипертензивной терапии у пожилых проводится в соответствии с общими рекомендациями. У большинства больных следует ожидать наличия других факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний, что будет определять выбор препарата. Более того, у большинства пациентов потребуется проведение двухкомпонентной и более терапии, особенно в связи с трудностью достижения целевых значений для САД менее 140 мм рт. ст. [165, 255]. Оптимальный уровень ДАД менее понятен. При анализе данных после выписки из стационара, группа исследователей SHER оценивала роль имеющегося на фоне терапии ДАД у больных с изолированной систолической АГ [256]. Они пришли к заключению, что достижение уровня АД менее 70 мм рт. ст. и особенно менее 60 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска и имеет плохой прогноз. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, которые прояснили бы вопрос, насколько значимо может быть снижен уровень ДАД у пациентов с изолированной систолической АД и трудностью нормализации САД.

Сахарный диабет

У больных сахарным диабетом частота АГ выше, чем в популяции [257]. Основными формами нарушений углеводного обмена являются сахарный диабет типа 1 (связанный с разрушением β -клеток и развитием абсолютного дефицита инсулина) и тип 2 (варьирующий от преобладания инсулинорезистентности с относительным дефицитом инсулина до преимущественного секреторного дефекта β -клеток с инсулинорезистентностью) [258]. Наиболее распространенным вариантом является тип 2, который встречается в 10–20 раз чаще, чем тип 1 [259]. У больных АГ нередко отмечается состояние, называемое “метаболическим синдромом”, ассоциированное с инсулинорезистентностью (с сопутствующей гиперинсулинемией), центральным ожирением и характеризующееся дислипидемией (повышением уровня триглицеридов и снижением ЛПВП [37, 260]. Такие больные предрасположены к развитию сахарного диабета [261].

При сахарном диабете типа 1 АГ, как правило, отражает развитие нефропатии, тогда как большая часть больных АГ имеет нормальную альбуминурию при установлении диагноза диабета типа 2 [263]. Распространенность АГ (АД более 140/90 мм рт. ст.) у больных сахарным диабетом 2 типа чрезвычайно велика и составляет 71% при нормальном альбуминурии, при этом при наличии микроальбуминурии она возрастает до 90% [264]. Сочетание АГ и сахарного диабета (как 1-го, так и 2-го типа) увеличивает риск макрососудистых осложнений, включая инсульт, ИБС, сердечную недостаточность и поражение периферических артерий, и ответственно за резкое повышение сердечно-сосудистой смертности [262, 265]. Наличие микроальбуминурии является не только ранним маркером поражения почек, но и индикатором высокого сердечно-сосудистого риска [266, 267]. Кроме этого, существуют данные о том, что АГ ускоряет развитие диабетической ретинопатии [268]. Уровень достигнутого АД в процессе лечения существенно влияет на прогноз больного сахарным диабетом. У больных с нефропатией скорость прогрессирования поражения почек находится в прямой зависимости от уровня АД вплоть до уровня 130 мм рт. ст. для САД и 70 мм рт. ст. для ДАД [269, 270]. Агрессивное лечение артериальной гипертензии обеспечивает профилактику сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Как указывалось, первичной целью лечения больного сахарным диабетом является достижение целевого уровня АД 130/80 мм

Таблица 7. Показания и противопоказания для основных классов антигипертензивных препаратов

Класс	Состояния, требующие применения	Противопоказания	
		абсолютные	возможные
Диуретики (тиазидовые)	Хроническая сердечная недостаточность Пожилые пациенты Изолированная систолическая гипертензия Больных африканского происхождения	Подагра	Беременность
Диуретики (петлевые)	Почечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность		
Диуретики (антагонисты альдостерона) гиперкалиемия	Хроническая сердечная недостаточность После ИМ	Почечная недостаточность	
Бета-блокаторы	Стенокардия После ИМ Хроническая сердечная недостаточность (постепенное повышение дозы) Беременность тахикардии	Бронхиальная астма Хроническая обструктивная болезнь легких AV-блокада 2–3-й степени Нарушение толерантности к глюкозе	Болезни периферического артерий Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Пожилые пациенты Изолированная систолическая АГ Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Болезни периферического артерий Беременность		Тахикардии Застойная сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Суправентрикулярные тахикардии	AV-блокада 2–3-й степени Застойная сердечная недостаточность	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)	Хроническая сердечная недостаточность Левожелудочковая дисфункция После ИМ Нефропатия вне сахарного диабета Нефропатия при сахарном диабете 1 типа Протеинурия	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (блокаторы AT1P)	Нефропатия при сахарном диабете 2 типа Диабетическая микроальбуминурия Протеинурия Гипертрофия левого желудочка Кашель при ИАПФ	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-блокаторы	Гиперплазия предстательной железы Гиперлипидемия	Ортостатическая гипотензия	Застойная сердечная недостаточность

рт. ст. всегда, когда это возможно, а оптимальным является максимально низкий переносимый уровень АД.

Прибавка массы тела является негативным фактором, способствующим прогрессированию диабета типа 2 [271]. В связи с этим избежание избыточной массы тела должно достигаться всеми перечисленными мерами, особенно за счет ограничения калорий и потребления натрия, так как существует тесная связь между ожирением, АГ, чувствительностью к поваренной соли и инсулинорезистентностью [272].

В отношении больных с сахарным диабетом типа 1 крупных исследований по изучению эффектов снижения АД на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость не приводилось. Однако есть убедительные доказательства того, что терапия диуретиками и β -блокаторами приводит к замедлению прогрессирования нефропатии у данной категории больных [273]. При наличии альбуминурии наибольший протективный эффект в отношении больных сахарным диабетом типа 1 диабета получен для ИАПФ [274]. При этом остается неизвестным, эквивалентны ли в этом отношении препараты группы антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

При сахарном диабете типа 2 влияние антигипертензивной терапии различными классами препаратов на сердечно-сосудистые осложнения изучалось в целом ряде исследований, обзор результатов которых был недавно опубликован [168]. Данные в пользу приоритета того или иного класса препаратов по-прежнему недостаточны и противоречивы. К сожалению, большинство сравнительных исследований были относительно небольшими или проводились в рамках подисследования крупных трайлов, каждое из которых не имело доста-

точной мощности для выявления относительно небольших различий между группами. Преимущества ИАПФ в отношении предотвращения всех основных сердечно-сосудистых осложнений ограничены данными двух исследований, одно из которых сравнивало такую терапию с диуретиками/ β -блокаторами [216], а другое – с антагонистами кальция [162], либо было показано для раздельно анализируемых событий, для которых значимость различий была еще меньше. В исследовании ALLHAT также не удалось выявить существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий, среди больных с диабетом 2 типа, включенных в исследование и рандомизированных в группу диуретика, антагониста кальция и ИАПФ [167]. В недавно опубликованном исследовании было показано снижение сердечно-сосудистой и общей смертности и частоты осложнений у больных сахарным диабетом, получающих лосартан, в сравнении с ателололом [242]. Если принимать во внимание и конечные точки, связанные с почечной патологией (см. ранее), то преимущества антагонистов рецепторов к ангиотензину II становятся еще более значимыми. Исследование IDNT показало, что ирбесартан в сравнении с амлодипином более эффективен в предотвращении прогрессирования почечной дисфункции и хронической почечной недостаточности, тогда как в исследовании LIFE было документировано снижение частоты появления протеинурии при лечении лосартаном в сравнении с ателололом [242].

