

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

В этом номере:

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АГ
И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА
КАРДИОЛОГОВ, 2003 г.

Классификация артериальной гипертензии:
от болезни Брайта до сердечно-сосудистого
континуума

Моксонидин в коррекции метаболических
нарушений и эндотелиальной дисфункции
у больных сахарным диабетом типа 2,
ассоциированным с артериальной
гипертензией

Первичный гиперальдостеронизм:
диагностика и лечение

Артериальная гипертензия и профилактика
инсультов

Комбинированная фармакотерапия
артериальной гипертензии у больных
сахарным диабетом типа 2

Лечение осложненного гипертонического
криза на догоспитальном этапе

Влияние терапии рилмединином
в сравнении с атенололом на состояние
барорефлекторной регуляции кровообращения
у больных гипертонической болезнью: связь
с суточным профилем артериальной давления
и выраженностью антигипертензивного эффекта

J04477658
13.09.2004
ТО•БК•ЦЭ•НФ•
Я: БИ



Том 10, № 2, 2004

ISSN 1607-419X

БОЛЕЗНЬ НЕ МОЖЕТ ПРИСПОСАБЛИВАТЬСЯ К ЗНАНИЯМ ВРАЧА

CONSILIUM PRO VROBORUM

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

ОБЩЕЕ И ЧАСТНАЯ ОНКОЛОГИЯ

DE AMOSO DOCTOR

PARESELSVS.

INSTITUTUM MEDICUM

ИХИА И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

MEDIA  MEDICA
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ



Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова
НИИ кардиологии Минздрава России
Гипертензивная лига им. Г.Ф. Ланга
Всероссийское научное общество кардиологов

Редакционная коллегия

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Зам. главного редактора
И.Е. Чазова

Зам. главного редактора
В.А. Цырлин

Ответственный секретарь
А.О. Конради

Секретарь
Е.К. Шаварова

Е.И. Баранова, С.А. Бойцов,
А.С. Галевич, С.В. Недогода,
Н.Н. Петрищев, С.Б. Шустов,
В.Н. Хирманов

Редакционный совет
Г.П. Арутюнов (Москва)
И.Н. Бокарев (Москва)
Б.Б. Бондаренко
(Санкт-Петербург)
В.Б. Брин (Владикавказ)
В.С. Волков (Тверь)
Е.М. Евсиков (Москва)
Р.А. Карпов (Томск)
Л.Б. Лазебник (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
Л.Н. Мингазетдинова (Уфа)
В.С. Моисеев (Москва)
Р.Г. Оганов (Москва)
Е.В. Ощепкова (Москва)
А.В. Панов
(Санкт-Петербург)
Ю.В. Постнов (Москва)
С.И. Рябов
(Санкт-Петербург)
Г.И. Симонова
(Новосибирск)
С.К. Чурина
(Санкт-Петербург)
С.А. Шальнова (Москва)
Б.И. Шулютко
(Санкт-Петербург)
Дж.А. Стессен (Бельгия)
Г.Л. Эллиот (Шотландия)

Editorial board

Editor-in-Chief
Ye.V. Shlyakhto

Vice editor
I.Ye. Chazova

Vice editor
V.A. Cirlin

Editorial manager
A.O. Conradi

Editorial secretary
Ye.K. Shavarova

Ye.I. Baranova, S.A. Boitsov,
A.S. Galyavich,
S.V. Nedogoda, N.N. Petrizhev,
S.B. Shustov, V.N. Khirmanov

Editorial council
G.P. Arutunov (Moscow)
I.N. Bokariov (Moscow)
B.B. Bondarenko
(Saint-Petersburg)
V.B. Brin (Vladikavkas)
V.S. Volkov (Tver)
Ye.M. Evsikov (Moscow)
R.A. Karpov (Tomsk)
L.B. Lazebnik (Moscow)
V.I. Makolkin (Moscow)
A.I. Martinov (Moscow)
L.N. Mingazetdinova (Ufa)
V.S. Moiseev (Moscow)
R.G. Oganov (Moscow)
Ye.V. Oschepkova (Moscow)
A.V. Panov (Saint-Petersburg)
Yu.V. Postnov (Moscow)
S.I. Riabov (Saint-Petersburg)
G.I. Simonova
(Novosibirsk)
S.K. Churina (Saint-Petersburg)
S.A. Shalnova (Moscow)
B.I. Shulutko
(Saint-Petersburg)
J.A. Steassen (Belgium)
H.L. Elliot (Scotland)

Издательский дом
"Медиа Медика"

Почтовый адрес:
Москва, 127055, а/я 37
Адрес редакции:
125047, Москва,
ул. 1-я Брестская, д.15
телефон отдела подписки:
(095) 995 5192 (с 9.00 до 12.00)
телефон/факс редакции:
(095) 234 3784
E-mail:
media@consilium-medicum.co

Директор издательства
С.А. Дроздовская

Главный редактор издательства
П.В. Морозов

Зам. главного редактора
издательства
Б.А. Филимонов

Директор по маркетингу
и продажам
Т.Л. Скоробогат

Арт-директор издательства
Э.А. Шадзевский

Д.А. Антонова

И.П. Букина
Л.А. Лемешева
Н.М. Милешко
С.Ю. Шульгина

Ответственный секретарь
Л.Н. Данилова

Рук. отдела распространения
Э.А. Батова

Отдел распространения
О.В. Рынгач

Н.А. Гвиниашвили
В.Ф. Зелицкая

ООО Издательский дом
"Медиа Медика"
Л.Г. Исаенко

Бесплатная тематическая рассылка
по специалистам

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов

Тираж: 20 000
ISSN 1607-419X

© 2004, Издательский дом "Медиа Медика"



СОДЕРЖАНИЕ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АГ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ, 2003 г.

Введение и цель	65
Определение и классификация АГ	65
Систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление как прогностические факторы	65
Классификация АГ	66
Суммарный сердечно-сосудистый риск	66
Диагностические исследования	68
Измерение АД	68
<i>Офисное измерение АД</i>	
<i>Амбулаторное измерение АД</i>	
<i>Измерение АД на дому</i>	
<i>Измерение САД при нагрузочных и провокационных тестах</i>	
<i>Изолированная "офисная" гипертензия, или гипертензия "белого халата"</i>	
Наследственность и анамнез заболевания	70
Объективное исследование	70
Лабораторные методы исследований	70
Выявление поражений органов-мишеней	71
<i>Сердце</i>	
<i>Кровеносные сосуды</i>	
<i>Почка</i>	
<i>Глазное дно</i>	
<i>Головной мозг</i>	
Скрининговые исследования для диагностики вторичной АГ	73
<i>Ренопаренхиматозные гипертензии</i>	
<i>Реноваскулярная гипертензия</i>	
<i>Феохромоцитома</i>	
<i>Первичный гиперальдостеронизм</i>	
<i>Синдром Кушинга</i>	
<i>Коарктация аорты</i>	
<i>Лекарственная гипертензия</i>	
Генетический анализ	74
Подходы к лечению	75
Когда начинать антигипертензивную терапию	
Цели терапии	75
Модификация образа жизни	76
<i>Отказ от курения</i>	
<i>Уменьшение потребления алкоголя</i>	
<i>Снижение массы тела и физические нагрузки</i>	
<i>Уменьшение потребления соли и изменения в составе пищи</i>	
Лекарственная терапия	77
<i>Введение</i>	
<i>Исследования по сравнению антигипертензивной терапии и плацебо с анализом смертности и заболеваемости</i>	
<i>Исследования, основанные на оценке смертности, сравнивающие эффекты лечения различными классами препаратов</i>	
<i>Рандомизированные исследования с оценкой промежуточных точек</i>	
<i>Стратегия лечения</i>	

Терапевтические подходы в особых популяциях	82
<i>Пожилые больные</i>	
<i>Сахарный диабет</i>	
<i>Сопутствующая патология церебральных сосудов</i>	
<i>Сопутствующая ИБС и сердечная недостаточность</i>	
<i>Больные АГ с нарушенной функцией почек</i>	
АГ у беременных	86
<i>Резистентная гипертензия</i>	
Лечение ассоциированных факторов риска	88
<i>Липидснижающая терапия</i>	
<i>Антиагрегантная терапия</i>	
<i>Контроль гликемии</i>	
Наблюдение	90
Практическое внедрение рекомендаций: уменьшая разрыв между мнением экспертов и плохим контролем АД в реальной клинической практике	90
Литература	90
ОБЗОРЫ	
Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума	
<i>Е.В.Шляхто, А.О.Конради</i>	98
Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией	
<i>Т.Ю.Демидова, А.С.Аметов, Л.В.Смагина</i>	104
Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение	
<i>В.И.Подзолков, А.В.Родионов</i>	109
Профилактика мозгового инсульта: возможности современной терапии	
<i>С.Ю.Марцевич</i>	114
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2	
<i>А.С.Аметов, Т.Ю.Демидова, Л.В.Смагина</i>	118
Лечение осложненного гипертонического криза на догоспитальном этапе	
<i>О.Б.Полосьяни, А.Л.Верткин</i>	122
Сравнение влияния терапии рилменидином и атенололом на состояние барорефлекторной регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью: связь с суточным профилем артериального давления и выраженностью антигипертензивного эффекта	
<i>О.В.Мамонтов, Ю.Р.Каширининов, А.А.Шаваров, А.О.Конради</i>	126

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 гипертензии (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 больные 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 большее 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, более 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.Роуза [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 расчетов 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 (ЖКГ 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 Фраммингемским 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 мониторингирования 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 мониторингирования 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 мониторингировании вследствие артефактов валидны менее 70% измерений.
- Помнить о том, что результаты амбулаторного мониторингирования 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 среднесуточных значений, но предпочтительно – по данным среднесуточных показателей. Другие показатели суточного мониторирования, такие как стандартное отклонение, соотношение *trough to peak* (суточный эффект к максимальному), индекс сглаживания 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 тремидла 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 рекомендовало 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)
Обследование	24-часовое АД менее 125/80 мм рт. ст. 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, циклоспорины
 - 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 верхушечного 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 иссле-

Блок 6. Лабораторные исследования**Рутинные тесты**

глюкоза плазмы (натощак)

общий холестерин

холестерин ЛПВП

триглицериды натощак

мочевая кислота

креатинин

калий

гемоглобин и гематокрит

анализ мочи

электрокардиография

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, ангиография, 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 постпрандиальной 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–Лиона (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 Е и А 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]. Недавние 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 отсутствии 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 дружестве (ARIC) [128] – МРТ-технология позволила диагностировать немые инфаркты у 28% больных в сравнении с 11%. Несмотря на клиническую значимость данных наблюдений, недостаточная достоверность 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 интраваскулярная артериография. 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 (норадrenalина и адреналина), а также метанефринов в нескольких 24-часовых образцах мочи. Чувствительность метода превышает 95%. У большинства больных экскреция норадrenalина, 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

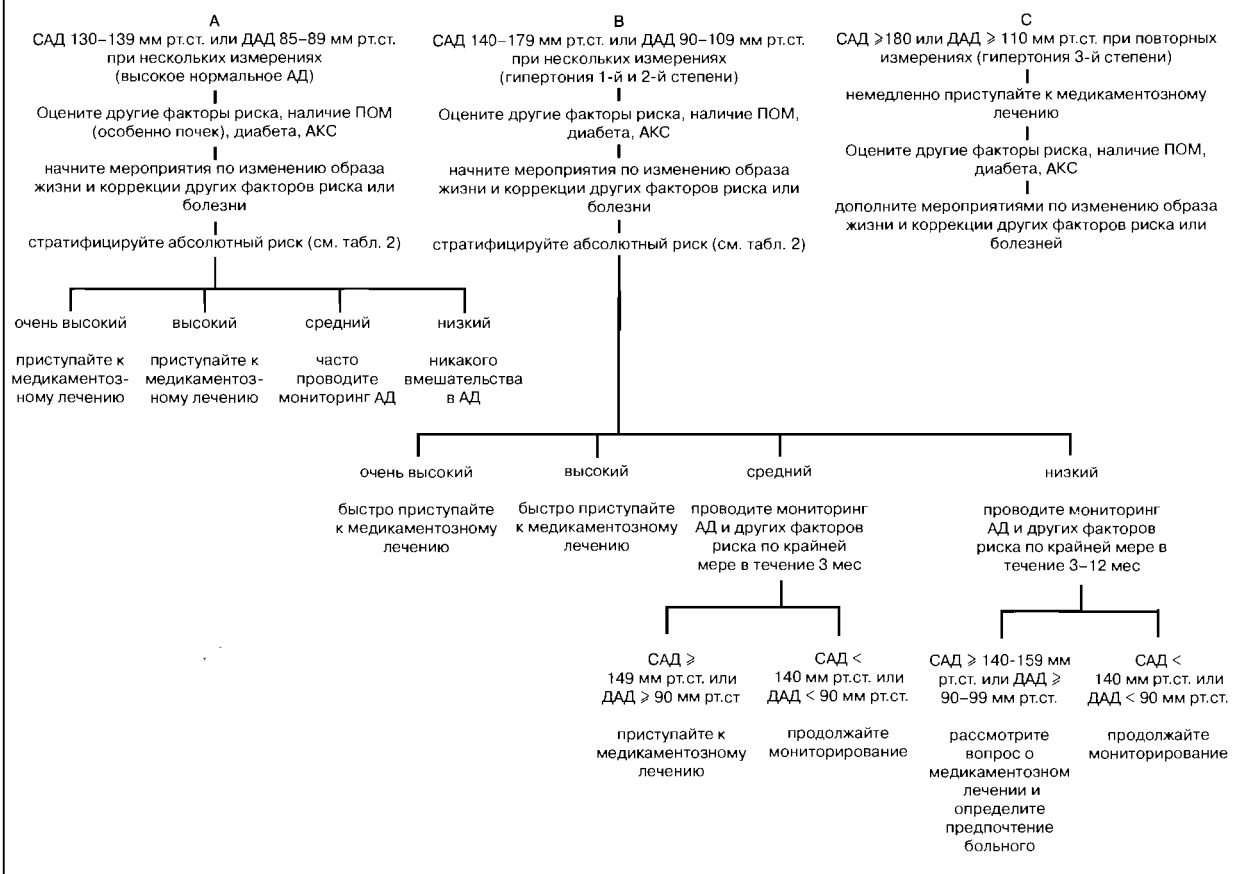
Лекарственные препараты и вещества, которые способны повышать АД, включают лакрицу, оральные контрацептивы, стероидные гормоны, НПВП, кокаин и амфетамины, эритропоэтин, циклоспорины. При сборе анамнеза следует внимательно расспрашивать больного о приеме препаратов, способных повышать АД и, при необходимости, 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 Лиддла, 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 АКГТГ [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 показанием 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 недавно полученных доказательствах:

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 (платцебо) 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. Тщательный 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 максимальное 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 платцебо) 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-NT [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-NT [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, оставляя 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 нормальными 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	Систолодиастолическая 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 INDANA, 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 кандесартана. Поскольку в исследовании предусматривали возможность назначения другой антигипертензивной терапии, за исключением исследуемого препарата, то в результате полученные данные явились сравнением лечения кандесартаном и группой контроля, получавшей другие антигипертензивные препараты. Снижение АД в группе кандесартана 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 отмечена 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 недостоверными 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 лисиноприл 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 объяснять 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 объяснять, 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 трайтами, 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.

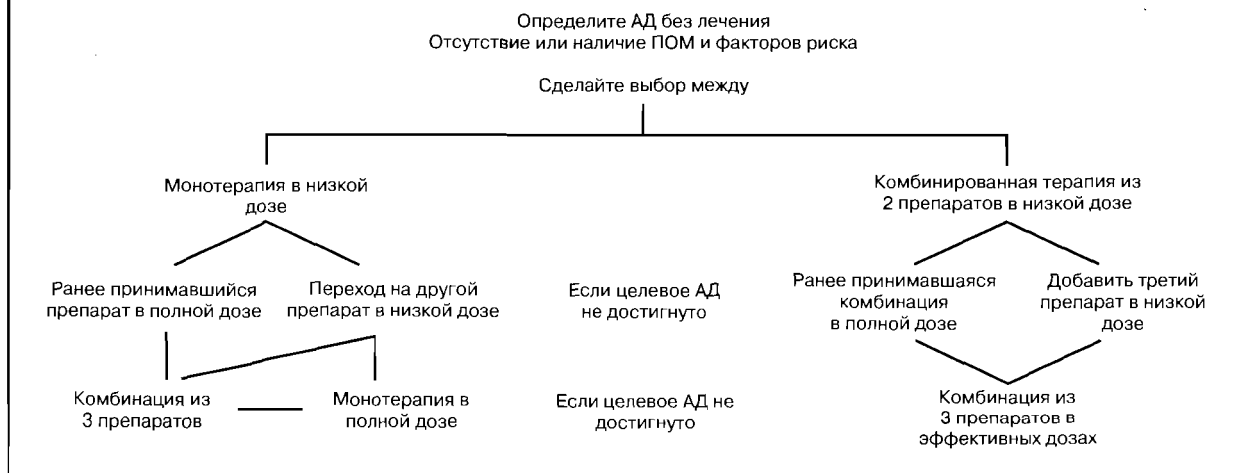
Еще два исследования, завершившиеся недавно, были посвящены эффектам нового класса препаратов – антагонистов рецепторов к ангиотензину II. В исследовании LIFE [218] при среднем сроке наблюдения 4,8 года проводили сравнение терапии лосартаном и атенололом у больных АГ с гипертрофией левого желудочка. 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 недостоверное 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

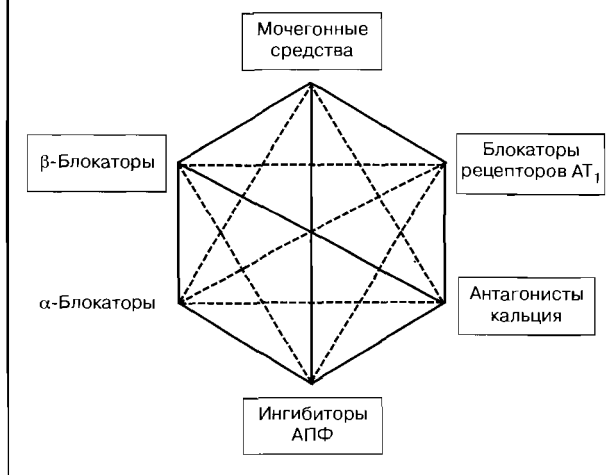
Гипертрофия левого желудочка. Немало исследований было предпринято для оценки влияния различных антигипертензивных препаратов на гипертрофию левого желудочка при АГ, в большинстве изучавшие динамику массы миокарда по данным эхокардиографии, но лишь немногие из них следовали необходимым критериям для 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 атенолол [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 дальнейшее 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 потребуется 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 на монотерапии 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 высокодозная 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 имидазольных 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 представляются 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, β -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 систолодиастолической 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

полный 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 систолодиастолической 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 систолодиастолическую 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 атенололом, 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 потребуются 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 нормоальбуминурию 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 нормоальбуминурии, 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 подисследований 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 послеродовой 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 поражение 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 СПБ. 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 [273] 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 (индапамид) 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. Исследования 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 во многом 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 антагонистами 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 использованному ранее «хроническая гипертензия с присоединением преэклампсии».