Таким образом, мнение экспертов заключается в необходимости снижения АД у больных сахарным диабетом при возможности до уровня 130/80 мм рт. ст. Представляется целесообразным рекомендовать использова-

Таблица 8. Основные лабораторные исследования, рекомендуемые при наблюдении за гипертензией беременных

Гемоглобин и гематокрит	Обнаружение сгущения крови свидетельствует в пользу гестационной гипертензии с или без протеинурии. Это отражает тяжесть АГ. В очень тяжелых случаях могут быть низкие значения вследствие гемолиза
Тромбоциты	Уровень ниже 100 тысяч 10^9 может свидетельствовать о вовлечении микроциркуляции. Уровень коррелирует с тяжестью АГ и свидетельствует о восстановлении в послеродовый период, особенно у женщин с синдромом HELLP
АЛТ, АСТ	Повышение уровня говорит о вовлечении печени. Рост показателей свидетельствует об утяжелении состояния
ЛДГ	Повышение уровня связано с гемолизом и поражением печени. Может отражать тяжесть состояния и предсказывать выздоровление в послеродовом периоде, особенно у женщин с синдромом HELLP
Суточная протеинурия	Стандарт количественной оценки протеинурии. При повышении более 2 г в сутки необходимо пристальное наблюдение. При уровне более 3 г в сутки показано родоразрешение
Анализ мочи	Анализ по полоске часто дают ложноположительные и ложноотрицательные результаты. При положительном тесте на полоске необходимо подтверждение протеинурии при СГБ. Отрицательный результат по полоске не исключает протеинурии, особенно при уровне ДАД более 90 мм рт. ст.
Мочевая кислота	Повышенный уровень помогает при дифференциальном диагнозе гестационной гипертензии и может отражать тяжесть состояния
Креатинин сыворотки	Уровень при беременности снижается. Повышение уровня означает повышение тяжести гипертензии, может потребоваться определение клиренса за 24 ч

ние всех эффективных антигипертензивных и хорошо переносимых препаратов, как правило, в режиме комбинированной терапии. Существуют данные, свидетельствующие о том, что ренопротекция лучше достигается при включении в терапию антагонистов рецепторов к ангиотензину II, а также в пользу того, что у больных с высоким нормальным АД, у которых весьма вероятен достаточный эффект от монотерапии, препаратом выбора может служить антагонист рецепторов к ангиотензину II. Наконец, обнаружение микроальбуминурии у

больных как 1-м, так и 2-м типом сахарного диабета является показанием для начала терапии, преимущественно препаратами, блокирующими эффекты ренин-ангиотензиновой системы, независимо от уровня АД.

Сопутствующая патология церебральных сосудов

Данные о необходимости проведения антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, были противоречивы и не позволяли сформулировать конкретные рекомендации до недавнего времени, когда были опубликованы результаты исследований, показывающие несомненные преимущества снижения АД у таких пациентов, даже если оно находится в пределах нормальных значений. Рандомизированное исследование PATS [275] продемонстрировало на 5665 больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку без существенной потери трудоспособности, что снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне применения диуретика (индапамида) снижает частоту инсульта на 29% ($p < 0,001$) при выгоде лечения, равняющейся 29 случаев на каждую тысячу пролеченных больных за 3 года. Результат был сравним для больных АГ и лиц с нормальным АД. Исследование профилактики повторного инсульта при применении периндоприла (PROGRESS) [154] также проводилось для оценки эффекта снижения АД у больных с повышенным и нормальным уровнем АД, перенесших инсульт или транзиторную атаку, и стабильным состоянием. Активное лечение, которое представляло собой гибкий режим терапии ИАПФ с возможным добавлением индапамида на усмотрение врача, снизило частоту инсультов на 28% ($p < 0,0001$) и частоту сердечно-сосудистых событий на 26% ($p < 0,0001$). При этом степень снижения риска инсульта и сердечно-сосудистых осложнений была сопоставима в группах больных с нормой и гипертензией (все $p < 0,001$).

Следует ли снижать АД и до какого уровня при остром инсульте — до сих пор остается спорной проблемой, которая имеет больше вопросов, хотя клинические исследования, посвященные этой проблеме, уже проводятся. Позиция специалистов из международного общества по борьбе с АГ (ISH) по этому вопросу была недавно опубликована [276].

Сопутствующая ИБС и сердечная недостаточность

Уровень АД оказывает большое влияние на риск вторичных коронарных событий у больных ИБС [277], кроме этого, АГ, как правило, предшествует или продолжает сопутствовать сердечной недостаточности [278]. Однако лишь немногие исследования изучали роль снижения АД в лечении больных ИБС и сердечной недостаточностью. В исследовании HOT было обнаружено, что частота инсультов у больных с предшествовавшей ИБС ниже при максимально низком целевом АД и никаких признаков U-образной кривой выявлено не было [160,

Блок 13. Антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом

- Немедикаментозные методы лечения должны быть рекомендованы всем больным сахарным диабетом типа 2, независимо от имеющегося уровня АД (в особенности снижение массы тела и уменьшение потребления соли). Эти меры могут привести к нормализации АД при его высоких нормальных значениях или АГ 1-й степени, а также способствовать улучшению контроля АД при помощи антигипертензивной терапии
- Целевым уровнем АД при проведении немедикаментозной и медикаментозной терапии является 130/80 мм рт. ст.
- Для достижения этой цели чаще требуется комбинированная терапия
- Рекомендуется использовать все эффективные и хорошо переносимые препараты, как правило, в комбинации
- Существуют доказательства того, что включение в комбинированную терапию ИАПФ при сахарном диабете типа 1 и антагонистов рецепторов к ангиотензину II при сахарном диабете типа 2 обладает ренопротективными свойствами
- При сахарном диабете типа 2 у лиц с высоким нормальным АД, у которых вероятно достижение целевых уровней АД, при монотерапии препаратами первого выбора являются блокаторы эффектов ренин-ангиотензиновой системы
- Обнаружение микроальбуминурии при сахарном диабете типа 1 и 2 является показанием к назначению терапии, в особенности препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему, независимо от уровня АД

Блок 14. Антигипертензивная терапия у больных с нарушенной функцией почек

- До появления антигипертензивной терапии поражение почек было частым осложнением АГ
- Ренопротекция при сахарном диабете требует двух основных мероприятий:
 - жесткого контроля АД (менее 130/80 мм рт. ст. и даже более при протеинурии более 1 г/день)
 - по возможности, уменьшения протеинурии до значений, приближающихся к нормальным
- Для уменьшения протеинурии требуется назначение ИАПФ или антагониста рецептора к ангиотензину II
- Для достижения целевых значений АД, как правило, необходима комбинированная терапия с добавлением диуретика и антагониста кальция
- Для профилактики и замедления нефросклероза у больных без сахарного диабета блокада ренин-ангиотензиновой системы представляется даже более важной, чем достижение низких значений АД, что доказано только для афроамериканской популяции и требует соответствующих исследований в других этнических группах. Представляется целесообразным интенсивное снижение АД во всех группах больных АГ с нарушенной функцией почек
- Комплексная терапия (антигипертензивная, статины, дезагреганты и т.д.), как правило, показана больным с поражением почек

164]. Закончившееся недавно исследование INVEST показало, что лечение больных ИБС верапамилом (в сочетании с ИАПФ) в сравнении с β-блокаторами (в сочетании с диуретиками) снижает частоту коронарных событий в равной степени.

Помимо исследования INVEST неоднократно проводилась оценка применения у больных ИБС и сердечной недостаточностью стандартных антигипертензивных препаратов, но не с целью снижения АД. Так, β-блокаторы, ИАПФ и антагонисты альдостерона давно зарекомендовали себя как препараты, улучшающие прогноз и продолжительность жизни у больных с перенесенным инфарктом и сердечной недостаточностью [279–284], но при этом никто не задавался вопросом, каков вклад в этот успех лечения АД, а каков вклад собственно специфических эффектов препаратов [285]. Абсолютное большинство больных, участвовавших в исследовании HOPE (80%), страдали ИБС. В этом исследовании лечение с применением ИАПФ помимо остальной терапии снижало сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с плацебо [155], но в данном случае могла быть большой роль собственно снижения АД, что подтверждено теперь результатами ALLHAT, где при терапии диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция наблюдали одинаковую частоту всех коронарных осложнений (более 50% участвовавших имели ранее признаки атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы) [167]. Исследование ALLHAT также показало, что тиазидовые диуретики более эффективно могут предотвращать развитие сердечной недостаточности, чем ИАПФ и антагонисты кальция [167]. Но такое преимущество может быть опять же много обусловлено худшим контролем АД (особенно в группе афроамериканцев) среди больных, получавших ИАПФ без диуретика [286, 287]. Постановка диагноза сердечной недостаточности в ходе данного исследования также подвергалась критике [286]. Кроме этого, существуют данные в пользу применения антагонистов рецепторов к ангиотензину II в качестве альтернативы ИАПФ при сердечной недостаточности, особенно у больных с непереносимостью ИАПФ, а также об их совместном применении [288, 289]. Роль антагонистов кальция в профилактике коронарных событий была реабилитирована исследованием ALLHAT, показавшем, что дигидропиридины в этом отношении не уступают другим антигипертензивным препаратам [167]. Эта группа представляется менее эффективной в плане профилактики сердечной недостаточности, но также может использоваться при высокой гипертензии, резистентной к другим препаратам [291].

Больные АГ с нарушенной функцией почек

С самых начальных стадий АГ наблюдается констрикция почечных сосудов, которая может быть устранена назначением антагонистов кальция и ИАПФ [292]. В более продвинутых стадиях болезни почечное сосудистое сопротивление повышается за счет структурных изменений сосудов (нефросклероза). Поражение почек было нередким осложнением АГ в эпоху, предшествовавшую внедрению антигипертензивных средств. По данным Perers 1955 г., протеинурия наблюдалась у 42% больных, а почечная недостаточность – у 18% пациентов, которых (500 больных) исследователь наблюдал на протяжении всех жизни [293]. При этом продолжительность жизни при вовлечении почек составила не более 5–7 лет. Как обсуждалось выше, ренопротекция при сахарном диабете предполагает 2 основных условия: во-первых, жесткий контроль АД (менее 130/80 и ниже, менее 125/75 мм рт. ст. при протеинурии более 1 сут) и, во-вторых – снижение протеинурии и альбуминурии (микро- и макро-) до максимально приближенных к нормальным уровням. С целью достижения последней цели необходима блокада эффектов ангиотензина II (ИАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II). Достижение контроля АД, как правило, требует комбинированной терапии даже у лиц с высоким нормальным АД [168]. В качестве второго препарата, как правило, рекомендуется диуретик (петлевой диуретик при уровне креатина выше 2 мг/л), но и другие комбинации, прежде всего с антагонистами кальция, являются целесообразными. Для предотвращения и замедления развития нефросклероза, по крайней мере у афроамериканцев, блокада ренин-ангиотензиновой системы может быть даже более важна, чем достижение очень низких цифр АД [244], но не известно, справедливо ли это для больных с недиабетическим поражением почек или других этнических групп. В целом представляется целесообразным начинать антигипертензивную терапию (как у больных диабетом, так и без такового), особенно при протеинурии с ИАПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II с последующим добавлением других препаратов с целью интенсивного снижения уровня АД. Недавно было показано, что двойная терапия – сочетание ИАПФ и антагониста рецептора к ангиотензину II – может быть эффективной в уменьшении не только АД, но и протеинурии у больных с выраженным поражением почек [294]. Чаще всего больным с поражением почек, особенно на фоне сахарного диабета, благодаря повышению суммарного сердечно-сосудистого риска показана поликомпонентная терапия (антигипертензивные препараты, статины, дезагреганты и т.д.) [295].

АГ у беременных

Не только в малоразвитых, но и в индустриальных странах АГ остается основной причиной смерти матери и плода, а также неонатальной смертности и заболеваемости. Физиологически во II триместре беременности происходит снижение АД до уровня на 15 мм рт. ст. ниже, чем до наступления беременности. В III триместре оно возвращается к норме и даже может превысить значения до беременности. Такие флюктуации происходят как у женщин с нормальным АД, так и у женщин, страдающих системной гипертензией, а также у тех, у кого развивается АГ, непосредственно связанная с беременностью.

Общепринятого определения АГ беременных не существует [2, 296, 297]. Как правило, в него входит повышение АД во II триместре по сравнению с базальным уровнем в I триместре или с уровнем перед наступлением беременности, но определение базируется на абсолютных значениях АД (более 140 мм рт. ст. для САД и более 90 мм рт. ст. для ДАД) [297].

Подтвердить высокий уровень АД необходимо при двух измерениях. Рекомендуется фиксировать как IV, так и V фазу тонов Короткова. При этом IV фаза используется для первоначального обследования и дальнейшего лечения.

Гипертензия беременных не является единой патологией и включает несколько состояний:

- Предсуществующая гипертензия, которая осложняется 1–5% всех беременностей и начинается либо до наступления беременности, либо до 20-й недели гестации и, как правило, сохраняется не менее 42 дней после родов. Она может сопровождаться протеинурией.

- Гестационная гипертензия – АГ, вызываемая беременностью без протеинурии. Если гестационная гипертензия сопровождается значимой протеинурией (более 300 мг/л или более 500 мг/сут или 2+ по экспресс-диагностике полоской), она носит название преэклампсии. Гестационная гипертензия развивается после 20-й недели гестации. В большинстве случаев она исчезает в течение 42 дней после родов. Гестационная гипертензия характеризуется нарушением перфузии внутренних органов.