- Антипартальная 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 должны выполняться 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 после «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 предрасполагающей 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 предрасполагающей гипертензии до 28-недельного срока гестации, а также для тех, у кого имеется гестационная гипертензия с протеинурией или симптомами 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 предрасполагающую. Во всех остальных случаях пороговые значения АД составляют 150 мм рт. ст. для САД и 95 мм рт. ст. для ДАД. При нетяжелой гипертензии препаратами выбора являются метилдоп, 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 магнелии 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 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], включавшего 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 достаточно 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 в различиями в степени снижения холестерина (общего и ЛПНП), которая была большей в исследовании ASCOT. Если рассматривать континуум развития заболевания 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 сопровождалась 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 события, 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 внутрисерпечных 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 уровня 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 постпрандиального 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, осознали важность диспансерного наблюдения, периодического освидетельствования и рассмотрения вопроса о изменении 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 позволяют 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, подготавливаемых этими обществами.

Литература

Ключевые слова к списку литературы

CT – 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, Mancia 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, Fieback 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 randomized 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 ME. 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, Birkenhager 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* 1971; 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 treat ment 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 screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–2828. OS
22. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit pre diction 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 IU, 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, Lanti 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, Lanti 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. Rodas A, Sans S, Balana LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintro I. 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, Filippiak 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 ran domised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75–81. OS
33. Conroy RM, Pyorala 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. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager 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, Kolloch 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. Rullope 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, Michevi 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. Yikona JI, 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, Trinarco 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, Beilin 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 Rossetti 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, Hemmig 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, Manktelow B, Fortherby MD, Potter JF. 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, Ukkari L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469–473.
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. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58–67. 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, Schluskel 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, Schiavina 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, Pini 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. Lety 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. Lety 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. Ciulla M, Paliotti 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, Shemanski 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, Levenson 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, Henning 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, Rudnick 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, Frohlich 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, Guyonvarch 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, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, 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, Lety 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, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817–821. OS
114. Rutlope 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, Zimman 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, Diercks 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, Tighiouart 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. Rullope 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. Houthan 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, Omae 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, Brunck 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. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelsehoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401–411. MA
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, Simicic 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, Schluskel 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, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–318. OS
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. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis 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, Zancanato 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, Rabn 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, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent 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, Rullope 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. Primates 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: 97–104. 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 of 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. Puddley 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. Puddley 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. Epidemiologic 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. Puddley 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, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal K, 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. Puddley 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): 425–455. RV
192. Culler 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, Puddley 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. Lithell H, Hansson L, Skog 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, Syvertsen 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, Ruilope 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, Elliott 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, Birkenbager 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, Zannad 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 LIFE 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, Ruilope 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, Hennig 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. Thurmann 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, Kahan 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 neuro-hormonal 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. 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
232. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone 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, Gerdts 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, Donate 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, Hunninghake DB, Mancini GB, 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, Moyse 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, Murchu 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. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto 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) sub-study. *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, Lithell 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): I. 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, Pyorala 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. Dinneen 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 RJr, 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. D): 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, Jha 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, Ghalik 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, Labera 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, Hauth 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, Vilmar 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-Smart 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, Dahlof 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 (ASCOTLLA). 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, Moynihan 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, Rubins 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. Shephard J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane 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. Shephard 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, Athyrou 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, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. J Hypertens 2002; 20: 2301–2307. 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, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998; 21: 360–367. OS
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

Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума

Е.В.Шляхто, А.О.Конради
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Глубокие мысли всегда бывают до того простыми, что нам кажется, будто мы сами додумались до них.

А.Маре

Гипертоническая болезнь (ГБ), или эссенциальная гипертензия, претерпела чрезвычайно большое количество изменений в классификации за относительно недолгий срок выделения ее в самостоятельную нозологическую форму. При этом аналогично многим другим патологическим состояниям современная классификация артериальной гипертензии (АГ) базируется на длительной истории ее модификаций.

Совершенствование самой методологии регистрации артериального давления (АД), а также данных эпидемиологии определили место АГ среди других факторов риска и развивали в основном количественный подход к классификации АГ, основанный на уровне повышения АД.

Результаты интенсивного изучения этиологии и патогенеза заболевания сформировали два других направления в классификации. Первое из них базируется на выделении стадийности заболевания, что пыталось в каждый период истории становления науки о ГБ осуществить многие выдающиеся отечественные и зарубежные ученые. При этом на пути выделения стадий болезни так или иначе вставал вопрос о связи ГБ с другими факторами риска, а также с сопутствующими заболеваниями, такими как атеросклероз и сахарный диабет, и осложнениями, к числу которых прежде всего относили инфаркт миокарда и инсульт. С одной стороны, большинство исследователей осознавали, что связь между атеросклерозом и АГ не является прямой причинно-следственной, с другой стороны, уже более 50 лет назад было очевидно, что АГ, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность являются звеньями в цепи последовательных событий, которые неизменно ведут к летальному исходу. По-видимому, именно на этом были основаны попытки объединения в одну классификацию различных патологических состояний, что сегодня нашло свое отражение в понятии сердечно-сосудистого континуума. Следует отметить, что на пути становления эти представления встречали подчас достаточно ожесточенное сопротивление последователей других школ и до сих пор классификация ГБ по стадиям не имеет всеобщего признания. Так или иначе, вся история мировой науки привела сегодня к единой точке зрения о необходимости оценки у больного не тяжести отдельной сердечно-сосудистой патологии, а суммарного сердечно-сосудистого риска. Таким образом, современная классификация имеет скорее в своей основе не патогенетический или этиологический принцип, а прогностическую значимость, а понятие стадии предполагает не только истинную стадийность процесса, как это выглядело, например, в классификации Г.Ф.Ланга, но и суммирование прогностических факторов, в ряду которых существенное значение отводится АГ.

Еще одним направлением было выделение клинко-патогенетических форм (или вариантов) болезни, что до сих пор является предметом активного изучения. Такой подход основан прежде всего на представлении о неоднородности самой эссенциальной гипертензии с точки зрения ее этиологии и патогенеза. Сегодня оно нашло свое отражение в развивающемся генетическом направлении заболевания, что предполагает

наличие первичных различий в этиопатогенезе АГ. При этом многие ученые и сейчас считают необходимым выделение вариантов течения АГ, что, безусловно, не лишено оснований. Тем не менее, несмотря на обилие предложенных классификаций, единой точки зрения и достаточных научных оснований для введения такой классификации для широкого использования нет.

В 1951 г. в работе К.Н.Замысловой [1] было отмечено, что уже на тот период времени в литературе было предложено более 50 классификаций ГБ. С тех пор вопрос классификации пересматривался еще десятки раз, что со временем в мировой практике стало систематическим коллегиальным процессом и выражалось в регулярной разработке и издании рекомендаций по диагностике и лечению АГ, при этом непременно рассматривались вопросы меняющейся классификации. Благодаря господствующему влиянию основополагающих школ Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова отечественная классификация ГБ, являясь на тот момент времени чрезвычайно удачной и прогрессивной, длительное время не изменялась после 50-х годов прошлого столетия. Это было обусловлено еще и относительной разобщенностью отечественной и мировой медицинской науки, что привело к тому, что первые издания международных рекомендаций по диагностике и лечению АГ, так же как и рекомендации национального объединенного комитета США (JNC), были практически недоступны отечественным читателям. И даже после того, как подобные рекомендации были переведены и изданы на русском языке (например, рекомендации ВОЗ, 1993 г.), в России они не носили характер официально рекомендуемого документа. Лишь в 2001 г. были разработаны и приняты рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [2], которые объединили достижения мировой и отечественной кардиологической школы и привели в соответствие отечественную и мировую классификацию АГ, что значительно облегчит международное сотрудничество в науке и в то же время улучшит диагностику и лечение АГ в России.

Классификация АГ с позиций уровня АД

В 1828 г. Пуазейль впервые применил для измерения кровяного давления ртутный манометр и понятие АД стало входить в клиническую практику. Реально широкое внедрение измерения АД в клинику началось лишь в начале XX века благодаря открытию Н.С.Короткова. Это позволило достаточно широко диагностировать данное состояние и поставило вопрос о нормальных и патологических значениях АД, а в последующем и о классификации АГ по степени тяжести.

Еще в своей монографии "Гипертоническая болезнь" Г.Ф.Ланг писал, что указать "какой-либо определенный уровень (точную цифру) нормального артериального давления нельзя... отмечается тенденция придавать значение небольшому повышению АД, так как опыт показывает, что оно определяет наклонность к дальнейшему его повышению" [3].

До 60-х годов пороговые значения диагностики АГ как таковые отсутствовали, так как существовала точка зрения о возрастных нормативах АД и те значения АД, которые мы сегодня относим к АГ, у пожилых лиц считались нормальными показателями. Вся последующая история была связана с доминированием эпидемиологических исследований, в которых накапливалось все больше доказательств в пользу важности даже незначительного

Таблица 1. Классификация АГ по уровню АД JNC-IV (1988 г.)

Уровень АД, мм рт. ст.	Категория
ДАД <85 85–89	Нормальное АД Высокое нормальное АД
90–104 105–114 ≥115	Мягкая АГ Умеренная АГ Тяжелая АГ
САД (при ДАД<90) <140 140–159 ≥160	Нормальное АД Пограничная ИСАГ ИСАГ

Таблица 2. Классификация АГ по уровню АД ВОЗ/МОГ (1993 г.)

Категория	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Нормальное	<140	<90
Мягкая АГ	140–180	90–105
Подгруппа – пограничная АГ	140–160	90–95
Умеренная и тяжелая АГ 2-й степени	≥180	≥105
ИСАГ	≥140	<90
Подгруппа – пограничная АГ	140–160	<90

повышения АД и необходимости его снижения, в том числе у пожилых лиц. При этом критерии диагностики АГ постепенно становились все более “жесткими”.

В 1962 г. экспертами ВОЗ были введены строгие критерии для диагностики АГ, которые были подтверждены в 1978 г. [4]:

- нормальное АД – менее 140/90 мм рт. ст.;
- пограничная АГ – 141–159/91–94 мм рт. ст.;
- артериальная гипертензия – более 160/95 мм рт. ст.

Со временем накопление данных о высоком риске больных с пограничной АГ данное деление было пересмотрено (1985 г.) и введены пороговые значения для АГ – 140/90 мм рт. ст. К сожалению, официальное принятие пороговых значений для диагностики АГ в России состоялось лишь в 2001 г. (рекомендации ВНОК). При этом нельзя не отметить, что уже в годы Великой Отечественной войны сотрудники клиники Г.Фланга при обследовании населения использовали пороговые значения 140/90 мм рт. ст. [5].

Впервые деление АГ по степени тяжести было предложено рекомендациями JNC-IV в 1988 г. [6]. Следует отметить, что тогда деление АГ на категории было основано на уровне лишь диастолического АД (ДАД), а роль систолического АД (САД) считалась существенной только для диагностики изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Доминирующая роль САД в определении сердечно-сосудистого риска была доказана еще в 1988 г. [7], но вошло САД наравне с ДАД в классификацию лишь с начала 90-х годов (JNC-V и Рекомендации ВОЗ 1993 г.) [8, 9].

Длительное время оставался также спорным вопрос о месте пограничной АГ в классификации. Этот термин несколько раньше “исчез” из рекомендаций JNC, а в 1993 г. в рекомендациях ВОЗ был включен в группу мягкой АГ (табл. 2).

Еще одним существенным моментом эволюции нормативов АД явилось отношение к нормальному АД. Первоначально появился термин высокого нормального АД (1988 г.), а в последующем (1997 г.) – оптимального АД, что еще более подчеркнуло важность даже незначительного повышения АД в сердечно-сосудистом риске.

Рекомендации ВОЗ и JNC нередко имели существенные различия в трактовке тех или иных понятий. Так, рекомендации ВОЗ 1993 г. объединили умеренную и тяжелую АГ в одну группу, что просуществовало до 1999 г., тогда как в этом же году (1993 г.) в рекомендациях JNC-V появилось 4 степени АГ в связи с выделением так называемой очень тяжелой АГ (табл. 3). Последнее в дальнейшем было упразднено в связи с перегруженностью классификации и отсутствием убедительных данных о суще-

Таблица 3. Классификация АГ JNC-V (1993 г.)

Категория	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм. рт. ст.)
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130–139	85–89
Мягкая АГ (1-й степени)	140–159	90–99
	140–149	90–94
Умеренная АГ (2-й степени)	160–179	100–109
Тяжелая АГ (3-й степени)	180–209	110–119
Очень тяжелая АГ (4-й степени)	≥210	≥120

Таблица 4. Современная классификация АГ в зависимости от уровня АД (ВНОК, 2001)

Категория	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130–139	85–89
АГ 1-й степени	140–159	90–99
Подгруппа – пограничная АГ	140–149	90–94
АГ 2-й степени	160–179	100–109
АГ 3-й степени	≥180	≥110
ИСАГ	≥140	<90
Подгруппа – пограничная АГ	140–149	<90

ственным различии прогноза у больных с “тяжелой” и “очень тяжелой” АГ.

После длительного периода переработки классификация АГ в зависимости от уровня АД выглядела почти идентично в рекомендациях JNC-VI (1997 г.) [10], ВОЗ (1999 г.) [11] и российских экспертов ВНОК (2001 г.) [2] (табл. 4). Кроме того, во всех последних рекомендациях основной акцент делается на стратификации риска, которая также принципиально не различается.

В 2003 г. вышли в свет новые рекомендации JNC-VII [12], Европейского общества по изучению АГ совместно с Европейским кардиологическим обществом [13], а также позиция МОАГ-ВОЗ по лечению АГ [14]. При этом рекомендации JNC-VII предложили использовать двухуровневую классификацию АГ, объединив 2-ю и 3-ю степени АГ, так как тактика лечения в обоих случаях принципиально не отличается. Такое решение было принято в основном из соображения упрощения классификации для практических врачей. Напротив, и европейские, и международные рекомендации сохраняют деление АГ на 3 степени тяжести, что подразумевает и соответствующую стратификацию риска. Более того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов в стратификацию риска введены больные с нормальным и высоким нормальным АД, так как при наличии органических поражений и ассоциированных состояний они имеют средний или даже высокий риск осложнений и нуждаются в лечении.

ИСАГ

Еще в 1923 г. в руководстве по внутренним болезням Меринга [15] указывалось на то, что у больных с АГ “артериальное максимальное давление повышено, тогда как минимальное давление часто не представляет соответствующего повышения. Разность при этом бывает гораздо больше, чем у здоровых лиц...”. Исследования 80-х годов прошлого столетия показали чрезвычайно высокий риск, ассоциированный с ИСАГ и высоким пульсовым АД [16–18]. Начиная с 1988 г. ИСАГ является неотъемлемым атрибутом классификации АГ наряду с обычной систолидиастолической АГ. Однако в последних рекомендациях JNC она не выделена отдельной строкой, что не отрицает ее классификации согласно общей схеме по уровню систолического АД.

Классификация ГБ

По мере накопления знаний о клинической картине, течении и исходах ГБ предлагались ее классификации, основанные или на особенностях течения, или синдромальных проявлениях, или на фазах развития. При этом критерии оценки таких фаз также постепенно изменялись и основывались первоначально на особенностях

Таблица 5. Классификация и номенклатура ГБ и симптоматических гипертензий (1951 г.)

Клинические варианты по течению	Стадия	АД	Варианты по преобладанию клинических проявлений
ГБ с медленно прогрессирующим течением	1-я	Периодическое повышение АД, нет поражения почек, ЭКГ, сетчатки	1. Преимущественное поражение сердца
	2-я	Неустойчивое, но постоянное повышение АД, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), динамические нарушения мозгового кровообращения, преходящая альбуминурия, ангиопатия	2. Преимущественное поражение мозга
	3-я	Стойкая АГ, АД снижается при сердечной недостаточности, инфарктах, инсультах, инсульты, почечная недостаточность, кровоизлияния в сетчатку	3. Преимущественное поражение почек
ГБ с быстро прогрессирующим течением Симптоматические АГ	Стойкая АГ	Быстрое нарастание изменений ЦНС, почек, глазного дна, сердца, сочетанные поражения	4. Смешанный тип
		1. Почечные 2. При поражении ЦНС 3. Гемодинамические 4. Эндокринные	

Таблица 6. Классификация гипертонической болезни (ВОЗ, 1962 г.)

Стадия	Критерии
1-я	АД>160/95 мм рт. ст. Отсутствуют изменения органов, обусловленные АГ (ГЛЖ, поражение сетчатки, нефросклероз)
2-я	АД>160/95 мм рт. ст. Имеются изменения внутренних органов (сердце, почки, мозг, глазное дно), обусловленные АГ, но без нарушения их функции
3-я	АД>160/95 мм рт. ст. Имеются изменения органов, обусловленные АГ, с нарушением их функции (сердечная недостаточность, кровоизлияния на глазном дне и его дегенеративные изменения, отек и/или атрофия зрительного нерва, хроническая почечная недостаточность, инсульт)

Таблица 7. Классификация АГ, по стадиям (ВОЗ 1993, 1996 гг.)