- Предсуществующая гипертензия с наложением гестационной гипертензии с протеинурией. Предсуществующая гипертензия сопровождается дальнейшим ростом АД и появлением протеинурии более 3 г/день после 20-й недели гестации, термин соответствует использовавшемуся ранее «хроническая гипертензия с присоединением преэклампсии».

- Антенатальная неклассифицируемая гипертензия. Гипертензия, имеющая или не имеющая системных проявлений, которая впервые была выявлена после 20-й недели беременности. Через 42 дня после родов необходимо повторное обследование. В случае, если гипертензия исчезает, то она рассматривается как гестационная (с или без протеинурии). Если АГ сохраняется, то она рассматривается как предсуществующая.

Отеки развиваются почти в 60% случаев на фоне нормальной беременности, в связи с чем они больше не рассматриваются как признак преэклампсии.

Гипертензия во время беременности, особенно гестационная гипертензия с или без протеинурии, может вызывать изменения гемореологии, функции печени и почек, что может оказывать негативное влияние на прогноз как в отношении матери, так и плода. Основные лабораторные тесты, которые выполняются беременным с АГ, перечислены в табл. 8.

У большинства женщин с предсуществующей АГ она находится в пределах мягкой и умеренной степени (140–179/90–109 мм рт. ст.), и они имеют низкий риск сердечно-сосудистых осложнений в течение короткого периода беременности. У женщин с эссенциальной гипертензией и нормальной функцией почек прогноз в отношении матери и плода благоприятный, и им целесообразно проводить немедикаментозное лечение, поскольку данные о пользе антигипертензивной терапии для улучшения неонатального прогноза отсутствуют [299, 300].

Немедикаментозное лечение [301] назначается женщинам с уровнем АД 140–149 мм рт. ст. и 90–99 мм рт. ст., измеренного в положении сидя. Лечение в зависимости от гестационного срока, наличия дополнительных факторов риска у матери или плода включает наблюдение, ограничение активности, отдых в постели в поло-

Блок 15. Причины резистентной гипертензии

Незаподозренная вторичная гипертензия

Продолжающийся прием препаратов, повышающих АД

Отсутствие изменения образа жизни

- прибавка массы тела,
- злоупотребление алкоголем (NB! запойное пьянство)
- Перегрузка объемом за счет
- неадекватной терапии диуретиками
- недостаточности почек
- приема поваренной соли

Причины кажущейся резистентной гипертензии

- изолированная офисная гипертензия «гипертензия белого халата»

- использование ненадлежащего размера манжеты при большом объеме руки

СИМВАСТОЛ®

Симвастатин, таблетки покрытые оболочкой по 10 и 20 мг



Жизнь на высоте «СТО»!

- Быстрое достижение целевого уровня холестерина при гиперлипидемии и ИБС.
- Замедление прогрессирования коронарного атеросклероза.
- Профилактика инфаркта миокарда.
- Профилактика инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения.
- Снижение риска общей смертности.



ЗАО ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС

Московский офис: 123001, г. Москва, Б. Козихинский, д. 27, стр. 1

Тел./факс: (095) 299 4083, 926 5099

Фармацевтический завод: 140342, Московская обл.,

Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

Тел./факс: (095) 746 3232

жении на левом боку. Рекомендуется стандартная диета без ограничения соли. Превентивные меры в отношении гестационной гипертензии, включающие добавки кальция (2 г/день) [302], рыбий жир [303] и терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [304], не доказали своей эффективности, которая предполагалась, особенно в отношении плода. Низкие дозы аспирина, однако, продолжают применяться у женщин с преэклампсией в анамнезе (до 28-й недели). Тогда как снижение массы тела может быть полезным в лечении эссенциальной гипертензии, оно не рекомендуется беременным женщинам. Уменьшение массы тела у беременных, страдающих ожирением, на фоне соблюдения диеты может сопровождаться снижением массы тела ребенка при рождении и последующей задержкой роста.

Значение длительного применения антигипертензивных средств на фоне беременности при хронической гипертензии по-прежнему остается предметом дискуссий. Тогда как существует согласованное мнение о целесообразности и необходимости антигипертензивной терапии при тяжелой гипертензии беременных [305], необходимость лечения более мягких форм гипертензии спорна. Хотя для матери снижение АД может принести определенную выгоду, более низкое давление может уменьшать плацентарное кровообращение и тем самым нарушать развитие плода [306, 307]. Неуверенность в отношении необходимости снижения АД у беременных женщин с мягкой предсуществующей гипертензией связана с тем, что опубликованные исследования, посвященные этому вопросу, слишком малы, чтобы выявить небольшую разницу со стороны акушерских осложнений.

Если целью лечения АГ является снижение риска матери, препараты, используемые для лечения, должны быть в первую очередь безопасны для плода [308, 309]. Повышение САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст. должно рассматриваться как неотложное состояние и подлежать обязательной госпитализации. Назначается фармакологическое лечение, включающее внутривенное введение лабеталола или пероральный прием метилдопы или нифедипина. Внутривенное введение гидралазина больше не рассматривается как терапия первого ряда, так как его применение связывают с большей частотой пренатальных осложнений [310]. Тем не менее пороговые значения, при которых рекомендуется назначение терапии, определены как 140 мм рт. ст. для САД и 90 мм рт. ст. для ДАД при гестационной гипертензии без протеинурии или предсуществующей гипертензии до 28-недельного срока гестации, а также для тех, у кого имеется гестационная гипертензия с протеинурией или симптомы гипертензии на любом сроке беременности, тех, у кого имеется предгестационная гипертензия и поражение органов-мишеней, и для тех, у кого имеется наложение гестационной гипертензии на предсуществующую. Во всех остальных случаях пороговые значения АД составляют 150 мм рт. ст. для САД и 95 мм рт. ст. для ДАД. При тяжелой гипертензии препаратами выбора являются метилдопа, лабеталол, антагонисты кальция и β-блокаторы. При этом β-блокаторы менее эффективны, чем антагонисты кальция [310]. Однако антагонисты кальция не следует одновременно назначать с сульфатом магния (из-за риска гипотензии за счет синергизма). ИАПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II при беременности не показаны. При преэклампсии имеется снижение объема плазмы, в связи с чем применение диуретиков нецелесообразно за исключением олигурии. Внутривенное введение магния эффективно для профилактики эклампсии и лечения судорожного синдрома [311]. При гестационной гипертензии с протеинурией, а также при наличии осложнений, таких как нарушения зрения, нарушения коагуляции и дистресс плода, может быть показано преждевременное родоразрешение.

Кормление грудью не увеличивает АД. Все антигипертензивные препараты, применяемые кормящей матерью, секретируются с молоком. Большинство из них присутствуют там в ничтожно малых концентрациях, за исклю-

Блок 16. Лечение сопутствующих факторов риска

Гиполипидемические препараты

- Все больные в возрасте до 80 лет с уровнем общего холестерина более 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) и сопутствующей ИБС, поражениями периферических сосудов или ишемическим инсультом в анамнезе должны получать терапию статинами с целевым снижением уровня холестерина на 30%.
- Больные без сердечно-сосудистых заболеваний и недавно выявленным диабетом, которые имеют риск осложнения за 10 лет, превышающий 20% ("высокий риск" согласно табл. 2), также должны получать статины в случае превышения уровня холестерина более 3,5 ммоль/л (135 мг/дл)

Дезагрегантная терапия

- Антиагрегантная терапия, в особенности низкие дозы аспирина, должна назначаться больным с предшествовавшими сердечно-сосудистыми катастрофами, так как позволяет уменьшить частоту инфаркта и инсульта (если у больных нет повышенного риска кровотечений)
- У больных АГ преимущество терапии низкими дозами аспирина было показано в возрасте старше 50 лет и при незначительном повышении креатинина, или для тех, у кого суммарный сердечно-сосудистый риск превышает 20% за 10 лет ("высокий риск" согласно табл. 2)
- Назначению аспирина у больных АГ должно предшествовать достижение хорошего контроля АД

чением пропранолола и нифедипина, концентрация которых в молоке сопоставима с концентрацией в плазме крови.

Резистентная гипертензия

АГ может быть названа резистентной к терапии, или рефрактерной, когда терапевтические меры, включающие немедикаментозное лечение, и назначение как минимум трех препаратов в адекватных дозах не обеспечивает достаточного снижения САД и ДАД. В таких ситуациях необходимо направить больного к специалисту, так как при резистентной гипертензии, как правило, наблюдается поражение органов-мишеней [312].

Причин для резистентности к лечению достаточно много, включая кажущуюся гипертензию, такую как изолированная офисная гипертензия (гипертензия "белого халата") или невозможность использовать надлежащий размер манжеты при большом объеме руки. Одной из наиболее частых причин рефрактерной гипертензии является плохая приверженность к лечению, и в таких ситуациях, если другие меры неэффективны, можно попробовать использовать прием лекарственных препаратов в присутствии медицинского персонала. Начало с применения новой и более простой схемы лечения может помочь разорвать порочный круг.

Лечение ассоциированных факторов риска

Липидснижающая терапия

В двух исследованиях – ALLHAT [313] и ASCOT [314] – в недавнем прошлом изучали преимущества использования статинов у больных с АГ. До завершения этих крупных проектов были доступны результаты других исследований по применению липидснижающей терапии с анализом подгрупп больных АГ в качестве первичной [319–320] и вторичной [315–318] профилактики, а также из наиболее крупного исследования, посвященного статинам – исследования защиты сердца (HPS) [321], включившего более 20 000 участников, большинство из которых имели сердечно-сосудистую патологию. 41% больных в исследовании HPS страдали АГ, а в исследовании PROSPER [322] 62% больных пожилого возраста также имели АГ. В этом исследовании, так же как и в HPS, в основном участвовали пациенты с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Анализ подгрупп больных АГ в этих исследованиях продемонстрировал сопоставимое преимущество терапии статинами в предотвращении коронарных событий у больных с гипертензией и без. Еще более удивительным является то, что риск инсульта снижался от 15 до 30% в исследованиях по применению статинов [324], принимая

во внимание то, что связь между уровнем холестерина и инсультом весьма неопределенна [323].

Исследование ALLHAT было посвящено сравнению эффекта добавления 40 мг правастатина к стандартному лечению АГ, при этом 14% больных имели установленные ранее сердечно-сосудистые заболевания [313]. Эффект правастатина на уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП (снижение на 11 и 17% соответственно) был меньшим, чем ожидалось, что связано с достаточным активным использованием статинов в контрольной группе, и он сопровождался недостоверным (на 9%) снижением частоты фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсульта. При этом не было выявлено влияния на общую смертность – первичную точку исследования [313]. Напротив, в исследовании ASCOT [314], которое также включало более 10 000 больных АГ, продемонстрировано высокодостоверное преимущество (снижение общей сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда на 35% и снижение фатального и нефатального инсульта на 27%), связанное с применением аторвастатина в сравнении с плацебо у больных с уровнем холестерина менее 6,5 ммоль/л [314]. Такие различия в результатах исследования, по-видимому, связаны с различиями в степени снижения холестерина (общего и ЛПНП), которая была большей в исследовании ASCOT. Если рассматривать континуум развития заболеваний от первичной ко вторичной профилактике, то для простоты рекомендации по применению липидснижающей терапии у больных АГ можно разделить на две проблемы, касающиеся первичной и вторичной профилактики.

Вторичная профилактика. Основываясь на результатах HPS [321], все больные до 80 лет с уровнем общего холестерина более 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) и сопутствующей ИБС, поражениями периферических сосудов или ишемическим инсультом в анамнезе, должны получать терапию статинами. В свете высокой частоты коронарных событий, наблюдаемой у больных сахарным диабетом типа 2 [312] и высокой вероятностью отдаленной и ближайшей смертности среди данной категории больных [325], больные сахарным диабетом типа 2, диагноз которого установлен более чем 10 лет назад, или в возрасте старше 50 лет, в отношении необходимости липидснижающей терапии могут быть приравнены к риску больных ИБС [326], и им необходимо осуществлять вторичную профилактику. Другие больные сахарным диабетом рассматриваются в рамках первичной профилактики. Титрование дозы должно производиться до достижения снижения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП на 30 и 40% соответственно или до 4,0 ммоль/л (155 мг/дл) и менее 2,0 ммоль/л (77 мг/дл) соответственно, в зависимости от того, что является более выраженным снижением.

Первичная профилактика. Применение статинов должно основываться на результатах оценки суммарного риска (см. ранее). Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали преимущества терапии статинами у больных с гипертензией и нормальным уровнем АД с ожидаемым риском коронарных событий за 10 лет до 6% [320]. Однако в ряде европейских стран большинство лиц старше 40 лет находятся в группе риска, превышающего 6% за 10 лет, а тотальное лечение всей популяции не является ни финансово-обоснованным, ни идеологически правильным. В исследовании HPS только 1% больных страдали АГ и при этом не имели в анамнезе сердечно-сосудистой патологии, другого активного заболевания сердечно-сосудистой системы или диабета, и, соответственно, оно не может предоставить доказательной базы в отношении необходимости первичной профилактики статинами у больных с АГ. Однако в свете результатов исследования ASCOT [314] и других исследований [20] представляется целесообразным лечение статинами всех больных до 80 лет с уровнем риска более 20% и общим холестерином более 3,5 ммоль/л (155 мг/дл). Следует помнить о том, что более ранние Европейские рекомендации в отношении липидснижающей терапии, указывали на пороговый

уровень холестерина 5,0 ммоль/л (193 мг/дл) и даже они не выполнялись в реальной клинической практике, в связи с чем рекомендации более агрессивного лечения малореальны. Однако, отдавая дань уважения доказательной медицине, в данных рекомендациях снижены пороговые и целевые значения липидов для липидснижающей терапии.