Гипертоническая болезнь 1-й стадии – отсутствие изменений в органах-мишенях
Гипертоническая болезнь 2-й стадии – наличие одного и/или нескольких изменений со стороны органов-мишеней
• ГЛЖ (ЭКГ, ЭхоКГ или рентгенография)
• Протеинурия и/или креатининемия 1,2–2,0 мг/дл
• Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки
• Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки (сонные артерии, аорта, бедренные и подвздошные артерии)
ГБ 3-й стадии
Наличие симптомов поражения органов-мишеней
Сердце
Инфаркт миокарда
Стенокардия
Застойная сердечная недостаточность
Мозг
Инсульт
Транзиторная ишемическая атака
Гипертоническая энцефалопатия
Сетчатка
Геморрагии или экссудаты с наличием или отсутствием отека соска зрительного нерва
Почки
Креатининемия более 2 мг/дл
Почечная недостаточность
Сосудистые заболевания
Расслаивающая аневризма аорты
Симптоматическое поражение периферических артерий

клинической картины и поведения самого АД, а в последующем – на поражении органов-мишеней. Кроме того, многие из предложенных классификаций так или иначе пытались отразить основные патогенетические механизмы, участвующие в поддержании АГ в тот или иной период заболевания. Взгляд на патогенез ГБ нередко был субъективным, что находило свое отражение в субъективности некоторых классификаций.

Одним из направлений в 30-е годы прошлого столетия явилось деление ГБ на стадии в зависимости от картины глазного дна, так как оценка поражения других органов в тот период времени была методически малодоступна [19–22].

В 40-е годы в бывшем СССР разгорелись наиболее активные дебаты в отношении выделения форм и стадий ГБ. Е.М.Тарееву принадлежит выделение доброкачественной и злокачественной форм гипертонии (1936 г.). Автор выделял их как “именно формы, а не стадии”, но признавал единую этиологию обеих форм [23].

Принцип четкого выделения стадий был положен в основу классификации российскими учеными – в пер-

вую очередь Г.Ф.Лангом, а также Л.И.Фогельсоном, В.Ф.Зелениным [24].

Достаточно оригинальной и прогрессивной для того времени была классификация Л.И.Фогельсона (1939 г.) [25]:

- 1-я стадия (начальная) – эссенциальная гипертония без артериолосклеротических изменений. Имеется лишь повышенный тонус артериол;
- 2-я стадия (выраженная) – признаки артериолосклероза органов без резкого нарушения их функции. Преобладающие синдромы – сердечный, почечный или мозговой;
- 3-я стадия – изменения в артериолах внутренних органов, приводящие к резкому нарушению их функции.

Похожее деление было предложено Н.Д.Стражеско в 1940 г., который также выделил три фазы в течении АГ – “молчаливую”, “органическую”, которая “мало-помалу” переходит в “дистрофический период” (или “злокачественную фазу”) [26].

В.Ф.Зеленин сделал в 1945 г. еще один шаг вперед и выделил еще одну фазу течения – преморбидное (преги-

перитоническое) состояние и 4 фазы развития самой болезни – транзиторную, неврогенную, стабильную и фазу исходов [27].

Однако наиболее основополагающее деление ГБ на стадии как последовательно сменяющие друг друга состояния, отражающие развитие не только болезни, но и ее патогенеза во времени, принадлежит Г.Ф.Лангу (1947 г.) [3]. Первой стадией болезни он считал нейрогенную стадию, в которой выделял фазу транзиторных повышений давления и фазу неустойчивой гипертонии. Затем, по мнению акад. Г.Ф.Ланга, наступает переходная стадия, в которой начиналось поражение органов-мишеней, и заканчивается все нефрогенной стадией болезни, когда нейрогенные механизмы утрачивают свое значение, развиваются грубые поражения органов-мишеней и стойкая необратимая АГ. Отдельно выделялся синдром злокачественной АГ, описание которой не изменилось и по современным представлениям. Созданная Г.Ф.Лангом классификация была по своей сути отражением его представления о патогенезе болезни – от нейрогенных механизмов к гуморальным (нефрогенным), но она не слеза в себе все основные принципы современного деления ГБ на стадии, которые основываются прежде всего на поражении органов-мишеней и осложнениях.

Примерно в это же время были выделены 2 основные формы: ГБ с медленно прогрессирующим течением и ГБ с быстро прогрессирующим течением. При этом деление стадий 1–2 было применимо лишь для 1-й формы течения, тогда как 2-я по сути являлась эквивалентом синдрома злокачественной АГ и определялась как стойкое и высокое АД (особенно диастолическое), не снижающееся даже при сердечной недостаточности после инфарктов и инсультов. В этой стадии также отмечалось прогрессирующее поражение центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки. Эта классификация была принята на Конференции по гипертонической болезни 23–26 июня 1951 г. в Ленинграде (табл. 5) и впервые введена в официальный список болезней Минздрава СССР [24].

Интересно подчеркнуть, насколько классификация российских экспертов 1952 г. “совпадает” с классификацией, приводимой в соответствующей рубрике МКБ 10-го пересмотра, принятой в 1995 г. [28].

Параллельно школа А.Л.Мясникова в Институте терапии АМН СССР рекомендовала обязательное деление стадий ГБ на подстадии А и Б, отражающие глубину и устойчивость заболевания в пределах одной стадии [24]:

- 1-я стадия
 - фаза А – латентная, или прегипертоническая
 - фаза Б – переходящая (транзиторная)
- 2-я стадия
 - фаза А – неустойчивая (лабильная)
 - фаза Б – устойчивая (стабильная)
- 3-я стадия
 - фаза А – компенсированная
 - фаза Б – декомпенсированная

Следует отметить, что большинство ранних классификаций по стадиям не только старались показать развитие заболевания во времени, но и связать тяжесть повышения АД, его устойчивость с поражением органов-мишеней. Сегодня такие попытки уже не предпринимаются, так как стало очевидным, что четкого параллелизма в развитии поражений органов, уровне АД и клиническом течении АГ нет. Интересно отметить, что многие русские ученые понимали это задолго до наших дней. Так, Л.И.Фогельсон в 1960 г. писал: “... не определяет стадии гипертонической болезни и высота артериального давления. Не может явиться безусловным показателем стадии процесса лабильности или стабильности артериального давления” [29].

Сегодня в столь привычное понятие стадии ГБ мы вкладываем принципиально иное содержание, понимая под утяжелением стадии ухудшение прогноза, а не естественное течение болезни. Что касается уровня АД, то понятие стадии в этом отношении заменено степенью во избежание ошибочного ее толкования.

Интересно, что в то время, как в СССР было предложено столь большое количество классификаций, за рубе-

жом (40–50-е годы) деление АГ на стадии не использовалось. Наиболее известный в то время немецкий ученый И.Паль выделял острые и хронические гипертонии [30], а среди хронических (перманентных) – наследственную, приобретенную, первичную и вторичную. В основополагающей монографии Pikkering по ГБ (1955 г.) проведено только деление АГ на первичную и вторичную формы, а также на доброкачественную и злокачественную фазу без какой-либо детализации [31].

Трехстадийная классификация ГБ была впервые принята ВОЗ в 1962 г. (табл. 6). Тогда же отдельно была выделена группа больных с пограничной АГ (140–159/90–94 мм рт. ст.) [32].

В 1978 г. экспертами ВОЗ были введены столь привычные для России (но существенно пересмотренные ВОЗ в 1993 г.) представления о значении ГЛЖ (по данным ЭКГ и рентгенографического исследования) и ретинопатии для диагностики 2-й стадии болезни, так же как и поражение сердца и мозга как главных критериев 3-й стадии [4].

Последняя редакция 3-стадийной классификации ГБ была разработана экспертами ВОЗ в 1993 г. и больше практически не менялась (табл. 7).

Действующая классификация ГБ по стадиям (рекомендации ВНОК 2001 г.) претерпела с 1993 г. незначительные изменения. Принципиальными из них можно назвать лишь те, которые связаны с введением понятия ассоциированных клинических состояний (в отличие от поражения органов-мишеней) для установления 3-й стадии болезни. Это сегодня позволяет уйти от тех сложностей, которые возникали при формулировке диагноза в отношении связи атеросклероза и АГ во времена А.Л.Мясникова: “подобные сочетания создают дополнительные трудности для классификации гипертонической болезни и требуют тщательного анализа сложного вопроса о взаимодействии гипертонической болезни и атеросклероза в каждом отдельном случае”. В современной классификации подчеркивается, что деление на стадии болезни не отражает развитие заболевания во времени и причинно-следственные взаимоотношения между АГ и имеющейся патологией (в частности, стенокардией и инфарктом миокарда). Наличие ассоциированных состояний позволяет отнести больного в более тяжелую группу риска и поэтому требует установления большей стадии заболевания, даже если изменения в данном органе не являются, по мнению врача, непосредственным осложнением ГБ. При этом хочется напомнить слова Г.Ф.Ланга, сказанные им в отношении формулировки диагноза ГБ еще в 40-е годы прошлого столетия о том, что “прежде всего следует определить тот период и ту фазу, в которой находится болезнь, так как это имеет решающее значение для прогноза... Затем следует уточнение явлений со стороны сердца, определение наличия и степени его недостаточности, наличие, характер и степень явлений со стороны коронарных артерий, состояние мозгового кровообращения, глазного дна, почек... Конечно такой индивидуальный диагноз должен содержать и все осложнения, не связанные определенно с гипертонической болезнью” [3]. Сегодня можно лишь изумляться тому, что еще в 1935 г. в знаменитой классификации болезней Г.Ф.Ланг отнес сердечную недостаточность в рубрику проявлений ГБ [33].

Другие изменения содержания стадий ГБ включают введение коронарной реваскуляризации как критерия наличия ассоциированных состояний, а также диабетической нефропатии. При этом гипертоническая энцефалопатия удалена из данного списка и переведена в критерий неотложных ситуаций при АГ. Таким образом, используемая уже в течение 10 лет классификация ГБ явилась по сути основой для формирования той стратификации риска, которая сегодня считается основным нововведением в рекомендациях ВОЗ и ВНОК (табл. 8, 9).

Следует отметить, что структура факторов риска, органов поражений и ассоциированных состояний несколько изменена в последней версии Европейских рекомендаций 2003 г. [12] и включает введение в факторы риска абдоминального ожирения, уровня С-реактивно-

Таблица 8. Стратификация (распределение) АГ по степени риска

Факторы риска и анамнез	АД, мм рт. ст.		
	степень 1 (мягкая АГ) САД 140–159 или ДАД 90–99	степень 2 (умеренная АГ) САД 160–179 или ДАД 100–109	степень 3 (тяжелая АГ) САД ≥180 или ДАД ≥110
1. Нет ФР, ПОМ, АКС	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
2. Есть 1–2 фактора риска, нет ПОМ, нет АКС	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
3. Есть 3 ФР и более и/или ПОМ, и/или СД, нет АКС	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
4. Есть АКС, ПОМ +-, ФР+-	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. ФР – факторы риска; ПОМ – поражение органов-мишеней; АКС – ассоциированные клинические состояния. Уровни риска (риск инсульта или инфаркта миокарда в ближайшие 10 лет): низкий риск (1) = менее 15%; средний риск (2) = 15–20%; высокий риск (3) = 20–30%; очень высокий риск (4) = 30% или выше.

Таблица 9. Критерии стратификации риска (рекомендации ВНОК 2001 г.)

Факторы риска	Поражение органов-мишеней	Ассоциированные клинические состояния
Основные		
Мужчины старше 55 лет	Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, ЭхоКГ или рентгенография)	Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака
Женщины старше 65 лет	Протеинурия и/или креатининемия 1,2–2,0 мг/дл	Заболевания сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, застойная сердечная недостаточность
Курение	Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки	Заболевания почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (креатининемия более 2 мг/дл)
Холестерин более 6,5 ммоль/л	Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки	Сосудистые заболевания: расслаивающаяся аневризма аорты, симптоматическое поражение периферических артерий
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин моложе 65 лет и мужчин моложе 55 лет)		Гипертоническая ретинопатия: геморрагии или экссудаты, отек соска зрительного нерва
Сахарный диабет		
Дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз больного АГ:		
– Снижение ХС ЛПВП		
– Повышение ХС ЛПНП		
– Микроальбуминурия при диабете		
– Нарушение толерантности к глюкозе		
– Ожирение		
– Малоподвижный образ жизни		
– Повышение фибриногена		
– Социально-экономическая группа риска		

Примечание. ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

го белка и липопротеидов высокой плотности (см. соответствующие таблицы, приведенные в тексте Европейских рекомендаций), а также исключения ангиопатии из списка поражений органов-мишеней. Еще одним важным нововведением стало включение в таблицу стратификации риска больных с нормальным и высоким нормальным АД, которые могут иметь повышенный риск при наличии ПОМ и АКС.

Стратификация риска имеет отчетливую прогностическую направленность и призвана прежде всего дифференцировать подход к ведению больных различных групп риска. Согласно такому подходу все пациенты с ГБ 2-й стадии попадают не менее чем в группу высокого риска, а с 3-й – в группу очень высокого риска.

В современной классификации, как и в самой стратификации риска, отражен по сути принцип сердечно-сосудистого континуума, а которым ГБ 1-й стадии (без поражения органов-мишеней) выступает как фактор риска (или стадия А сердечной недостаточности), 2-я стадия ГБ с ГЛЖ и его ремоделированием становится стадией В сердечной недостаточности, тогда как развитие самой сердечной недостаточности либо из-за ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, либо минуя этот путь, переводит больного не только в 3-ю стадию ГБ, но и в стадию С сердечной недостаточности, к группе максимально высокого риска.

В связи этим хочется еще раз отметить прозорливость наших учителей, в частности ГФЛанга: «Наличие явлений сердечной недостаточности при гипертонической болезни всегда ухудшает прогноз... Имеет значение, насколько сердечная недостаточность обусловлена переутомлением сердечной мышцы и насколько – нарушением коронарного кровообращения» [33].

Другие принципы классификации ГБ

В настоящем обзоре намеренно не рассматривается этиологическая классификация АГ, так как представленные

принципы классификации относятся в основном к первичной (эссенциальной) АГ. Не рассматриваются также и варианты классификации гипертонических кризов, которые также претерпели немало изменений и заслуживают отдельного анализа.

Одним из направлений в создании классификации было выделение ее различных форм, исходя из особенностей клинической картины и патогенеза. Фольгард в 1923 г. [34] разделил ГБ на «красную и бледную». При этом он предполагал, что такое деление связано с поражением сосудов. Кораньи в 1935 г. – на «жирную и тощую», во Франции АГ делили на плеврические и кахектические типы. Заслуживает внимания выделение овариальной (климактерической) формы [34].

В СССР в 1938 г. была предложена классификация В.М.Когана-Ясного [35], неоднократно критикуемая ГФЛангом. Она была основана на признании полиэтиологичности ГБ и выделяла формы, различные по патогенезу, – вегетативно-нервную, вегетативно-эндокринную, вегетативно-гуморальную, склеротическую, токсическую. Аналогичные классификации, которые теперь уже представляют лишь риторический интерес, предлагались и на Западе. Так, близкой по содержанию была классификация Dumas (1931 г.), который предлагал деление АГ на эндокринную, вегетативно-нервную и нефрогенную гипертонию [36].

Большое влияние на формирование классификации в свое время оказали экспериментальные исследования. Так, в 1939 г. была предложена классификация, которая была названа физиологической, так как основывалась на способах получения АГ у экспериментальных животных. Все случаи эссенциальной АГ были подразделены на 5 групп – почечные, гипертензивный диэнцефалический синдром, эндокринная АГ, артериосклеротическая и гипертония, не поддающаяся классификации [37]. Реально эта классификация более относилась к симптоматической АГ, нежели к эссенциальной.

До сих пор в научных исследованиях достаточно широко используется гемодинамическая классификация АГ на эу-, гипо- и гиперкинетические типы кровообращения, которая не имеет четкой клинической направленности. Ее прототипом можно считать классификацию А.И.Нестерова и Е.И.Захаровой (1948 г.), которые предложили делить ГБ на: 1) болезнь с повышением АД и тонуса сосудов и 2) с повышением АД и снижением тонуса сосудов и их ареактивности.

В свое время, в эпоху господства теории роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе эссенциальной АГ, чрезвычайно популярным было деление АГ в зависимости от активности ренина плазмы на гипо-, нормо- и гиперрениновые варианты [38]. Сторонники солевой теории патогенеза по-прежнему активно выделяют соль-чувствительные и соль-резистентные формы АГ. Помимо этого, неоднократно предлагалось выделять АГ ювенильного и пожилого возраста, что сегодня не входит в классификацию, но особенности патогенеза и лечения АГ у подростков и пожилых лиц рассматриваются во всех современных рекомендациях. Оригинальная классификация ГБ на клинико-патогенетические формы была предложена М.С.Кушаковским [39], которая предполагала прежде всего дифференцированный подход к терапии. Выделялась гиперadrenergическая форма гипертонии, гипергидратационная (или объемзависимая), кальцийзависимая и цереброваскулярная формы.

Некоторые авторы предлагали выделять помимо медленно и быстро прогрессирующих форм течения ГБ не прогрессирующую форму и форму с обратным развитием, а также отдельное "кризовое" течение. Кроме этого, предлагалось и предлагается выделять острую и хроническую АГ [30, 40].

Таким образом, можно сказать о том, что клиническая классификация АГ, претерпевая все новые модификации, постепенно становится чем-то более емким, чем банальная классификация одной патологии. Аналогичные тенденции наблюдаются и в классификациях других заболеваний и синдромов. Сегодня классификация любой сердечно-сосудистой патологии должна иметь прогностическую направленность, так как основной ее целью должен стать не столько корректно сформулированный диагноз, сколько дифференцированный подход к лечению. По-видимому, дальнейшая разработка классификаций основных болезней сердечно-сосудистой системы будет идти по линии классификации единого сердечно-сосудистого континуума, к чему уже вплотную подошла используемая сегодня классификация ГБ.

Литература

1. Замыслова КН. Клиническая характеристика и классификация основных форм гипертонической болезни. Вопросы гипертонической болезни и недостаточности кровообращения. Горький, 1951; с. 13–29.
2. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертонии. Артериальная гипертония 2001; 7 (Приложение).
3. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950.
4. WHO expert Committee Report. Arterial Hypertension-technical report Series. Geneva, WHO, 1978.
5. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Академик Г.Ф. Ланг и его школа, М., 1999; с. 28.
6. Joint National Committee. 1988 report of the Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure

- (JNC V). Arch Intern Med 1988; 148: 1023–38.
7. Rutan GN, Kuller LH, Hirst S et al. Can Med Association J 1988; 117: 492.
8. Joint National Committee. Report on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The fifth Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 154–83.
9. The guidelines Sub-committee of the WHO-ISH mild hypertension liaison Committee. 1993 Guidelines for the Management of Mild Hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. J Hypertension 1993; 11: 905–18.
10. The sixth Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–46.
11. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–85.
12. The Seventh Report of the Joint National Committee on/NIH Publication. No. 03-5233. 2003, May.
13. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
14. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1983–92.
15. Меринг Д. Руководство по внутренним болезням. Практическая медицина, Петрозаводск, 1923; том 1, с. 362.
16. Birkenbader 1988, J Hypertens 1988; 6 (Suppl): S21–7.
17. Kannel WB. J cardiovascular pharmacol 1989; 13 (Suppl. 1): S4–S9.
18. Siegel D, Kuller L, Lazars NB et al. A. J Epidemiol 1987; 126: 385.
19. Brana J, Radnai P. Die Prognose der Hypertonie auf Grund der Gefaßveränderungen im augenbintergrunde. Wien. Arch inn med 1935; 27: 371–84.
20. Филатов В.П., Кацук М.Э. Диагностика гипертонии по офтальмологическим признакам. Врач. дело. 1940; 7–8: 515.
21. Wagner HP, Norman MK. Diffuse arterial disease with hypertension and the associated retinal lesions. Medicine 1939; 18: 317–430.
22. Сабуров Г.Я. Изменения глазного дна на ранних стадиях гипертонической болезни. В кн.: Гипертоническая болезнь. М., 1948, 7: 27–8.
23. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. М., 1948.
24. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М., 1954.
25. Фогельсон Л.И. Эссенциальная гипертония (Гипертоническая болезнь). Сов. мед. 1939; 17–8.
26. Стражеско Н.Д. Спорные вопросы в учении о гипертонии. Клин. мед. 1940; 18 (5): 5–13.
27. Зеленин В.Ф. Фазы (стадии) клинического течения гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь. Новости медицины. М., 1948; 7: 1–3.
28. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр, ВОЗ. Женева. 1995; 1: 484–6.
29. Фогельсон Л.И. Врачебно-трудовая экспертиза при внутренних болезнях. Болезни сосудистой системы. М.: Медгиз 1960; с. 117.
30. Паль И. Заболевания сердечно-сосудистого тонуса. Государственное издательство биологической и медицинской литературы. М.–Л. 1937. Болезни тонуса сердца и сосудов 85–109.
31. Pickering GW. High blood pressure. London 1955.
32. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей под редакцией Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992; 3: 152–80.
33. Г.Ф.Ланг. Избранные труды. М.: Медицина, 1975; с. 180.
34. Руководство по внутренним болезням под редакцией Е.М.Тареева. Болезни сердечно-сосудистой системы. Том II, редактор тома А.Л.Мясников. М., с. 64.
35. Коган-Ясный В.М. Гипертония: клиника, патогенез, классификация, терапия. Врачеб. дело 1939; 12: 715–26.
36. Dumas A. La maladie hypertensive. Pressure med 1931; 39: 129–31.
37. Schroeder HA. Studies of essential hypertension; classification. Arch Intern Med 1939; 64: 927–51.
38. Laragh JH, Searley DL. Использование ренино-натриевого профиля для диагностики и лечения артериальной гипертонии. Артериальная гипертония. М.: Медицина 1980; с. 215–44.
39. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Сотис, 1995.
40. Шулутоко Б.И., Перов Ю.Л. Артериальная гипертония. СПб., 1993.

Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией

Т.Ю.Демидова, А.С.Аметов, Л.В.Смагина
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО

Резюме. В статье приведены результаты динамического наблюдения и лечения 30 больных артериальной гипертензией (АГ), со стойким повышением артериального давления, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с сахарным диабетом типа 2.

Показан антигипертензивный эффект агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина и его положительное влияние на метаболические показатели и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, сахарный диабет типа 2, моксонидин.

Moxonidine in the correction of metabolic disturbances and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus associated with arterial hypertension

T.U.Demidova, A.S.Ametov, L.V.Smagina

Summary. The paper presents the results of a follow-up and treatment of 30 patients with arterial hypertension (AH) accompanied by the persistent blood pressure elevation that requires continuous antihypertensive therapy and that is associated with type 2 diabetes mellitus. It shows the antihypertensive effect of the imidazoline-receptor agonist moxonidine and its positive action on metabolic parameters and a risk for cardiovascular events in this group of patients.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, type 2 diabetes mellitus, moxonidine.

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) входят в число наиболее распространенных и опасных заболеваний. Известно, что 60–80% больных СД типа 2 имеют АГ, а около 50% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) страдают выраженными нарушениями углеводного обмена. Сочетание СД и АГ повышает риск развития микро- и макро-сосудистых нарушений и, соответственно, предопределяют высокую частоту ранней инвалидизации и смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний.

АГ и нарушения углеводного обмена патогенетически взаимосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности. Одним из важнейших дополнительных путей реализации их патогенетической взаимосвязи является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Механизмы ЭД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – монооксида азота (NO) вследствие оксидативного стресса. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные, что под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбоксана А₂ и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простациклин и оксид азота.

ЭД определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, что сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов, и служит основой для развития атеросклеротических изменений в интима сосуда, способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза.

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [2]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными

атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНПН). При пассаже через эндотелий ЛНПН подвергаются окислению и в интиму проникают в основном наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛНПН, обладающие прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение эндотелия, они стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию вазодилататоров и усиливают – вазоконстрикторов. Кроме того, кумулируясь в субэндотелиальном пространстве, они приобретают свойства макрофагов. Макрофаги секретируют биологически активные соединения, включая хемотоксины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани.

Результатом этих процессов является дефицит оксида азота и как следствие нарушение инициируемых им реакций, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этой категории больных [3].

Нарушение продукции вазодилатирующих факторов в эндотелии реализуется в повышении реактивности микрососудов, выражающемся в усилении ответа на сосудосуживающие агенты.

Кровообращение предпеченья человека является адекватной моделью для исследования функционального состояния емкостных и резистентных сосудов in vivo. Повышенный кровоток приводит к возникновению "напряжения сдвига" на эндотелий, который вызывает сдвиговую деформацию эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению ЭФР [4]. Таким образом, метод механической стимуляции эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после

артериальной окклюзии дает представление о состоянии эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Исследование ЭЗВД плечевой артерии в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелии ультразвуком высокого разрешения позволяет оценить вазо- и органопротективные возможности фармакотерапии с позиции модуляции продукции NO.

Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах сердечно-сосудистой системы побуждает к пересмотру терапевтических стратегий воздействия на эндотелий с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция ЭД наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Очевидна необходимость поиска гипотензивных препаратов, которые будут способствовать снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, обладать возможностью восстановления нарушенной функции эндотелия. Патогенетически обоснованным представляется применения в качестве гипотензивных препаратов агонистов I1 имидазолиновых рецепторов, блокирующих центральные механизмы активации симпатической нервной.

Цель исследования: изучить динамику ЭЗВД плечевой артерии и параметров метаболического синдрома у больных СД типа 2 на фоне 16-недельной гипотензивной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином (физиотенз, "Solva Pharma").

Материалы и методы

Проведено динамическое наблюдение и лечение 30 больных АГ, характеризующихся стойким повышением АД, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с СД типа 2. Среди них 5 мужчин и 25 женщин в возрасте от 43 до 62 лет (средний возраст $52,43 \pm 4,65$ года) с длительностью СД типа 2 от 2 до 13 лет (в среднем $4,77 \pm 2,69$ года) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем $6,93 \pm 2,98$ года). Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $7,41 \pm 1,25\%$.

Исходное среднее по группе систолическое АД клиническое (САД кл.) составило $159,8 \pm 6,2$ мм рт. ст., диастолическое АД клиническое (ДАД кл.) – $93,4 \pm 5,47$ мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись: симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Все пациенты имели индекс массы тела (ИМТ), превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил $32,27 \pm 4,40$ кг/м². Ожирение 1-й степени имели 33,33%, 2-й – 60%, 3-й – 6,66%. Висцеральное ожирение диагностировано у 86,66%. Средняя окружность талии (ОТ) у женщин составила $100,97 \pm 7,82$ см, у мужчин – $110,6 \pm 9,41$ см. Отношение ОТ/окружности бедер (ОБ) у женщин равно $0,91 \pm 0,06$ см, у мужчин – $0,97 \pm 0,04$ см.

Уровень HbA1c определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе "Diastat" фирмы "Bio – Rad" (США).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак и постпрандиально в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов "Рио-ИНС-ПГ-125-Г" (Беларусь). Согласно "нормативам" использованной в работе методики концентрацию ИРИ натощак считали нормальной, если она не превышала 25,0 мкЕд/мл. Предельные "нормативные" величины для постпрандиального уровня инсулина соответствовали 28,15 мкЕд/мл (данные предложены Ю.В.Зиминим [5]).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis

Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-R, разработанную D.Matthews [6].

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), α -ХС определяли в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания, на анализаторе Metrolab 2300 (France), липопротеиды очень низкой плотности ЛПОНП и ЛПНП – расчетным методом по W.Friedwald и соавт. [7].

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе "Spectrofluorometer-320". Уровень МДА рассчитывали в нмоль на мг белка (метод Лоури).

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24–26 ч после приема препарата. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно и через 16 нед терапии с помощью системы СМАД "ДОН" МД-01 (ЗАО «Медиком», Москва). Установку монитора осуществляли между 9 и 10 ч, регистрацию АД производили с интервалом 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторирования составляла 24–26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 ч (САД24, ДАД24), день (САДд, ДАДд) и ночь (САДн, ДАДн); "нагрузка давлением" по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанную по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10–20%. При СНС САД < 10% пациентов классифицировали как "non-dippers" (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД < 0% – как "night-peakers" (устойчивое повышение АД в ночные часы) [8].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем – ДАД < 85 мм рт. ст. [9]; по данным СМАД – снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [8].

Для оценки функционального состояния эндотелия, использован неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД с применением ультразвука высокого разрешения, разработанный D.Celermajer и соавт. [10, 11].

Методика основана на измерении влияния эндотелийзависимого стимула на диаметр сосуда (плечевой артерии) и/или кровотока по нему. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Диаметр сосуда и скорость кровотока измеряли через 30–90 с после декомпрессии (время максимальной дилатации артерии).

Эндотелийзависимую дилатацию артерии рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией, выраженное в процентах. Положительной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра было близким к 10% от исходного уровня [10, 11].

Дизайн исследования

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы. До исследования все включенные пациенты прошли курс обучения в школе для больных СД, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных осложнениях диабета. Терапия СД оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты не принимали гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз, "Solvay Pharma") в стартовой дозе 0,2 мг однократно в сутки, после завтрака. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сут с прежней кратностью приема. При необходимости использовать более 0,4 мг дозу препарата разбивали на два приема. Максимальная использованная доза 0,6 мг/сут.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 7.0 с использованием вложенного пакета статистической обработки данных, результаты представлены в виде $M \pm STD$, где M – выборочное среднее, STD – выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 28 пациентов. Отмечено два случая возникновения побочных эффектов, что потребовало отмены препарата.

У большинства пациентов (71,45%) хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 0,4 мг моксонидина однократно в сутки: 14,38% пациентов получали моксонидин в суточной дозе 0,2 мг. В 14,38% случаев в связи с недостаточным гипотензивным эффектом потребовалось увеличение дозы препарата до 0,6 мг в сутки.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД (рис. 1): САД кл. $137,8 \pm 2,7$ (Δ САД кл. = -22 мм рт. ст.; $p < 0,01$), ДАД кл. $84,7 \pm 1,5$ (Δ ДАД кл. = $-8,7$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторинговании установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Снижение среднесуточных значений САД и ДАД составило Δ САД₂₄ = $-10,70$ мм рт.ст.; $p < 0,001$, Δ ДАД₂₄ = $-5,03$ мм рт. ст.; $p < 0,02$. Отмечено достоверное снижение дневного САД (Δ САД_д = $-9,48$ мм рт. ст.; $p < 0,02$) и ночного (Δ САД_н = $-10,39$ мм рт. ст.; $p < 0,02$); а также дневного ДАД (Δ ДАД_д = $-4,94$ мм рт. ст.; $p < 0,02$) и ночного ДАД (Δ ДАД_н = $-5,50$ мм рт. ст.; $p < 0,05$; табл. 1).

Через 8 нед терапии физиотензом в половине случаев достигнуто целевое АД (50%), хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм рт. ст. и/или САД на 10 мм рт. ст.) отмечен в 64,8%. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 64,28%, а хорошего гипотензивного ответа – 96,42%.

Произошло статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $86,20 \pm 10,76$ до $81,29 \pm 6,70$ уд/мин (Δ ЧСС = $-4,91$ уд/мин; $p < 0,05$).

На фоне терапии физиотензом произошла достоверная нормализация индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, индекс времени САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшился на 50,3% ($p < 0,001$) и 43% ($p < 0,02$) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации вариабельности САД и ДАД. Исходно нарушенная вариабельность САД и ДАД за сутки выявлена у 50 и 40% пациентов соответственно. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией соответственно у 73,3 ($p < 0,02$) и 91,6% ($p < 0,05$) пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность. У больных с исходно нормальным значением вариабельности она существенно не изменилась.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и

Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии физиотензом

Показатель	Результаты	
	до лечения (n=30)	после (n=28)
САД 24, мм рт. ст.	137,20±12,71	126,50±11,91#
ДАД 24, мм рт. ст.	82,53±7,33	77,50±5,21**
ИБ САД, %	43,97±18,39	21,83±15,41#
ИБ ДАД, %	26,58±16,87	15,15±13,75**
СНС САД, %	8,20±6,83	10,47±3,89
СНС ДАД, %	10,78±8,55	12,94±4,27
ВАР САД24, мм рт. ст.	15,41±3,22	13,37±2,25**
ВАР ДАД24, мм рт. ст.	11,26±3,69	9,51±1,51*
САДд, мм рт. ст.	138,83±12,71	129,36±12,41**
ДАДд, мм рт. ст.	84,33±7,58	79,39±6,20**
ИБ САДд, %	38,36±15,72	17,59±9,26#
ИБ ДАДд, %	33,18±20,90	15,32±10,27**
ВАР САДд, мм рт. ст.	14,99±2,89	12,58±2,65***
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	11,22±2,65	8,49±2,09#
САДн, мм рт. ст.	128,50±15,65	118,11±11,66**
ДАДн, мм рт. ст.	74,97±8,07	69,46±5,96*
ИБ САДн, %	53,17±19,88	27,27±12,31#
ИБ ДАДн, %	35,72±19,85	19,90±14,17#
ВАР САДн, мм рт. ст.	13,24±4,91	10,90±2,42*
ВАР ДАДн, мм рт. ст.	11,00±3,03	8,19±2,49#

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$, # – $p < 0,001$.

ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка. Исходно средняя по группе СНС САД составила $7,61 \pm 5,21$ мм рт. ст. (см. табл. 1). На фоне 16-недельной терапии отмечено увеличение СНС САД с $8,20 \pm 6,83$ до $10,47 \pm 3,89$ мм рт. ст. (Δ СНС САД = $2,27$ мм рт. ст.; $p > 0,05$) и СНС ДАД с $10,78 \pm 8,55$ до $12,94 \pm 4,27$ мм рт. ст. (Δ СНС ДАД = $2,16$ мм рт. ст.; $p > 0,05$). На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным суточным ритмом отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом (non-dippers) снижение АД в ночные часы стало более выраженным – число "dippers" увеличилось с 33,3 до 64,2%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопротекцию.

На фоне приема физиотенза в течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии зафиксировано не было. ИМТ, ОТ и отношение ОТ/ОБ на фоне терапии существенно не изменились: с $32,27 \pm 4,40$ до $31,13 \pm 5,7$, (Δ ИМТ = $-0,70$; $p > 0,05$), с $100,97 \pm 7,82$ до $98,39 \pm 8,44$, (Δ ОТ = $-2,57$; $p > 0,05$) и с $0,91 \pm 0,06$ до $0,88 \pm 0,16$, (Δ ОТ/ОБ = $0,04$; $p > 0,05$) соответственно.

Через 16 нед терапии моксонидином достоверно уменьшился уровень гликемии натощак с $7,51 \pm 1,52$ ммоль/л до $6,82 \pm 0,69$ ммоль/л (Δ = $-0,69$; $p < 0,05$), а также постпрандиальный уровень гликемии с $9,6 \pm 1,68$ ммоль/л до $9,2 \pm 1,38$ ммоль/л, (Δ = $-0,4$; $p > 0,05$). Уровень гликозилированного гемоглобина достоверно уменьшился на 9,8% – с $7,41 \pm 1,25$ исходно до $6,68 \pm 0,77$ % к концу терапии (Δ НbA1c = $-0,73$; $p < 0,02$ (рис. 2).

Базальная гиперинсулинемия исходно диагностирована у 40%, на фоне 16-недельной терапии моксонидином отмечена нормализация уровня ИРИ натощак у 66,6%. Снижение уровня ИРИ натощак составило 29,4% с $22,39 \pm 9,69$ до $15,81 \pm 7,42$ мкед/мл (Δ ИРИ = $-6,58$; $p < 0,01$). Постпрандиальную гиперинсулинемию исходно имели 93,3% пациентов. К концу терапии уровень ИРИ через 2 ч после завтрака нормализовался у 39,3% пациентов. Снижение постпрандиальной инсулинемии в ходе терапии составило 24,8% – с $47,67 \pm 16,76$ исходно до $35,82 \pm 18,30$ мкед/мл к концу терапии (Δ ИРИп = $-11,85$; $p < 0,01$; рис. 3).