Целевые уровни липидов такие же, как и при вторичной профилактике. У большинства пациентов при применении статинов в адекватных дозах в комбинации с немедикаментозными мероприятиями удастся достичь рекомендуемых значений общего холестерина и холестерина ЛПНП [327]. Больным, которым не удастся достичь целевых уровней липидов и при сохраняющемся снижении уровня ЛПВП и повышении триглицеридов (менее 1,0 ммоль/л и более 2,3 ммоль/л соответственно), несмотря на достижение нормального уровня ЛПНП, показано лечение у специалиста для решения вопроса о присоединении фибратов или иного лечения. Имеет ли преимущества использование фибратов в сравнении со статинами у тех больных, в основном страдающих диабетом типа 2, у которых нарушения липидного обмена характеризуются понижением ЛПВП и повышением триглицеридов, еще предстоит уточнить в будущем. Однако пока накопления данных в этой области не произошло, статины остаются препаратами выбора, в том числе у этой категории больных.

Антиагрегантная терапия

Антиагрегантная терапия, в особенности низкие дозы аспирина, позволяет снизить риск инфаркта миокарда и инсульта у больных, ранее перенесших сердечно-сосудистые осложнения или имеющих крайне высокий риск [328]. Данные о пользе применения аспирина у больных гипертонической болезнью были получены в ходе исследования HOT [160], которое продемонстрировало 15% снижение основных сердечно-сосудистых событий, 36% снижение риска инфаркта миокарда при отсутствии влияния на частоту инсульта (без увеличения риска кровоизлияний в мозг). Однако эти преимущества сопровождалось 65% увеличением риска больших кровотечений. Анализ подгрупп исследования HOT [329] выявил, какие группы больных АГ скорее выигрывают от назначения аспирина, чем проигрывают. У больных с повышением креатинина сыворотки более 115 ммоль/л (более 1,3 мг/дл) степень снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда больше (-13 и -7 случаев на 1000 пациенто-лет), в то время как риск кровотечений существенно не различался между группами (1–2 на 1000 пациенто-лет). Кроме больных с повышением креатинина положительный баланс пользы и вреда при применении аспирина был показан для пациентов с высоким уровнем риска и с более высокими значениями САД и ДАД (польза -3,1 в сравнении с -3,3 событий, вред -1,0–1,4 случаев кровотечений на 100 пациентов в год). Эти наблюдения согласуются с результатами метаанализов исследований по первичной профилактике, которые включали также и больных без гипертензии [330, 331].

В целом четкие рекомендации по использованию аспирина могут быть даны больным АГ и с повышенным уровнем креатинина, низкие дозы аспирина также показаны больным старше 50 лет, с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска и высоким уровнем исходного АД. Следует подчеркнуть, что польза от применения аспирина была показана для больных, у которых достигался очень хороший контроль АД (практически все больные в исследовании HOT имели уровень ДАД менее 90 мм рт. ст.), что могло служить объяснением отсутствия увеличения риска внутричерепных кровоизлияний. В связи с этим аспирин может быть назначен только в том случае, когда достигнут приемлемый уровень АД.

Контроль гликемии

Повышение концентрации глюкозы натощак или уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c), даже незначительно превышающие нормальные значения, сопровождаются ростом сердечно-сосудистого риска [332–334]. Соответственно улучшение контроля глике-

мии может сопровождаться снижением числа сердечно-сосудистых осложнений. У больных сахарным диабетом типа 2 даже интенсивное лечение (с уровнем HbA1c менее 7%) не превышает по эффективности стандартной терапии (обеспечивающей уровень HbA1c около 9%) в отношении уменьшения макрососудистых осложнений, при этом интенсивное лечение существенно уменьшает риск микроангиопатий (ретинопатии, нефропатии, нейропатии) [335]. У больных со вторым типом диабета выгода интенсивного контроля гликемии также больше в отношении микроангиопатий [334]. Между этого рода осложнениями и уровнем HbA1c существует прямая связь с отсутствием порогового значения, ниже которого риск перестает снижаться. Целью терапии является установление пострандиального уровня глюкозы менее 6,0 ммоль/л для среднего значения при нескольких измерениях (менее 110 мг/дл) и HbA1c менее 6,5% [336].

Наблюдение

Кратность визитов при динамическом наблюдении зависит от общей категории риска пациента, а также от уровня АД. После того как были достигнуты цели лечения, включая контроль сопутствующих факторов риска и достижение целевого уровня давления, частота визитов может быть уменьшена, особенно если пациент проводит самоконтроль АД. Новые технологии и телекоммуникации измерений АД, полученных на дому, могут в дальнейшем помочь в амбулаторном ведении пациентов. Больные с низким уровнем риска и невысокими показателями АД (от высокого нормального АД до 1-й степени АГ) и получающие монотерапию вполне могут наблюдаться 1 раз в 6 мес. Очень важно, чтобы больные, получающие немедикаментозное лечение, осознавали важность диспансерного наблюдения, периодического освидетельствования и рассмотрения вопроса о назначении лекарственной терапии. В более сложных случаях кратность визитов должна быть большей. Если цели терапии, включая уровень АД, не были достигнуты в первые 6 мес лечения, больного следует направить к специалисту. Антигипертензивная терапия назначается пожизненно. Отказ от лечения у больных, которым поставлен диагноз АГ, соответствующим образом, как правило, рано или поздно приводит к подъему АД до уровней, которые наблюдались до лечения. Тем не менее, после успешного длительного лечения можно осуществить попытку сократить количество принимаемых препаратов, особенно у больных, неукоснительно соблюдающих меры по изменению образа жизни. Такие попытки "спуститься на ступень вниз" в лечении должны сопровождаться тщательным контролем АД.

Практическое внедрение рекомендаций: уменьшая разрыв между мнением экспертов и плохим контролем АД в реальной клинической практике

Несмотря на огромные успехи в области диагностики и лечения АГ, это состояние остается ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости во всем мире [337], а целевые уровни АД достигаются редко [9, 255, 338–340]. В связи с этим крайне желательно улучшить столь неудовлетворительное состояние проблемы. Возрастающее количество клинических исследований в области АГ позволяет сформулировать в рекомендациях наиболее эффективную стратегию лечения. Наличие рекомендаций должно не только помочь клиницистам принимать решения в ежедневной практической деятельности, но также заставить официальные инстанции в различных странах улучшить лечение АГ. Накопленный опыт показывает, что влияние рекомендаций на изменения в практическом здравоохранении крайне невелико [341]. Для успешного внедрения рекомендаций необходим многофакторный подход, включающий распространение рекомендаций, включение в образовательные программы для практического звена здравоохранения [341, 342]. Это требует участия всех специалистов, вовлеченных в данный процесс, начиная с правительственно-

го уровня и заканчивая каждым врачом. В связи с этим широкое одобрение настоящих рекомендаций национальными обществами по АГ и гипертензивными лигами является чрезвычайно важным для обеспечения реальных изменений в практической деятельности, что приведет к улучшению здоровья больных. В этом контексте настоящие рекомендации были подготовлены в соответствии с третьим докладом Европейского общества и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в целях их инкорпорации с существующими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подготовливаемых этими обществами.