Экспериментальные данные свидетельствуют, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Снижение выраженности гиперинсули-

Гипертония и метаболический синдром

цепная реакция

Рис. 1. Динамика клинического АД при приеме физиотенза.

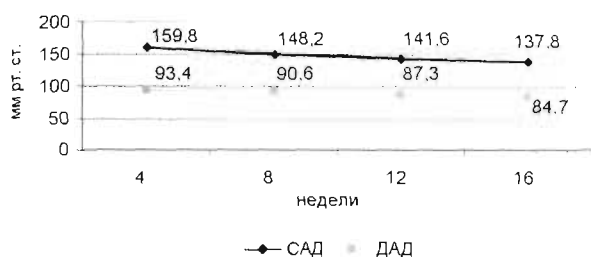


Рис. 2. Динамика гликозилированного гемоглобина на фоне 16-недельной терапии физиотензом.

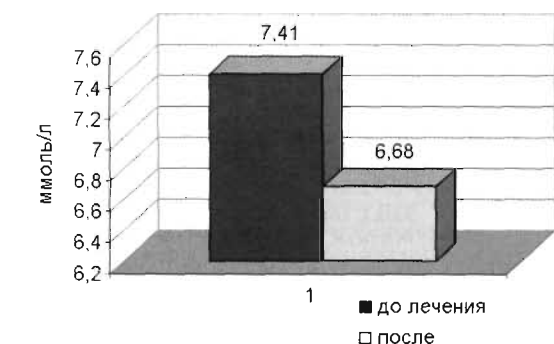


Рис. 3. Динамика уровня инсулина на фоне терапии физиотензом.



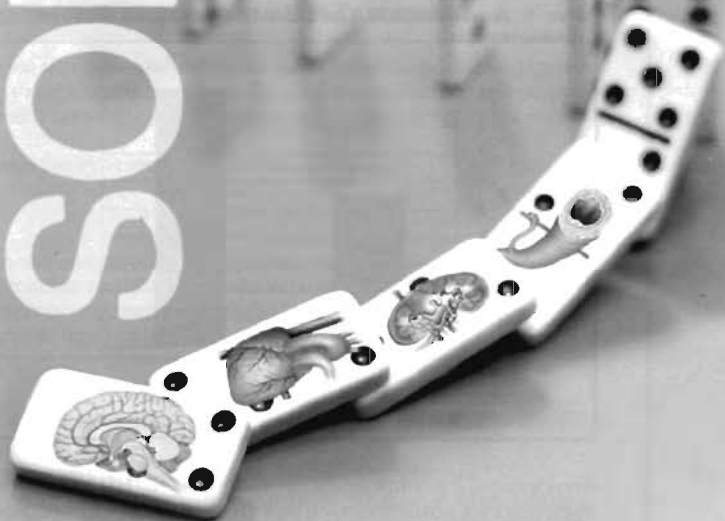
немии способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых отклонений.

С целью оценки степени резистентности к инсулину изучали показатель HOMA-R. Отмечено достоверное снижение показателя HOMA-R на 39,4% – с $7,36 \pm 2,90$ до $4,46 \pm 2,44$ ($\Delta = -2,90$; $p < 0,001$; рис. 4). Эти данные свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности на уровне периферических тканей и печени на фоне 16-недельной терапии моксонидином.

Результатом сочетанного положительного влияния препарата является увеличение числа пациентов соответствующих критериям компенсации углеводного обмена с 26,66 до 35,71%, субкомпенсации – с 20 до 32,14%, сокращение числа декомпенсированных пациентов – с 53,33 до 32,14%.

Исходно нарушения липидного обмена имели 86,66% включенных в исследование пациентов. Преобладали смешанные типы дислипидемии. На фоне 16-недельной гипотензивной терапии моксонидином отмечено значимое улучшение липидного обмена. Отмечено уменьшение содержания ТГ с $2,09 \pm 0,87$ до $1,49 \pm 0,93$ ммоль/л, ($\Delta = -0,59$; $p < 0,05$) и ЛПОНП с $0,95 \pm 0,39$ до $0,66 \pm 0,46$ ($\Delta = -0,29$; $p < 0,05$), что может быть связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину и снижением гиперинсулинемии, которые в значительной степени определяют метаболизм этих липидов в организме.

Мы наблюдали достоверное снижение уровня ОХС с $5,91 \pm 1,12$ до $4,28 \pm 1,89$ ммоль/л ($\Delta = -1,63$; $p < 0,01$) и его основной транспортной единицы – ЛПНП – с $3,95 \pm 1,06$ до $2,06 \pm 1,77$ ммоль/л ($\Delta = -1,89$; $p < 0,01$) (рис. 5). Вероятно,



МОКСОНИДИН
Физиотенз®
СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



**SOLVAY
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (095) 411-6911
факс: (095) 411-6910
Http://www.solvay-pharma.ru
E-mail: info@solvay-pharma.ru

Рис. 4. Динамика показателя НОМА-Р на фоне терапии физиотензом.

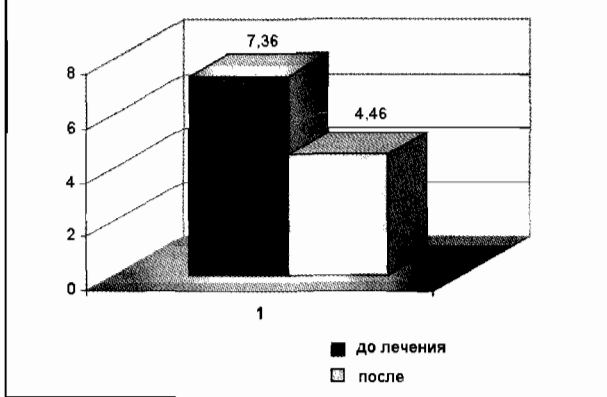


Рис. 5. Влияние препарата на липидный обмен.

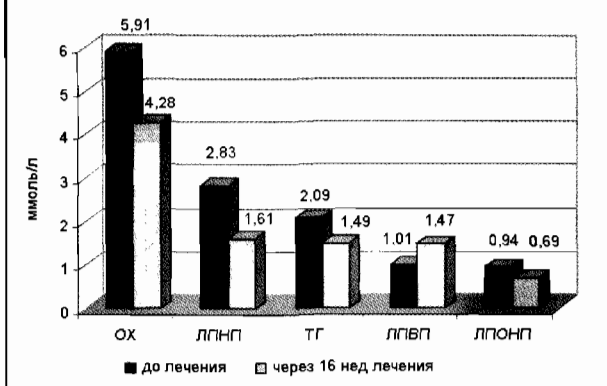
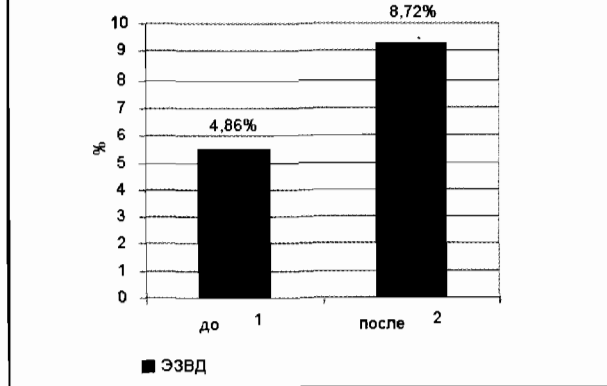


Рис. 6. Динамика ЭЗВД на фоне 16-недельной терапии физиотензом.



это связано с улучшением катаболизма ЛПНП за счет повышения их комплементарности с апоВ, Е-рецепторами клетки, ожидаемого при уменьшении гликозилирования [10].

Достоверно увеличились ЛПВП – с $1,01 \pm 0,28$ до $1,47 \pm 0,43$ ммоль/л ($\Delta=0,46$; $p<0,001$). Это явилось следствием, во-первых, увеличения количества необходимых для синтеза ЛПВП субстратов (апоптоинов и фосфолипидов), высвободившихся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза, во-вторых, снижения катаболизма ЛПВП, что ожидаемо при улучшении углеводного обмена за счет снижения уровня гликозилирования [3].

Достоверно уменьшился уровень апо-В-белка, являющегося компонентом всех классов атерогенных липопротеинов, его средний уровень через 16 нед терапии составил $1,01 \pm 0,21$ г/л, ($\Delta=-0,28$; $p<0,001$). Кроме того, увеличилось содержание апо-А-белка с $1,54 \pm 0,28$ до $1,78 \pm 0,40$ г/л, ($\Delta=0,24$, $p<0,05$) – основного белкового компонента ЛПВП.

Исходный диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гиперемией составил $0,41 \pm 0,05$ мм. Исходная скорость кровотока по плечевой артерии равна $0,74 \pm 0,06$ м/с. При исследовании ЭЗВД в

пробе с реактивной гиперемией 86,6% пациентов, включенных в исследование, исходно характеризовались недостаточной и даже парадоксальной реакцией эндотелия. Среднее значение ЭЗВД плечевой артерии исходно составило $4,86 \pm 5,08\%$, что в 2 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Значения ЭЗВД находились в пределах диапазона от минус 5% до 15,78%. У 13,3% не наблюдали прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию (ЭЗВД имела нулевое значение), в 13,3% отмечена парадоксальная реакция эндотелия – вазоконстрикция в ходе проведения пробы.

Проведение корреляционного анализа выявило отрицательную корреляционную зависимость исходной ЭЗВД от длительности СД и исходного диаметра плечевой артерии ($r=-0,33$, $p<0,05$) и от ($r=-0,42$, $p<0,05$ соответственно). Не было выявлено зависимости исходной ЭЗВД от длительности АГ, уровней HbA1c, САД и ДАД, ИРИ, ОХС, ЛПНП, ТГ, МДА.

Диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гиперемией в динамике составил $0,40 \pm 0,03$ мм, исходная скорость кровотока по плечевой артерии равнялась $0,72 \pm 0,03$ м/с. Через 16 нед гипотензивной терапии ЭЗВД плечевой артерии достоверно возросла с $4,86 \pm 5,08\%$ до $8,72 \pm 3,72\%$; $p<0,001$ (рис. 6), что свидетельствует в пользу улучшения функционального состояния эндотелия на фоне терапии физиотензом. Значения эндотелийзависимой вазодилатации находились в диапазоне от 2,5 до 16,66%. Наблюдали нормализацию ЭЗВД, по данным пробы с реактивной гиперемией, у 30,76% пациентов, имевших нарушения исходно, у 34,61% отмечено улучшение. Случаев вазоконстрикции плечевой артерии в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией в динамике не было.

Восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов в пробе с реактивной гиперемией – необходимое звено в цепи эффективного терапевтического воздействия, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость увеличения ЭЗВД от уровня ИРИ и ТГ через 16 нед терапии ($r=-0,26$, $p<0,05$) и ($r=-0,32$, $p<0,05$ соответственно). Не было выявлено корреляционной зависимости увеличения ЭЗВД от изменения уровней ОХС, ЛПНП, HbA1c, НОМА-Р, МДА.

Мы наблюдали достоверное снижение конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА – с $0,94 \pm 0,31$ до $0,80 \pm 0,14$ нмоль/мг белка ($p<0,02$) на фоне терапии, что наряду с улучшением показателей липидного обмена расцениваем как уменьшение риска ишемической болезни сердца.

В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Наблюдали один случай аллергической реакции в виде гиперемии кожи лица и шеи, сопровождавшейся зудом, что потребовало отмены препарата. Одна пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с возникновением сильных головных болей на фоне приема препарата.

Заключение

1. Терапия физиотензом в течение 16 нед оказывает многоплановое корректирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 96,4%, достижение целевого АД к концу терапии – 64,2%.

3. ЭЗВД через 16 нед терапии физиотензом достоверно возросла с $4,86 \pm 5,08\%$ до $8,72 \pm 3,72\%$ ($p<0,001$). ЭЗВД нормализовалась, по данным пробы с реактивной гиперемией, у 30,76%, улучшение отмечено у 34,61% пациентов.

4. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, отмечено положительное влияние препарата на показатели, характеризующие углеводный обмен (снижение уровня гликемии натощак и постприандиально, снижение уровня гликозилированной гемоглобина).

5. На фоне терапии отмечено снижение выраженности гиперинсулинемии натощак и постприандиально, с нормализацией этих показателей у 66,6 и 39,3% соответственно.

6. Физиотенз способствует уменьшению выраженности резистентности к действию инсулина на уровне периферических тканей и печени (снижение показателя НОМА-R составило 39,4%).

7. На фоне терапии препаратом отмечено положительное влияние на липидный спектр крови, что способствует снижению атерогенного потенциала.

Данные исследования позволяют сказать, что терапия агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином способна существенно улучшить метаболические показатели. Антигипертензивный эффект препарата подкрепляется повышением чувствительности периферических тканей и печени к действию инсулина, что находит свое отражение в улучшении углеводного и липидного обмена, улучшении эндотелиопосредованной вазодилатации и как следствие в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, сочетающих АГ с метаболическими нарушениями.

Литература

1. Dzau V, Bernstein K, Celermajer D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl. L): 1–20.
2. Britten M, Schubinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis. *Herz* 1998; 23 (2): 97–105.
3. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105: 32–9.
4. Lieberman E, Knab S, Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994; 90: 138.
5. Зимин Ю.В., Родаманченко Т.В., Бойко Т.А. и др. Инсулинемия и содержание C-пептида натощак и в ответ на нагрузку глюкозой как показатели инсулинорезистентности у больных с гипертензивной болезнью. *Клини. вестн.* 1997; 4: 20–3.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell functions from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
7. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparation ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–509.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С.Моисеева. М.: Издательская группа "Сервье", 1999.
9. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г.Арабидзе и О.Ю.Амькова. М., 1997.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gough VM et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471–6.

Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение

БИОЛ
2

Рис.
рез. англ.

В.И.Подзолков, А.В.Родионов

Факультетская терапевтическая клиника Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Резюме. В обзоре рассмотрены актуальные проблемы диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма. Приводится характеристика методов исследования, необходимых для установления диагноза. Подробно рассматриваются дифференцированные подходы к терапии альдостеронпродуцирующей аденомы и идиопатического гиперальдостеронизма, в том числе особенности консервативной терапии.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, диагностика, лечение.

Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment

V.I. Podzolkov, A.V. Rodionov

Summary. The review considers the topical problems of the diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Studies required to establish its diagnosis are characterized. Differential approaches to therapy for aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism, including the specific features of conservative therapy, are detailed.

Key words: primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, diagnosis, treatment.

Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе (РАС), что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической артериальной гипертензии (АГ).

В 1955 г. Джером Конн (J.Conn) впервые описал АГ, вызванную гиперпродукцией альдостерона опухолью коры надпочечников [1]. С 1955 по 1984 г., по данным И.К.Шхвацабая, в мире было описано около 400–500 случаев этого заболевания [2]. В дальнейшем частота диагностики ПГА неуклонно возрастала. По современным представлениям, распространенность ПГА составляет от 0,4 до 15% от всех АГ и от 4 до 30% от вторичных (симптоматических) АГ [2–9].

На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации ПГА. Чаще используют классификацию по нозологическому принципу [3, 10]:

1. Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) (в том числе ангиотензин II-чувствительная АПА).
2. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия (в том числе микро- и макроаденоматоз).

3. Односторонняя надпочечниковая гиперплазия.

4. Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГ).

5. Альдостеронпродуцирующая карцинома.

Альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, кишечник и др.).

Важное клиническое значение имеют первые две формы заболевания, которые встречаются значительно чаще остальных (до 95%). Частота АПА составляет, по различным данным, от 40 до 80%, ИГА — от 20 до 60% [2, 10–15]. Односторонняя гиперплазия надпочечника, ГПГ и альдостеронпродуцирующая карцинома наблюдаются менее чем в 5% случаев [3, 4]. Альдостеронэктопированный синдром относится к казуистическим наблюдениям.

Существует также классификация ПГА по патофизиологическому принципу. Выделяют ангиотензин II-нечувствительные (ангиотензин II-нереактивные) формы: большинство АПА (свыше 80%), альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия и ГПГ; ангиотензин II-чувствительные (ангиотензин II-реактивные) формы: ИГА и редкие случаи АПА (около 20%) [13, 16]. Эта классификация очень важна при решении вопроса о назначении при ПГА препаратов, непосредственно влияющих на РАС.

При АПА (ангиотензин II-нечувствительные формы) секреция альдостерона опухолевыми клетками, как правило, автономна; она не зависит от влияния РАС, но чувствительна к изменению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). Наоборот, при ИГА обычно повышена чувствительность надпочечников к ангиотензину II даже при очень низкой активности ренина плазмы (АРП) [3, 4, 16].

Клиника и диагностика ПГА

Клиническая картина ПГА складывается из трех основных синдромов. Единственным практически постоянным синдромом ПГА является АГ, ее частота составляет от 75 до 98% [16, 17]. Другие синдромы встречаются значительно реже. Нейромышечный синдром (мышечная слабость, судороги, парестезия) встречается в 38–75%, почечный синдром (полиурия, полидипсия, никтурия) – в 50–70% [12, 17–19]. На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что отсутствие у больного других клинических симптомов ПГА, помимо АГ, не должно быть основанием для отказа от дальнейшего обследования [2, 3, 11, 17, 20].

Углубленное обследование для выявления вторичных АГ, в том числе ПГА, следует проводить больным с дебютом АГ в молодом возрасте, с тяжелой и резистентной к терапии АГ.

Диагностика ПГА складывается из лабораторного подтверждения низкоренинового гиперальдостеронизма и определения его нозологической формы.

В течение длительного времени постоянным симптомом ПГА считали гипокалиемию [21, 22]. В настоящее время показано, что нередко (30–80%) ПГА протекает с нормальным уровнем калия в сыворотке [5, 7, 10, 16, 23, 24]. Переоценка значения гипокалиемии в скрининговом обследовании больных на ПГА ведет к гиподиагностике заболевания.

Следующий этап обследования заключается в определении концентрации альдостерона в плазме (КАП) и АРП. Для выявления ПГА важны не столько абсолютные значения этих показателей, сколько отношение КАП/АРП. Диагноз ПГА подтверждается, если КАП (нг/дл)/АРП (нг/мл/ч) выше 50; если это отношение находится в пределах 25–50, проводят функциональные и нагрузочные пробы (проба с физиологическим раствором, проба с флоринефом, проба с фurosемидом и ортостатической нагрузкой, проба с каптоприлом) [5, 23–25].

Важно отметить, что исследуемые показатели могут зависеть от ряда факторов, в первую очередь от приема лекарственных препаратов, влияющих на РАС [β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых (AT_1) рецепторов (БАР), диуретики] [26]. Считают, что на КАП и АРП не оказывают существенного влияния лишь препараты центрального действия (клонидин, метилдофа) [20, 27]. Данные о воздействии антагонистов кальция на КАП и АРП противоречивы. Ряд исследователей указывают на то, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут при длительном приеме снижать КАП [28–30] и даже маскировать гормональные изменения при синдроме Конна [31]. Результаты других исследований свидетельствуют об отсутствии достоверного влияния антагонистов кальция на КАП и АРП [32, 33]. Большинство авторов все же сходятся во мнении, что кратковременный (до 2 нед) прием антагонистов кальция существенного эффекта на изменение КАП и АРП не оказывает [27, 28, 32, 34].

Другой фактор, который может влиять на гормональную диагностику ПГА, – это сопутствующие заболевания, сами по себе приводящие к повышению АРП. Показано, что сочетание ПГА с атеросклеротическим стенозом почечных артерий [35, 36], с феохромоцитомой [37, 38] протекает с нормальной или даже повышенной АРП. Немаловажно, что АРП может также увеличиваться при развитии нефропатии, обусловленной длительным существованием АГ [2, 35].

Существенный этап дифференциальной диагностики АПА и ИГА – проведение маршевой пробы. Маршевая проба – это наиболее простой и широко используемый

тест, в основе которого лежит различная чувствительность коры надпочечников к стимулирующему действию ангиотензина II. АПА, как правило, не чувствительна к ангиотензину II и чувствительна к изменению уровня АКТГ, что обуславливает снижение КАП в ортостазе [39]. Сохраненная чувствительность к ангиотензину II при ИГА определяет сохранение физиологической динамики КАП. Очевидно, что маршевая проба не позволяет дифференцировать ИГА от эссенциальной и других форм АГ [3].

Неотъемлемым этапом определения нозологической формы ПГА является топическая диагностика. Внедрение достижений научно-технического прогресса позволили за последние 20–25 лет кардинально изменить арсенал методов визуализации. На смену рентгенологическим (рентгенотомография в условиях ретропневмоперитонеума) и радиоизотопным (сканирование надпочечников с ^{131}I -19-йодхолестерином) методам диагностики пришли новые методы с высокой разрешающей способностью.

Первым этапом топической диагностики у больных с заболеваниями надпочечников должно быть проведение ультразвукового исследования (УЗИ) (полипозиционное УЗИ, УЗИ с цветным доплеровским картированием). К достоинствам УЗИ относят достаточно высокую чувствительность (до 96% при выявлении АПА и до 76% при диффузной гиперплазии) и низкую стоимость [19, 40, 41].

Невозможно представить себе современную диагностику заболеваний надпочечников без компьютерной томографии (КТ). Новейшие методы КТ (спиральная КТ, мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией, КТ с контрастированием) обладают высокой чувствительностью (97% при АПА, 78% при диффузной гиперплазии) [17, 42] и на дооперационном этапе помогают прогнозировать топографоанатомические взаимоотношения опухоли и окружающих тканей [43]. На сегодняшний день многие исследователи считают КТ обязательным методом диагностики заболеваний надпочечников [44, 45].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет не только с высокой чувствительностью выявить патологические изменения надпочечников (99% при АПА, 81% при диффузной гиперплазии), но и предположить морфологическую структуру опухоли (например, отличить опухоль коры надпочечника от феохромоцитомы) [17, 40, 46–48].

Нельзя не сказать и о значении ангиологических технологий в выявлении и дифференциальной диагностике ПГА. Ангиографию применяют с целью верификации опухолевых поражений надпочечников, для выяснения степени местного распространения злокачественных новообразований надпочечников, топической диагностики объемных образований близлежащих органов и дифференциальной диагностики их с опухолями надпочечников, особенно при крупных размерах опухоли [49–51]. Наиболее точным методом оценки функциональной активности надпочечников является флебография с селективным (из центральных вен надпочечников) забором крови для гормонального исследования. Определение концентрации гормонов в оттекающей от надпочечников крови почти всегда позволяет поставить точный диагноз (чувствительность метода – 90%) [17, 49, 51].

В.И.Маколкин и соавт. (1999 г.) приводят наиболее частые причины диагностических ошибок, которые обуславливают несвоевременное распознавание болезни: отсутствие всего набора достаточно выраженных типичных признаков основного заболевания и доминирование АГ среди всех имеющихся у больного признаков; недостаточная осторожность врача на предмет эндокринных АГ и как следствие невключение в круг диагностического поиска этих заболеваний; относительная успешность гипотензивной терапии, “уводящая” врача от поисков возможных эндокринных причин АГ [20]. К этому следует добавить неверную интерпретацию результатов гормонального обследования (оценка абсо-

лютных значений КАП и АРП, а не их отношения) и недостаточное использование комплекса современных лабораторно-инструментальных методов исследования [17].

Таким образом, адекватная оценка клинической картины и применение современного комплекса диагностических средств позволяют своевременно поставить диагноз ПГА и выбрать оптимальную тактику лечения.

Характер АГ и поражение органов-мишеней при ПГА

АГ при ПГА носит весьма разнообразный характер: от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов [2, 12, 17]. Описаны также случаи ПГА, протекающие с нормальным АД [10]. Считается, что чем выше КАП, тем выше значения АД, тем более злокачественное течение имеет АГ [13]. АГ может носить как кризовый характер (до 50%) [52, 53], так и постоянную форму [1, 10, 11].

Известно, что особенности суточного профиля АГ играют важную роль в оценке тяжести ее течения и прогноза. Недостаточное ночное снижение АД, как правило, сочетается с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что при ряде симптоматических АГ (феохромодомы, синдром Иценко-Кушинга, синдром обструктивного апноэ во сне, хроническая почечная недостаточность) ночное снижение недостаточно или отсутствует [54, 55].

На сегодняшний день опубликовано не более десяти работ, посвященных результатам суточного мониторинга АД у больных ПГА, причем в большинстве работ число наблюдений не превышает 10–15 [53–58]. Результаты этих исследований во многом противоречивы. Большинство исследователей сходятся во мнении, что циркадные ритмы у больных ПГА и эссенциальной АГ достоверно не различаются [55, 56]. В то же время Н.М.Чихладзе (2001) при анализе суточного профиля АД у больных ПГА отмечает повышенную вариабельность АД и изменение суточного ритма АД у 50% больных [53]. Следует отметить, что ни в одной работе не анализировали раздельно характер суточного ритма АД у больных АПА и ИГА, что, вероятнее всего, обусловлено малым числом наблюдений.

В современной литературе достаточно хорошо описан характер поражения миокарда и внутренних органов при ПГА. Наряду с развитием неспецифических изменений органов-мишеней, характерных для любой АГ, избыток минералокортикоидов оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосуды и почки.

У больных ПГА существует высокий риск развития специфического осложнения гиперальдостеронизма – альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при ПГА развивается раньше, чем у больных с АГ, а масса миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка достигают больших размеров, чем у больных с АГ [59, 60]. Кроме того, при ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, что быстро приводит к повышению конечного диастолического давления и дилатации левого предсердия [59, 61, 62]. Известно, что длительное воздействие высоких концентраций альдостерона вызывает фиброзные изменения в миокарде. В экспериментах на животных были четко разграничены гипертрофия и фиброз миокарда, вызванные избытком альдостерона и обусловленные собственно АГ [63, 64]. Показано, что даже после удаления АПА и нормализации АД, несмотря на обратное развитие ГЛЖ, сохраняется диастолическая дисфункция миокарда, что может быть связано с развитием фиброза на фоне гиперальдостеронизма [59, 65–67]. Результаты многочисленных исследований односторонне свидетельствуют о том, что своевременная диагностика и лечение ПГА позволяют предотвратить развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда и как следствие – сердечной недостаточности.

Устойчивая АГ обычно приводит к развитию структурных изменений в артериях [68]. Показано, что при АГ в результате процессов ремоделирования увеличивается отношение толщины меди к диаметру просвета сосуда [69]. Исследования, проведенные у больных ПГА, показали, что ремоделирование сосудов при ПГА более выражено, чем при АГ, это обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием альдостерона [70].

Благодаря тому что дизайн ряда работ, посвященных ПГА, включал интраоперационную биопсию почки [2, 71, 72], на сегодняшний день довольно хорошо известны изменения в почках при ПГА. Большинство авторов отмечают наличие в почке неспецифических изменений, характерных для АГ (артериолосклеротический нефросклероз) [2, 73]. Описывают специфические для ПГА изменения – “гипокалиемическую почку” (повреждение эпителия канальцев почки вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза, который приводит к межуточному воспалению с иммунным компонентом и склерозу интерстиция) [71, 74]. Надо отметить, что поражение почек при ПГА, а по сути развитие вторичной нефрогенной АГ, рассматривается как одна из причин сохранения АГ после удаления АПА.

Терапия ПГА и прогноз хирургического лечения **Лечение АПА**

Тактика лечения ПГА зависит от его нозологической формы. На сегодняшний день все исследователи единодушно сходятся во мнении, что при наличии АПА показано хирургическое лечение. Как правило, выполняют одностороннюю адреналэктомию с опухолью; используют открытые доступы (торакофренотомический, лапаротомический и люмботомический) или лапароскопические технологии [9, 12, 14, 15, 75–77]. Изучаются и альтернативные экспериментальные методы лечения АПА: трансартериальное введение спирта в надпочечник с опухолью, порталлизация надпочечникового кровотока, однако на сегодняшний день эти методы лечения широкого распространения не получили.

Консервативная терапия больных с АПА приобретает значение в период предоперационной подготовки. На данный момент не существует единых общепринятых схем медикаментозного лечения. Не вызывает разногласий, что основным препаратом для коррекции АД при ПГА является антагонист альдостерона спиронолактон, блокирующий минералокортикоидные рецепторы клеток канальцев нефрона. Предлагаемые дозы варьируют от 50–100 мг [13, 16] до 400–800 мг в сутки [4]. Большинство авторов предлагают назначать спиронолактон в дозе 150–200 мг в сутки [2, 9, 11]. Однако даже при использовании очень высоких доз препарата нередко не удается достичь уровня АД, при котором безопасно проводить хирургическое лечение.

В связи с этим возникает вопрос о назначении комбинированной гипотензивной терапии. Предлагают использовать другие калийсберегающие диуретики (триамтерен, в том числе комбинацию триамтерена с гидрохлортиазидом, амилорид) [15, 19]. Однако с точки зрения общепринятых подходов к гипотензивной терапии комбинация двух препаратов, обладающих сходными механизмами действия (в данном случае двух диуретиков), едва ли может быть оправдана.

Опубликованы результаты нескольких исследований антагонистов кальция (АК) (нифедипин, нитрендипин, амлодипин) при ПГА; их результаты достаточно противоречивы. Большинство авторов отмечают, что на фоне терапии АК у больных ПГА происходит снижение АД [28–30, 33, 78]. Неэффективность АК, показанная в ряде исследований [32, 34], может быть связана с тем, что препараты назначали в монотерапии. Применение АК представляется патогенетически обоснованным, так как эти препараты прерывают поступление кальция в клетки и тем самым блокируют стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона [30, 79]. Наш собственный опыт свидетельствует о высокой эффективности АК в комбинированной терапии ПГА.

Результаты (в %) оперативного лечения АПА

Автор	Год	Число наблюдений	Хороший результат	Удовлетворительный результат	Неудовлетворительный результат
J.Conn	1964	145	66	20	14
T.Obara	1992	63	62		38
C.Fronticelli	1995	24	76		24
C.Б.Шустов	1997		77		23
D.Liu	1997	53	70		30
C.Proye	1998	100	56		44
J.Rutherford	1998	68	53		47
A.P.Araev	1999	77	63		37
P.Sapienza	1999	48	46	29	25
A.П.Калинин	2000	62	70	25	5
П.С.Ветшев	2002	48	57	37	6

Некоторые авторы предлагают в комбинированном лечении больных с АПА назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [19]. Эта рекомендация нам кажется неоправданной, так как АГ протекает с низкой АРП, подавляющее большинство АПА не чувствительны к ангиотензину II, следовательно, ренин-ангиотензиновый механизм регуляции АД у этих больных подавлен по механизму отрицательной обратной связи.

Лечение ИГА

Значительно больше вопросов и противоречий вызывает тактика лечения ИГА. С позиций классической эндокринологии неопухолевые формы ПГА, в том числе ИГА, лечат консервативно [3, 79]. Однако существуют данные о возможности хирургического лечения ИГА в отдельных случаях [1, 14, 17, 19, 80]. Показаниями к односторонней адреналэктомии при ИГА считают резистентность АГ к комбинированной гипотензивной терапии высокими дозами препаратов при наличии признаков функционального доминирования одного из надпочечников (по данным селективного забора крови из надпочечниковых вен) [10, 13, 43, 76]. В этих случаях полная нормализация АД наблюдается довольно редко (до 18%) [79], хотя АГ приобретает более доброкачественное течение и лучше поддается гипотензивной терапией [26, 80].

Основная роль в лечении ИГА принадлежит все же консервативной терапии. Ключевым звеном патогенетической терапии ИГА является спиролактон. При длительном приеме в высоких дозах (более 100 мг в сутки) спиролактон оказывает антиандрогенный эффект, в связи с чем у мужчин может снизиться либидо и возникнуть гинекомастия, а у женщин – мастодиния и менструальные расстройства [16]. Есть также сообщения об ulcerогенном действии спиролактона [12].

Это определяет высокую актуальность проведения комбинированной терапии, позволяющей снижать дозу спиролактона до минимально необходимой. Так же как и для лечения АПА, авторы предлагают использовать калийсберегающие диуретики и АК [9, 11, 19, 29, 78–80].

Интерес вызывает применение при ИГА препаратов, оказывающих влияние на РАС: ИАПФ и БАР. Патогенетическое обоснование применения этих групп препаратов заключается в том, что ИГА – ангиотензин II-чувствительная форма ПГА, т.е. даже при низкой АРП сохраняется функция РАС [3, 16]. Кроме того, в эксперименте показано высокое содержание AT₁-рецепторов к ангиотензину II в ткани коры надпочечников [81].

Данные литературные об использовании ИАПФ в лечении ИГА основаны в основном на эмпирических наблюдениях [9, 26, 82]. Специальных рандомизированных контролируемых исследований по применению ИАПФ для лечения ИГА не проводилось.

В 2001 г. G.Stokes опубликовал результаты первого и, по нашим данным, единственного двойного слепого рандомизированного исследования БАР ирбесартана в лечении ИГА [83]. В это исследование было включено 10 больных, которым в течение 2 нед поочередно назначали ирбесартан и плацебо. В исследовании отмечено снижение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) на фоне лечения ирбесартаном, однако достоверных результатов получено не было, что, по-

видимому, связано с малым числом наблюдений, а также с недостаточной продолжительностью лечения.

Результаты хирургического лечения и прогноз

Хирургическое лечение АПА не всегда приводит к полной нормализации АД. Результаты оперативного лечения представлены в таблице. Под хорошим результатом понимают полную нормализацию АД, отсутствие необходимости в дальнейшей гипотензивной терапии. Удовлетворительный результат означает уменьшение тяжести АГ, которая лучше поддается коррекции гипотензивными средствами. Неудовлетворительный результат характеризуется сохранением АГ на прежнем уровне.

Какие же факторы влияют на эффективность хирургического лечения? Как на дооперационном этапе спрогнозировать дальнейшее течение АГ? Этим вопросам посвящено множество исследований, однако их результаты весьма противоречивы, и единого мнения на этот счет нет. В качестве возможных прогностических факторов рассматривают возраст [72, 84, 85], длительность АГ [84], отягощенный по АГ семейный анамнез [84, 86, 87], величину АД до операции [84], развитие нефропатии [2, 71, 72].

Действительно, возраст и отягощенный семейный анамнез по АГ могут указывать на развитие эссенциальной АГ как причину сохранения или рецидива АГ в послеоперационном периоде [84]. С другой стороны, длительное существование высокой АГ может приводить к развитию гипертонической нефропатии, т.е. по сути – вторичной нефрогенной АГ.

Определенное значение для прогноза имеет и гистологическая характеристика аденомы. Показано, что при светлоклеточных аденомах сохранение или рецидив АГ наблюдаются чаще, чем при смешанно- и темноклеточных аденомах [88].

При гистологическом исследовании у части больных, оперированных по поводу АПА, помимо аденомы выявляли гиперплазию окружающей ткани надпочечника или макронодулярные изменения. Подобная морфологическая картина заставляет задуматься о вероятности поражения контралатерального надпочечника, а следовательно, о пересмотре диагноза в пользу ИГА. Вместе с тем гиперпластические поражения коркового вещества можно трактовать как вторичные изменения коры надпочечника на фоне существующей АГ [10, 12, 89].

Эффективность хирургического лечения ИГА значительно ниже, чем АПА. Нормализация АД происходит лишь у 18–30% больных [10, 79], хотя у остальных пациентов АГ становится менее тяжелой и лучше поддается медикаментозной коррекции [4, 10, 12, 19, 80]. Двусторонняя адреналэктомия не только не приводит к нормализации АД, но и требует пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами, в связи с чем ее проведение признано большинством исследователей нецелесообразным [12, 13, 17]. Поскольку в настоящее время оперативное лечение по поводу ИГА проводят редко, то специальных исследований для оценки прогноза течения АГ у этой группы больных не проводили.