Литература

Ключевые слова к списку литературы

СТ – клиническое исследование

GL – мнение экспертов/рекомендации

MA – метаанализ

OS – эпидемиологическое исследование

RT – рандомизированное исследование

RV – обзор

1. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905–918. GL.
2. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183. GL.
3. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300–1331. GL.
4. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancini G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–1503. GL.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–839. MA.
6. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774. MA.
7. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913. MA.
8. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomised intervention trials. *Blood Press* 2001; 10: 190–192. RV.
9. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38: 827–832.
10. O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1901–1915. OS.
11. Millar JA, Lever AF, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065–1072. OS.
12. Franklin S, Khan SA, Wong DA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–360. OS.
13. Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–1249. OS.
14. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673–680. OS.
15. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264. RT.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenbager WH 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. *Lancet* 1997; 350: 757–764. RT.

17. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1974; 27: 37–42. RV
18. Zanchetti A, Mancia G. Editor's Corner. New year, new challenges. *J Hypertens* 2003; 21: 1–2.
19. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594–1600. OS
20. Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10: 223S–229S.
21. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–2828. OS
22. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709–710. OS
23. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356–362. OS
24. Haq H, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40–46. OS
25. Menotti A, Puddu PE, Lenti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365–370. OS
26. Menotti A, Lenti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16: 240–251. OS
27. Rodes A, Sans S, Balana LL, Palazzi G, Aguilera R, Balaguer-Vintrol. Recruitment methods and differences in early, late and non-respondents in the first MONICA-Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990; 38: 447–453. OS
28. Schroll M, Jorgensen T, Ingerslev J. The Glostrup Population Studies, 1964–1992. *Dan Med Bull* 1992; 39: 204–207. OS
29. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 1998; 19: 1197–1207. OS
30. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study *BMJ* 1997; 315: 722–729. OS
31. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 49–56. OS
32. Pocock SJ, Cormack VM, Gueyffier F, Bouillon F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75–81. OS
33. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. on behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 (in press). OS
34. Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14: 683–689.
35. Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3–8.
36. Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20: 2127–2130.
37. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
38. Thomileto J, Rastenyte D, Birkenbager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–684. RT
39. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kollock R et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19: 1149–1159. OS
40. Rutlope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218–225. RT
41. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369. RV
42. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397. OS
43. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Miceli L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702–706. OS
44. Ykono J, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20: 2173–2182. OS
45. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307–1314. OS
46. Chalmers JP, Zanchetti A (co-chairmen). Hypertension control. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1996. GL
47. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G (editors): *Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. pp. 117–169. RV
48. O'Brien E, Asmar R, Bellin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821–848. GL
49. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322: 531–536. GL
50. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36: 894–900. RV
51. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470. OS
52. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22–29. OS
53. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536. OS
54. Mancia G, Parati G, Henning M, Flatau B, Omboni S, Glavina F et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981–1989. OS
55. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Obasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1: 251–254. OS
56. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Obasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971–975. OS
57. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Clement D, de Leeuw PW et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539–546. OS
58. Robinson TG, Dawson SN, Ahmed U, Mantelaw B, Fortberby MD, Potter JE. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19: 2127–2134. OS
59. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597–601.
60. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311–315.
61. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10: 385–391.
62. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automated blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469–473.
63. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Obasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–1207. OS
64. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723–727. MA
65. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377–1390. OS
66. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Ref-

- erence values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Obasama Study. *Hypertension* 1998; 32: 255–259. OS
67. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10: 798–803. OS
68. Zarink KB, Feagan BG, Mabon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58–67. RT
69. Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6: 185–189.
70. Fagard R, Pardaens K, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise. *Hypertension* 1996; 26: 31–36. OS
71. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27: 324–329. OS
72. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19: 1343–1348. OS
73. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16: 1215–1217.
74. Harshfield GA, James GD, Schlusell Y, Yee LS, Blank SG, Pickering TG. Do laboratory tests of blood pressure reactivity predict blood pressure changes during everyday life? *Am J Hypertens* 1988; 1: 168–174. OS
75. Pickering T, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–228. OS
76. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185–1189.
77. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4: 333–341. GL
78. Segal R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiarina R et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385–1392. OS
79. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639–644. OS
80. Liu JE, Roman MJ, Pint R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131: 564–572. OS
81. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197. GL
82. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553. GL
83. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793. OS
84. Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20: 1445–1450. OS
85. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391–1398. OS
86. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566. OS
87. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
88. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–352. OS
89. Challa M, Pattiotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657–664.
90. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69: 775–782.
91. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensab GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259–265. OS
92. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Sbemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042–1048. OS
93. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003. GL
94. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien J-L, Lervenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159–169. RV
95. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II): II56–II65. OS
96. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437. OS
97. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–269. OS
98. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–1676. RT
99. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22. OS
100. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427. RT
101. Benetos A, Safar M, Rudrich A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415. OS
102. Safar ME, Frolich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26: 10–14. RV
103. Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20: 1889–1900. RV
104. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241. OS
105. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 932–937.
106. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarre PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735–738. OS
107. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–27.
108. Luscher TF, Vainbottle PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. BocaRaton, Florida: CRC Press; 1990. RV
109. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1671–1674. RV
110. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 287–324. RV
111. Cullen BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214–2219. OS
112. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470. OS
113. Messerli FH, Frolich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno CG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817–821. OS
114. Rullope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962–967. RV
115. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: (in press). RV
116. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20: 353–355.
117. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart

- failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426. OS
118. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898–903. OS
119. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–1333. OS
120. Hillege HL, Fidler V, Dierckx GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–1782. OS
121. Manjunath G, Tighionart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47–55. RV
122. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782–1787. RV
123. Houligan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1183–1189.
124. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332–343. OS
125. Stanton A. Ocular damage in hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 73–78. RV
126. Minematsu K, Omate T. Detection of damage to the brain. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 63–71. RV
127. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28: 1158–1164. OS
128. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Richard G, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. OS
129. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–1145. OS
130. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780–786. OS
131. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 119–126. RV
132. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004–1010. GL
133. Koler H, Wandel E, Brinck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115–120. OS
134. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flugel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50: 1288–1292. OS
135. Bloch MJ, Pickering TG. Diagnostic strategies in renovascular hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 87–97. RV
136. Vassinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelsboven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401–411. MA
137. Fain SB, King BF, Breen JF, Kruger DG, Rieder SJ. High-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2001; 218: 481–490. OS
138. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15: 356–368. RV
139. Sjöberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1193–1197. RV
140. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828–1834. RV
141. Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 101–114. RV
142. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusser Y, Vaughan ED Jr, SosTA, Atlas SA et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 877–885. OS
143. Gordon RD, Stovasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–318. OS
144. Phillips JL, McClellan MW, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Herman AA et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526–4533. OS
145. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791–803.
146. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970: 112–118. RV
147. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871–1878. RV
148. Melander O. Genetic factors of hypertension – what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10: 254–270. RV
149. Pausova Z, Tremblay J, Hamet P. Gene-environment interactions in hypertension. *Current Hypertens Rep* 1999; 1: 42–50. RV
150. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–491.
151. Shinkets RA, Warnock DG, Bostis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407–414.
152. Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramirez LC, Raub W et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 757–764.
153. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1996; 95: 1109–1119.
154. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041. RT
155. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153. RT
156. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–1097. RT
157. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291–1297. OS
158. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976–980. RT
159. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19: 819–825. OS
160. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S 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. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762. RT
161. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *UKPDS38. BMJ* 1998; 317: 703–713. RT
162. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–652. RT
163. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964. MA
164. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21: 797–804. RT
165. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461–1464. RV
166. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975. RT
167. 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). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997. RT
168. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled

- ran domized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099–2110. RV
169. 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 MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259. RT
170. Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–429. OS
171. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901–91 LOS
172. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187–193. OS
173. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5: 71–77.
174. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council. BMJ* 1985; 291: 977–104. RT
175. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379–392. RT
176. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139–142. MA
177. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283: 3244–3254. GL
178. Tonstad S, Farsang C, Klane, Lewis K, Manolis A, Perrouboud AP et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 947–956. RT
179. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159–170. RV
180. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033–1039. OS
181. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647–651. RT
182. Stamler J. Epidemiological findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 347–362. OS
183. Reid CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994; 12: 291–301. OS
184. Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20: 533–541. OS
185. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839–846. RT
186. Sandvik L, Eriksen J, Taulow E, Eriksen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1995; 328: 533–537. OS
187. Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15: 567–569. RV
188. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11: 223–229. RV
189. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl): S484–S492. RV
190. Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13: 1229–1233. RV
191. Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl): 42S–45S. RV
192. Cutler JA, Tollman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl. 2): 643S–651S. MA
193. Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjermann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 704–711. OS
194. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293: 1468–1471. RT
195. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 710–717. RT
196. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10. RT
197. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy: The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14: 809–811.
198. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 21–33. RV
199. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–298. MA
200. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA
201. Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10: 1103–1109. MA
202. Gueyffier F, Bouillon F, Boissel JP, Pocock S, Coopé J, Cutler J et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761–767. MA
203. Lilbell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886. RT
204. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869. RT
205. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860. RT
206. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878. RT
207. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–791. RT
208. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133. RT
209. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756. RT
210. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sversten JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–365. RT
211. Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A, for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15: 1337–1344. RT
212. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruitop LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372. RT
213. Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB et al. for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–2082. RT
214. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055–1076. MA
215. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720. RT
216. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616. RT

217. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–592. RT
218. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003. RT
219. Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage. Amsterdam: Elsevier; 1997. pp. 184–229. MA
220. Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564–569. MA
221. Gosse P, Sheridan DJ, Zammad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–1475. RT
222. Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veer E et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19: 303–309. RT
223. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248–1254. RT
224. Zanchetti A, Rulope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl. 2): S92. RT
225. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti Rosei E et al. on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–2300. RT
226. Agabiti Rosei E, Muesan ML, Trimarco B, Reid J, Salvetti A, Henning M, Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl. 4): S4. RT
227. Thurnann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037–2042. RT
228. Malmqvist K, Kaban T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167–1176. RT
229. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855–1864. RT
230. Perlini S, Muesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103: 678–683. OS
231. Lery D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kamel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793. OS
232. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnston D, Pogue J, Yi Q et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615–1621. RT
233. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou B et al. Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial [abstract]. *J Hypertens* 20 (suppl. 4): S4. RT
234. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donati F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091–1095. OS
235. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48–54. OS
236. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hummingbake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510. RT
237. Simon A, Gariepy J, Moysé D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and coamilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–2954. RT
238. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Murbu CN, Clark T et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 438–443. RT
239. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925. RT
240. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancina G. Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract]. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl. 4): S346.
241. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl. 2): B54–B64. RT
242. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010. RT
243. Jaffer TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Tóro R, Remuzzi G et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87. MA
244. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431. RT
245. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2728. RT
246. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–1886. RT
247. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028–1034. RT
248. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143–1152. RT
249. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93–98. OS
250. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancina G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–1137. OS
251. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793–796. MA
252. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237–1245. CT
253. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–1829. CT
254. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–1498. RT
255. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20: 1297–1302. OS
256. Somes GW, Pabor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159: 2004–2009. RT
257. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11: 821–827. RV 258 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl. 1): 5–20. GL
258. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14 (suppl. 5): S1–S85. OS
259. Reaven GM, Libell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–381. RV
260. Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabet Compil* 1997; 11: 69–76. RV
261. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–418. RV
262. Hypertension in Diabetes Study (HDS): 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309–317. OS
263. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247–1251. OS
264. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304–310. RV
265. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033–2039. OS
266. Dinmen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413–1418. MA
267. Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11: 246–251. OS
268. Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 798–802. RV
269. Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 164–173. RV
270. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481–486.
271. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287–294. RV
272. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685–688. RT
273. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462. RT
274. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108: 710–717. RT
275. International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665–672. GL
276. Flack JM, Neaton J, Grimm Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92: 2437–2445. OS
277. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl. 1): 113–118. OS
278. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335–371. MA
279. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of betablocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560–565. MA
280. Lonn EM, Yusuf S, Iba P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069. RV
281. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456. MA
282. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717. RT
283. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *TV Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321. RT
284. Zanchetti A. What have we learned and what haven't we from clinical trials on hypertension? In: Laragh JH, Brenner BM (editors): *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, pp. 2509–2529. RV
285. Mchmes GT. Size isn't everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21: 459–461.
286. Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003; 21: 455–457.
287. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587. RT
288. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675. RT
289. Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21: 233–234.
290. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–1114. RT
291. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23: 3–9. RV
292. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33–42. OS
293. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124. RT
294. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393. RT
295. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689–1712. GL
296. Levine RJ, Ewell MG, Hautb JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mmHg to a level ≥ 90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787–792. GL
297. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 715–725. GL
298. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilhar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960–967. RT
299. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 718–722. RT
300. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 907–919. GL
301. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*; Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA
302. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382–395. MA
303. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents and preeclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*; Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA
304. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 221–258. RV
305. de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355: 81–82.
306. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92. MA
307. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029; originally printed 1990; revised July 2000. GL
308. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–215. GL
309. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332–1336. GL
310. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate?

- The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2002; 359: 1877–1890. RT
311. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063–2070. OS
312. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007. RT
313. Sever PS, Dablof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LA). *Lancet* 2003; 361: 1149–1158. RT
314. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389. RT
315. Sacks FM, Pfeffer MA, Meade LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009. RT
316. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357. RT
317. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418. RT
318. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFartane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307. RT
319. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622. RT
320. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22. RT
321. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630. RT
322. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653. MA
323. Grouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; 138: 11–24. MA
324. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234. OS
325. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497. GL
326. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyros W, Symeonidis AN, Basayannis EO et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220–228. RT
327. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86. MA
328. Zanchetti A, Hansson L, Dablof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301–2307. RT
329. Sanmuganathan PS, Ghabramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85: 265–271. MA
330. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161–172. MA
331. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–1298. RT
332. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forban A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–367. OS
333. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853. RT
334. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986. RT
335. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes AW* 1999; 16: 716–730. GL
336. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–1360. OS
337. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–69. OS
338. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Human Hypertens* 1997; 11: 213–220. OS
339. Menotti A, Land M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, Vagnarelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19: 843–850. OS
340. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Ass J* 1995; 153: 1423–1431. MA
341. Chalmers J. Implementation of guidelines for management of hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992; 21: 647–657.

Перевод А.О. Конради