Проблема ПГА имеет важное социальное и медицинское значение. Это заболевание развивается, как правило, у молодых, трудоспособных людей. Немаловажно, что у части больных при своевременной диагностике и

выборе оптимальной терапевтической тактики возможно полное излечение. Несмотря на совершенствование лабораторно-инструментальных методов исследования, медикаментозного и хирургического лечения, проблема диагностики и терапии ПГА сохраняет свою высокую актуальность. Успех лечения и прогноз у этих больных напрямую зависят от настороженности терапевтов, эндокринологов и кардиологов в отношении симптоматических АГ, от хороших знаний клинической картины, тактики обследования и подходов к терапии.

Литература

- Conn JW. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3–17.
- Швацбаба ИК, Чихладзе НМ. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия (Диагностика и лечение). М., 1984.
- Павленко АК, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Диагностика первичного гиперальдостеронизма. *Пробл. эндокринолог.* 2001; (2): 15–25.
- Шустов СБ, Баранов ВЛ, Яковлев ВА, Карлов ВА. Артериальные гипертензии. СПб, 1997.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863–7.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–8.
- Lazurova I, Schwartz P, Trejbal D et al. Incidence of primary hyperaldosteronism in hospitalized patients with hypertension. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100: 200–3.
- Lim PO, Dow E, Brennan G. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 311–5.
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 363–6.
- Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперальдостеронизма. *Хирургия* 2002; (9): 7–16.
- Арабидзе ГГ, Чихладзе НМ. Альдостерома (синдром Конна). *Кардиология* 1991; (12): 90–5.
- Хирургия надпочечников. Под. ред. А.П.Калинина, Н.А.Майстренко. М., 2000.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *New Engl J Med* 1998; 339: 1828–34.
- Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg* 2001; 25: 941–7.
- Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341–7.
- Лукиничев В.С., Калинин А.П., Гарагезова А.Р. Альдостеронизм. Медицинская газета, 1999.
- Ветшев П.С., Шкроб О.С., Ипполитов Л.И., Полушин Г.В. Диагностика и хирургическое лечение артериальных гипертензий надпочечникового генеза. *Хирургия* 2001; (1): 33–40.
- Азаев АР, Богатырев О.П., Гарагезова А.Р. и др. Некоторые аспекты диагностики и хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма. *Мат. конгресса "Современные аспекты хирургической эндокринологии"*. М., 1999; 6–8.
- Калинин А.П., Тищенко П.С., Богатырев О.П. и др. Клинико-биохимические методы в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы. М., 2000.
- Маколкин В.И., Подзолков В.И., Старовойтова С.П. и др. Сложности диагностики эндокринных артериальных гипертензий. *Тер. архив* 1999; (10): 26–8.
- Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Amer J Surg* 1964; 107: 159–72.
- Arganini M, Pascucci S, Cecchini MG et al. Primary hyperaldosteronism: our experience with 34 patients. *Ann Ital Chir* 1990; 61: 603–6.
- Mosso L, Fardella C, Montero J. High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension. *Rev Med Chil* 1999; 127: 800–6.
- Nishikawa T, Omura M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 835–85.
- Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000; 90: 394–400.
- Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med J* 2001; 77: 639–44.
- Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертензионная болезнь. М., 2000.
- Carpenne G, Rocco S, Orpocher G, Mantero F. Acute and chronic effect of nifedipine in primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11: 1263–72.
- Nadler JL, Hsueh W, Horton R. Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 896–9.
- Yokoyama T, Shimamoto K, Iimura O. Mechanism of inhibition of aldosterone secretion by a Ca²⁺ channel blocker in patients with essential hypertension and patients with primary aldosteronism. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1995; 71: 1059–74.
- Brown MJ, Hopper RV. Calcium-channel blockade can mask the diagnosis of Conn's syndrome. *Postgrad Med J* 1999; 75: 235–6.
- Burszajn M, Grossman E, Rosenthal T. The absence of long-term therapeutic effect of calcium channel blockade in the primary aldosteronism of adrenal adenomas. *Am J Hypertens* 1988; (1): 885–905.
- Stimpel M, Ivens K, Volkman HP et al. Therapeutic value of calcium antagonists in autonomous hyperaldosteronism. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 248–52.
- Stimpel M, Ivens K, Wambach G, Kaufmann W. Are calcium antagonists helpful in the management of primary aldosteronism? *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: S131–S134.
- Oelkers W, Diederich S, Babr V. Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3266–70.
- Mansoor GA, Tendler BE, Anwar YA et al. Coexistence of atherosclerotic renal artery stenosis with primary hyperaldosteronism. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 151–3.
- Бондаренко В.О., Шатино Н.А., Путилина О.А. и др. Сочетание альдостеромы и злокачественной феохромоцитомы в одном надпочечнике. *Пробл. эндокринолог.* 1998; (4): 35–7.
- Miyazawa K, Kigoshi T, Nakano S et al. Hypertension due to coexisting pheochromocytoma and aldosterone-producing adrenal cortical adenoma. *Am J Nephrol* 1998; 18: 547–50.
- Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526–33.
- Ветшев П.С., Шкроб О.С., Кондрашин С.А. и др. Случайно выявленные опухоли надпочечников. Хирургическое лечение или динамическое наблюдение? *Хирургия* 1999; (5): 4–10.
- Ветшев П.С., Шкроб О.С., Кузнецов Н.С. и др. Комплексное ультразвуковое исследование при хирургических заболеваниях надпочечников. *Пробл. эндокринолог.* 1994; (6): 34–7.
- Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Лотов А.Н. и др. Инциденталомы надпочечников. *Пробл. эндокринолог.* 1998; (5): 20–6.
- Шкроб О.С., Ветшев П.С., Кузнецов Н.С. Диагностика, хирургическое лечение и прогноз при эндокринных гипертензиях надпочечникового генеза. *Хирургия* 1996; (3): 17–23.
- Xiao XR, Ye LY, Shi LX et al. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol* 1998; 82: 199–205.
- Young WF. Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999; 7: 207–14.
- Дедов И.И., Беленков Ю.Н., Шкроб О.С. и др. Магнитно-резонансная томография надпочечников в диагностике тотального и парциального гиперкортицизма. *Пробл. эндокринолог.* 1989; (5): 24–7.
- Густовитова Т.С. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии для оценки состояния надпочечников у больных артериальной гипертензией. *Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР*. 1988; (2): 80–8.
- Rossi GP, Chiesura-Corona M, Tregnaghi A et al. Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 357–63.
- Ветшев П.С., Кондрашин С.А., Миннибаева М.Т. Ангиологические методы в диагностике и хирургическом лечении заболеваний надпочечников. *Пробл. эндокринолог.* 1999; (6): 42–5.
- Magill SB, Hershel R, Shaker JL et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1066–72.
- Sheaves R, Goldin J, Reznick RH et al. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 308–13.
- Чихладзе НМ, Бронштейн М.Э., Казеев К.Н., Арабидзе Г.Г. Кризовое течение артериальной гипертензии у больных первичным альдостеронизмом. *Кардиология* 1989; (11): 95–9.
- Чихладзе НМ, Бронштейн М.Э., Соколова Р.И., Чазова И.Е. Особенности течения артериальной гипертензии у больных первичным альдостеронизмом. Ежегод. конф. общества специалистов по сердечной недостаточности "От артериальной гипертензии к сердечной недостаточности". Сб. тез. докл. М., 2001; 120–1.
- Imai Y, Abe K, Mukata M et al. Does ambulatory blood pressure monitoring improve the diagnosis of secondary hypertension? *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl): 71–5.
- Mansoor GA, White WB. Circadian blood pressure variation in hypertensive patients with primary hyperaldosteronism. *Hypertension* 1998; 31: 843–7.
- Kimura Y, Kawamura M, Onodera S, Hiramoto K. Controlled study of circadian rhythm of blood pressure in patients with aldosterone-producing adenoma compared with those with essential hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 21–5.
- Penzo M, Palatini P, Rossi GP et al. In primary aldosteronism the circadian blood pressure rhythm is similar to that in primary hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1994; 16: 659–73.
- Fratolla A, Parati G, Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–7.
- Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997; 95: 1471–8.
- Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 1997; 29: 723–7.
- Баранов В.Л., Кадин Д.В. Состояние миокарда у больных первичным гиперальдостеронизмом до и в различные сроки после хирургического лечения. *Мат. конгресса "Современные аспекты хирургической эндокринологии"*. М., 1999; 47–51.
- Юренив А.П., Devereux RB, Гончарова Л.Н. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных гипертензионной болезнью и гиперальдостеронизмом. *Кардиология* 1997; 9: 22–5.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
- Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578–83.
- Арабидзе Г.Г., Чихладзе НМ, Сердакова Л.М., Яровая Е.Б. Структурное и функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с первичным альдостеронизмом. *Тер. архив* 1999; 9: 22–5.
- Шустов С.Б., Баранов В.Л., Успенская М.К. и др. Взаимосвязь гипертрофии миокарда левого желудочка и его диастолической функции у больных симптоматическими гипертензиями эндокринного генеза. *Мат. II междунар. симпозиум "Клинич. эхокардиография"*. СПб, 1996; 108–9.
- Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039–45.
- Фолков Б, Хил Э. Кровообращение. М., 1976.
- Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM et al. Histology of subcutaneous small resistance arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 523–6.
- Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 785–90.
- Калинин А.П., Полякова Г.А., Гарагезова А.Р. и др. Почечная артериальная гипертензия надпочечникового генеза. М., 2001.
- Liu D, Zheng C, Chen Q. Factors for postoperative persistent hypertension in patients with aldosterone-producing adenoma. *Chung Hua Wai Ke Zhi* 1997; 35: 437–9.
- Dorairajan N, Parabasaradhi K, Sivakumar S et al. Surgical treatment of endocrine hypertension experience in India. *J Indian Med Assoc* 1999; 97: 233–6.
- Калинин А.П., Полякова Г.А., Гарагезова А.Р., Безуглова Т.В. Изучение биоптата почек при первичном гиперальдостеронизме. *Мат. IV Росс. конгресса эндокринологов. Сб. тез. докл. СПб, 2001; 494.*

75. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Габайдзе Д.И. Эндоскопическая адреналэктомия: Обзор. Пробл. эндокринол. 1998; 3: 49–53.
76. Калинин А.П., Полякова Г.А., Гарагезова А.Р., Лукьяничков В.С. Современные аспекты альдостеронизма. Мат. конгресса "Современные аспекты хирургической эндокринологии". М., 1999; 156–60.
77. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, Gordon RD. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg* 1998; 22: 1243–5.
78. Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC. Calcium channel blockade with nifedipine in primary aldosteronism. *Hypertension* 1986; 8 (Suppl. 1): 1191–1194.
79. Эндокринология, Под ред. Н.И. Иванова. М., 1999.
80. Blumhagen JD, Vaughan ED. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *World J Urol* 1999; 17: 15–21.
81. Cook MD, Phillips MI, Cook VI et al. Angiotensin II receptor subtypes on adrenal adenoma in primary hyperaldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 4: 111–6.
82. Griffing GT, Melby JC. The therapeutic effect of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, in idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Hypertens* 1985; 3: 265–76.

83. Stokes GS, Monaghan JC, Ryan M, Woodward M. Efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in managing hyperaldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 1161–5.
84. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism. *Surgery* 1998; 124: 1128–33.
85. Sapienza P, Cavallaro A. Persistent hypertension after removal of adrenal tumours. *Eur J Surg* 1999; 165: 187–92.
86. Fronticelli CM, Ferrero A, Quiriconi F et al. Primary hyperaldosteronism. Analysis of risk factors associated with persistent postoperative hypertension. *Int Surg* 1995; 80: 175–7.
87. Simon D, Goretzki PE, Lollert A, Rober HD. Persistent hypertension after successful adrenal operation. *Surgery* 1993; 114: 1189–95.
88. Пальцев МА, Ветшев П.С., Кузнецов Н.С. и др. Клинико-морфологический анализ аденом коры надпочечников. *Хирургия* 1997; 7: 22–8.
89. Obara T, Ito Y, Okamoto T et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1992; 112: 987–93.

БИОЛ
2

Профилактика мозгового инсульта: возможности современной терапии

С.Ю.Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Мозговой инсульт (МИ), по определению ВОЗ, является "клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянием) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой" [1]. Существует три основных типа МИ: ишемический (частота среди лиц белой расы около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1].

Распространенность и клиническая значимость МИ

Частота МИ крайне высока во всех развитых странах. Так, в США, ежегодно регистрируется около 600 000 МИ. Несмотря на то что смертность от МИ в последнее время существенно снизилась, она в целом остается достаточно высокой. В США от МИ ежегодно умирает около 150 000 человек. Как непосредственная причина смерти МИ в большинстве развитых стран занимает 3-е место (после ишемической болезни сердца и рака).

Перенесенный МИ в значительной степени ухудшает состояние больных и часто приводит к их инвалидизации: примерно у половины больных после МИ выявляется гемипарез, у трети больных – признаки выраженной депрессии, четверть больных не может нормально передвигаться, у шестой части больных выявляется афазия [2].

Факторы риска МИ подразделяются на изменяемые и неизменяемые. К последним относятся возраст, пол, расовая принадлежность и наследственность. К изменяемым факторам риска МИ относят артериальную гипертензию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, курение, злоупотребление алкоголем.

АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. Во Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных с АГ – систолическое артериальное давление (АД) выше 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД выше 95 мм рт. ст. – составил 3,1 для мужчин и 2,9 для женщин [3]. Достаточно четко продемонстрировано, что смертность от МИ прямо и статистически достоверно связана с распространенностью АГ в той или иной стране (коэффициент корреляции 0,78 [4]). Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД. Очень важно, что увеличение риска МИ наблюдается даже при небольшом повышении АД, именно этот факт

в значительной мере объясняет ужесточение цифр нормального АД практически во всех последних международных и национальных рекомендациях по лечению АГ.

В Российской Федерации проблема МИ стоит особенно остро. К сожалению, наша страна стойко занимает одно из последних мест по смертности от этого заболевания (см. таблицу), по-видимому, одной из основных причин такой картины является недостаточное лечение АГ. Хорошо известно, что при высокой распространенности АГ в Российской Федерации (повышенное АД среди взрослого населения нашей страны выявляется у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин) число больных, получающих адекватную терапию, крайне мало (5,7% мужчин и 17,5% женщин от общего числа страдающих АГ [5]). Для сравнения: в США к 2000 г. адекватную терапию по поводу АГ получали 34% больных, ожидается, что к 2010 г. этот процент увеличится до 50 [6].

Лечение и предупреждение МИ

Возможности лечения острой фазы МИ достаточно ограничены. Лишь немногие препараты доказали свою возможность воздействовать на прогноз этого заболевания. Для ишемического инсульта такое действие было продемонстрировано для тканевого активатора плазминогена и в меньшей степени для аспирина. Применение гепарина существенно уменьшало риск повторного МИ, однако одновременно увеличивало риск церебрального кровоизлияния.

Несравнимо большими возможностями современная медицина располагает для предупреждения МИ. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность ряда методов лечения и конкретных лекарственных препаратов предупреждать как первичный МИ, так и его рецидивы. Для первичной и/или вторичной профилактики МИ в настоящее время возможно использовать следующие группы лекарственных препаратов и методы лечения.

Антигипертензивная терапия

Как только стало очевидным, что наблюдается прямая связь между повышением АД и риском МИ, стали предприниматься попытки уменьшить вероятность МИ с помощью препаратов, снижающих АД. Положительный эффект гипотензивной терапии в отношении профилактики МИ был впервые продемонстрирован в начале 60-х годов [7, 8]. Практически первым контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ, было исследование Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г. В нем с помощью двойного слепого метода продемонстрировано, что лечение боль-

ных АГ (диастолическое АД от 90 до 129 мм рт. ст.) комбинация гидрохлортиазида, резерпина и гидралазина существенно снижает в первую очередь риск МИ. Многочисленные последующие исследования подтвердили, что адекватное лечение как неосложненной АГ, так и АГ, уже осложнившейся развитием МИ, существенно предупреждает риск развития МИ [9].

Положительный эффект гипотензивной терапии в отношении предупреждения МИ был подтвержден многочисленными метаанализами. Так, например, в одном из них было показано, что снижение диастолического АД на 5 мм рт. ст. уменьшает риск МИ на 34% [10]. Очень важно, что снижение риска МИ происходит достаточно быстро после достижения целевых цифр АД. Этот факт был подтвержден совсем недавно в исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором было показано, что уже через 3 мес после начала эффективной гипотензивной терапии (амлодипин) частота МИ существенно снизилась по сравнению с менее эффективной терапией (валсартан) [11].

Снижение АД может уменьшить риск МИ и у больных с нормальным АД, имеющим другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт был продемонстрирован в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором было показано, что добавление ингибитора АПФ рамиприла к терапии больных с высоким риском осложнений (не обязательно имевших АГ) приводит к снижению риска МИ на 32% [12].

Многократно дискутировался вопрос о том, какие именно антигипертензивные препараты в большей степени снижают риск МИ, по этому поводу разными авторами до сих пор высказываются противоположные суждения. Складывается впечатление, что антагонисты кальция из всех современных групп антигипертензивных препаратов обладают несколько более выраженным профилактическим действием в отношении предупреждения первичного МИ. Этот вывод вытекает из ряда метаанализов, в которых продемонстрировано, что длительное назначение антагонистов кальция пролонгированного действия в несколько большей степени, чем назначение других гипотензивных препаратов, предотвращает риск МИ [13, 14]. При этом, однако, риск осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности на фоне терапии антагонистами кальция был несколько выше, чем такой же риск на фоне терапии препаратами других групп.

На сегодняшний день более очевидно, что главным условием успешного предупреждения МИ является достижение целевых цифр АД (меньше 140/90 мм рт. ст. у всех больных с АГ и меньше 130/80 мм рт. ст. у отдельных категорий больных). Именно недостаточным антигипертензивным эффектом в первую очередь объясняют неполный профилактический эффект в отношении МИ, зарегистрированный в ряде исследований с использованием тех или иных антигипертензивных препаратов. Характерно, что во многих крупных исследованиях целевые цифры АД в среднем по группе так и не были достигнуты (это особенно касается систолического АД). Поэтому создание более эффективных антигипертензивных препаратов многими авторами рассматривается как необходимое условие более эффективной профилактики осложнений АГ и в частности МИ [4].

Антиагреганты

Наиболее простым и популярным средством является аспирин. В обобщенном анализе рандомизированных исследований, в которых длительно использовался аспирин, было показано, что длительное назначение этого препарата (в дозах 75–325 мг в день) приводит к уменьшению риска повторного инфаркта миокарда, МИ и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 25%, причем не было отмечено четкой зависимости между эффектом препарата и дозой [4]. Применение тиклопидина оказалось несколько более эффективным в предупреждении риска МИ и смерти от любой причины. Од-



Cordipin[®]XL



Сокращенная инструкция по применению:

Показания: все типы артериальной гипертензии, вазоспастическая и хроническая стабильная стенокардия.

Дозировка: 1–2 таблетки 1 раз в сутки

Противопоказания: Гиперчувствительность к препарату, кардиогенный шок, выраженный стеноз аорты, порфирия, беременность и кормление грудью.

Меры предосторожности: Иногда, чаще в начале терапии и при одновременном лечении бета-блокаторами может отмечаться гипотензия, которую некоторые пациенты плохо переносят. У пациентов, получающих лечение бета-блокаторами, в начале лечения нифедипином могут появиться признаки сердечной недостаточности. В начале лечения врач должен тщательно наблюдать за пациентами с гипертрофической кардиомиопатией, нестабильной стенокардией, сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями печени, выраженной легочной гипертензией, а также за пожилыми пациентами.

Побочные явления: Побочные явления обычно незначительные и преходящие и, как правило, не требуют прекращения лечения. Могут отмечаться головная боль, покраснение лица, отек лодыжек, редко - ортостатическая гипотензия, головокружение, кожная сыпь, тошнота, утомляемость, тахикардия, сердцебиение, изжога, гиперплазия десен.

Упаковка: 20 таблеток с модифицированным высвобождением по 40 мг.

CORDИПИН XL
Cordipin[®]XL

таблетки с модифицированным высвобождением по 40 мг нифедипина

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ
123022, г. Москва
ул. 2-я Звенигородская,
д.13, стр. 41, эт. 5
Тел. (095) 739 66 00
Факс (095) 739 66 01

В бесконечной борьбе с болезнями, в стремлении к счастью жизни и долголетию люди ищут себе союзника, сердечного друга, всегда готового прийти на помощь.

Вазилип.[®] Ваш сердечный друг.

Показания:

• Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ишемической болезнью сердца Вазилип показан для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения риска смерти, уменьшения риска сердечно-сосудистых нарушений (инсульт или транзиторные ишемические приступы), замедления прогрессирования атеросклероза коронарных сосудов, уменьшения риска процедур реваскуляризации (шунтирование коронарных артерий и чрезкожная транслюминальная ангиопластика).

• Гиперлипидемия

Первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемию, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию и смешанную гиперлипидемию.

Способ применения и дозы

Начальная доза 10 мг и 20 мг

Максимальная доза 80 мг

У больных, получающих лечение циклоспорином, рекомендуемая начальная доза 5 мг. Максимальная суточная доза Вазилипа составляет 10 мг.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, заболевания печени в активной стадии, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови неясного генеза, беременность и период лактации, порфирия. **Специальные предостережения:** При увеличении содержания АСТ или АЛТ в сыворотке крови в три раза относительно верхних границ нормы лечение Вазилипом должно быть прекращено. При лечении Вазилипом возможно возрастание содержания сывороточной креатининазы (КК), что следует учитывать при дифференциальной диагностике болей в грудной клетке. Лечение Вазилипом может вызывать миопатию, крайне редко приводящую к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск возникновения этой патологии возрастает у больных, получающих одновременно с Вазилипом одно или несколько лекарственных средств, повышающих концентрацию препарата в сыворотке, либо у больных с тяжелой почечной недостаточностью. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Взаимодействия:** Одновременное применение Вазилипа с ниацином, производными фибровой кислоты, циклоспорином, эритромицином, кларитромицином или ритонавиром может приводить к повышению концентрации симвастина в сыворотке крови, в связи с чем возможно развитие миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточностью. При совместном применении Вазилипа с варфарином возможно усиление действия последнего на показатели свертывания крови, в связи с чем возрастает риск развития кровотечения. При одновременном применении симвастина и дигоксина отмечается умеренное увеличение концентрации дигоксина в плазме крови. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за больными, одновременно получающими Вазилип и дигоксин. **Нежелательные реакции:** Симвастин в основном хорошо переносится больными. Нежелательные эффекты, как правило, являются слабо выраженными и транзиторными. К наиболее частым нежелательным реакциям относятся: запоры, тошнота, метеоризм, боли в животе, диспепсия, диарея, рвота, увеличение содержания трансаминаз в плазме крови; головная боль, астения и нарушения сна; более редко - головокружение и слабость. Важным, но весьма редким видом нежелательных эффектов при приеме Вазилипа, являются поражения мышц (миопатия), проявляющиеся мышечными болями, мышечной слабостью и повышением уровня мышечной фракции креатининазы (КК). Рабдомиолиз, который может приводить к почечной недостаточности, возникает чрезвычайно редко. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток по 10 мг, 20 мг или 40 мг.

Способностью к бескорыстной и самоотверженной дружбе, которую ищет каждый философ, природа наделила лишь дельфина.

Плутарх

Вазилип[®]
симвастин
таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

KRKA

Представительство в РФ
123022, Москва,
ул. 2-я Звенигородская,
д. 13, стр. 41, 5 этаж
Тел. (095) 739 6600
Факс (095) 739 6601

Показатели смертности от МИ в различных странах [4]

Страна, год	Смерти от инсульта на 100 000 населения	
	мужчины	женщины
Россия, 1998	361	229
Румыния, 1999	282	186
Китай, 1999	243	152
Корея, 1997	182	114
Аргентина, 1996	116	63
Япония, 1997	79	41
Мексика, 1995	61	52
Англия/Уэльс, 1999	52	41
США, 1999	41	33
Австралия, 1996	38	27

нако использование тиклопидина вряд ли может служить реальной альтернативой применению аспирина, так как тиклопидин значительно дороже аспирина и, кроме того, достаточно часто дает побочные эффекты (в первую очередь со стороны крови).

Клопидогрель давал несколько более выраженный эффект, чем аспирин, в отношении вторичной профилактики тромботических осложнений (в том числе МИ) у больных, перенесших инфаркт миокарда, МИ или периферические сосудистые заболевания. Использование комбинации клопидогреля и аспирина дает эффект более выраженный, чем использование каждого из этих препаратов в отдельности. Клопидогрель значительно лучше переносится, чем тиклопидин. Однако стоимость клопидогреля также высока, поэтому его использование обычно рекомендуют только в тех случаях, когда больные не могут по каким-либо причинам принимать аспирин.

Антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами используется в первую очередь у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Это объясняется тем, что наличие мерцательной аритмии в несколько раз увеличивает риск МИ. Возможность предупреждения МИ у таких больных с помощью варфарина в принципе может считаться доказанной, однако терапия антикоагулянтами нередко создает определенные проблемы (повышается риск кровотечения и интракраниальной геморрагии). Поэтому решение о целесообразности назначения антикоагулянтов больным с постоянной формой мерцательной аритмии принимают индивидуально в зависимости от возможной пользы такой терапии и ее риска.

Препараты, снижающие уровень холестерина

Хотя связь повышенного уровня холестерина и МИ в целом является не столь строгой, снижение содержания холестерина до нормальных значений определенно уменьшает вероятность МИ и является обязательным. Из всех препаратов, снижающих содержание холестерина в крови, безусловное предпочтение следует отдавать статинам, поскольку только для этих препаратов была отчетливо доказана способность уменьшать риск возникновения МИ.

Так, в недавно проведенном исследовании MRC/BHF (The Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study), в котором более 20 000 больных наблюдали в течение около 5 лет, показано, что симвастин вызывал достоверное уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий, включая уменьшение риска МИ на 27%, причем этот эффект не зависел от исходного содержания холестерина в крови [15].

Положительное действие статинов на вероятность возникновения МИ было доказано в 4 метаанализах. Напротив, в 2 метаанализах, в которых изучали возможность предупреждения МИ с помощью модификации диеты или с помощью других гиполипидемических препаратов, положительного результата продемонстрировать не удалось [16].

Считалось, что в отношении предупреждения МИ более эффективны так называемые натуральные статины (симвастин и правастатин) [2], однако это объясня-

лось лишь отсутствием доказательной базы в отношении синтетического статина – аторвастатина. В ряде недавно проведенных исследований с использованием этого препарата было отчетливо продемонстрировано, что он также способен существенно снижать риск МИ. Так, например, в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) у более чем 19 000 больных АГ длительное (в течение 5 лет) назначение аторвастатина в дозе 10 мг способствовало уменьшению риска МИ на 29% [17].

Реваскуляризация сонных артерий

Суммарный анализ трех рандомизированных исследований показал, что каротидная эндартерэктомия достоверно уменьшает риск МИ и смерти у больных с наличием симптомов недостаточности сонных артерий и выраженными стенозами в сонных артериях хирургическое вмешательство давало отрицательный результат [4]. К сожалению, такие операции сопряжены с довольно значительным периоперативным риском. Поэтому их стараются выполнять только при наличии абсолютных показаний и тогда, когда риск самого оперативного вмешательства невелик.

Гормонозаместительная терапия

Ранее высказывались суждения, что такая терапия у женщин, находящихся в менопаузе, может положительно повлиять на риск МИ. Однако из проведенных к настоящему времени рандомизированных исследований стало очевидным, что у женщин в постменопаузе гормонозаместительная терапия, напротив, может достоверно увеличивать риск МИ и тромбозов, а также инфаркта миокарда. Поэтому при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний такой терапии следует избегать, если только к ней нет каких-то специальных показаний [4].

Заключение

Данные современной доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что предупреждение МИ – вполне реальная задача. Однако выполнима она только в том случае, если будут своевременно выявлены все факторы риска этого заболевания, в первую очередь АГ. В этом плане крайне актуальна проблемы выявления всех больных АГ, поскольку хорошо известно, что в нашей стране большинство из них вообще не осведомлено о наличии у них этого заболевания.

Длительное и последовательное лечение как можно большего процента больных АГ с обязательным достижением так называемых целевых цифр АД, а также параллельное воздействие у этих больных на другие факторы риска, включая курение, нарушения липидного и углеводного обмена, безусловно, способны снизить частоту МИ и смертность от него, а значит и повлиять на общую смертность в государстве в целом.

Литература

1. Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. *Stroke*. Lancet 2003; 362: 1211–24.
2. Furberg C. *Natural statins and stroke risk*. Circulation 1999; 99: 185–8.
3. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. *Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study*. Stroke 1994; 25: 40–3.
4. Mancía G. *Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension*. Clin Therapeutics 2004; 26: 631–48.
5. Шальнова СА, Деев АД, Выхарева ОВ и др. *Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2001; 2: 3–7.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. JAMA 2003; 289: 2560–72.
7. Hodge JV, McQueen EG, Smirk FH. *Results of hypotensive therapy in arterial hypertension based on experience with 497 patients treated and 156 controls, observed for periods of one to eight years*. BMJ 1961; 1: 1–6.
8. Hamilton M, Thompson EN, Wisniewski TKW. *The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension*. Lancet 1964; 1: 235–8.
9. Veterans Administration Co-operative Study Group. *Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg*. JAMA 1967; 202: 1028–34.
10. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context*. Lancet 1990; 335: 827–38.
11. Julius S, Kjeldsen S, Weber M et al. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial*. Lancet 2004; online publication <http://image.thelancet.com/extras/04art4187web.pdf>.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. *for 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: 145–53.
13. Opie L, Schall R. *Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension*. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 315–22.
14. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. *Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials*. Am J Hypertens 2002; 15: 855–935.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals. A randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2002; 360: 7–22.
16. Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina S. *Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects*. Eur Haert J 2002; 23: 1908–21.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. *For the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2003; 361: 1149–58.

Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2

А.С.Аметов, Т.Ю.Демидова, Л.В.Смагина
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, Москва

Резюме. Исследовалась гипотензивная эффективность и переносимость фиксированной низкодозовой комбинации ингибитора АПФ периндоприла 2 мг и диуретика индапамида 0,625 мг – нолипрел у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом, средний возраст больных 51,36±6,11 года, Hb1c-7,86±1,73%. Гипотензивная эффективность оценивалась по результатам суточного мониторирования артериального давления через 16 нед терапии. Было выявлено: нолипрел оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 100%, достижение целевого АД к концу терапии – 88%. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр, что позволяет использовать препарат у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная низкодозовая терапия, нолипрел, сахарный диабет 2 типа.

Combined pharmacotherapy for arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus

A.S. Ametov, T.Yu. Demidova, L.V. Smagina

Summary. The antihypertensive effects and tolerance of a fixed low-dose combination of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril, 2 mg, and the diuretic indapamide, 0.625 mg (noliprel), were studied in patients with mild and moderate arterial hypertension associated with diabetes mellitus. The patients' mean age was 51.36±6.11 years, Hb1c was 7.86±1.73%. The antihypertensive effects were evaluated from the results of daily blood pressure monitoring following 16 weeks of therapy. It was found that noliprel exerted a multidirectional corrective effect on the daily blood pressure (BP): it provided a significant optimal BP lowering during a day on a long-term basis; significantly normalized the pressure load index in day- and night-time; significantly diminished the baseline increased systolic and diastolic BP variabilities during a day; normalized the impaired two-phase BD profile. The efficiency of treatment was 100%, as evidenced by clinical BP and diurnal BP profile; the achievement of targeted BP was 88% by the end of therapy. During therapy with the agent, stable glycemia control preserved and there was no negative effect on the lipid spectrum, which permits the use of the drug in patients with arterial hypertension concurrent with metabolic disorders.

Key words: arterial hypertension, combined small-dose therapy, noliprel, type 2 diabetes mellitus.

Сердечно-сосудистые осложнения остаются главной причиной смерти у больных сахарным диабетом типа 2. Важным фактором, увеличивающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при сахарном диабете, является наличие артериальной гипертензии (АГ) [1].

В MRFIT [2]-исследовании убедительно продемонстрировано, что АГ ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом типа 2 по сравнению с пациентами без диабета. Таким образом, контроль артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом может иметь решающее значение для улучшения прогноза.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ (1999 г.) уровень целевого АД для лиц, страдающих сахарным диабетом, составляет 130/85 мм рт. ст. [3].

Считается, что монотерапия может быть эффективна не более чем у 30–50% больных с мягкой и умеренной АГ. Причина неудач кроется в многообразии патофизиологических механизмов, играющих роль в возникновении и стабилизации АГ, их гетерогенности у отдельных больных, а также низкой приверженности больных к назначенному лечению.

Необходимость использования комбинированной терапии для достижения адекватного контроля АД наглядно показана в исследовании HOT [4], где в группе с целевым уровнем снижения диастолического АД менее 90 мм рт. ст. число пациентов, нуждавшихся в комбинированной терапии, составило 63%, в то время как в группах с целевым уровнем диастолического АД менее 85 мм рт. ст. и менее 80 мм рт. ст. их было уже 68 и 74% соответственно.

У пациентов с высоким и очень высоким риском следует чаще прибегать к использованию комбинированной терапии АГ уже на первой ступени лечения.

Современные представления о патогенезе АГ привлекают внимание к фиксированным низкодозовым комбина-

циям, которые позволяют увеличить эффективность лечения, уменьшить риск нежелательных явлений и повысить приверженность пациента к лечению.

Комбинированная терапия малыми дозами двух антигипертензивных препаратов обладает рядом преимуществ перед обычной монотерапией в стандартных дозах. Данные преимущества комбинированной терапии связаны с большей антигипертензивной эффективностью и более высокой частотой ответа на лечение за счет взаимодополняющих механизмов регуляции АД, лучшей переносимости лечения, так как применяются низкие дозы, улучшения приверженности больных назначенной терапии, а также за счет более низкой стоимости лечения [5].

На сегодняшний момент одной из наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ является сочетание ингибитора АПФ и диуретика. Диуретик + ингибитор АПФ – высокоэффективная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Эффективность продемонстрирована при низко-, нормо- и высокорениновой АГ. Частота контроля АГ при использовании данной комбинации повышается до 80%. Ингибиторы АПФ устраняют гипокалиемию, гипомагниемию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, которые могут развиваться при монотерапии диуретиками.

Первой фиксированной низкодозовой комбинацией антигипертензивных средств, получившей распространение в России, является нолипрел, сочетающий в себе ингибитор АПФ периндоприл 2 мг и диуретик индапамид 0,625 мг (соответственно 1/2 и 1/4 от эффективной дозы этих препаратов, используемых в качестве монотерапии АГ). Представляем собственные результаты применения нолипрела у больных мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2.

Целью настоящего исследования являлась оценка гипотензивной эффективности и переносимости фик-

Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии нолипрелом

Показатель	Результаты		Δ	p
	до лечения (n=25)	после лечения (n=24)		
САД ₂₄ , мм рт. ст.	138,0±7,38	123,0±6,74	-15,0	<0,001*
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	84,92±5,85	78,79±7,63	-6,13	<0,02*
ИБ САД, %	41,36±20,31	16,61±12,15	-24,76	<0,001*
ИБ ДАД, %	32,93±22,34	18,17±20,10	-14,76	<0,02*
САД _д , мм рт. ст.	140,08±7,69	125,50±6,22	-14,58	<0,001*
ДАД _д , мм рт. ст.	86,76±6,92	80,96±6,99	-4,80	<0,02*
ИБ САД _д , %	37,8±22,41	12,04±10,08	-25,77	<0,001*
ИБ ДАД _д , %	34,36±22,59	17,99±20,16	-16,37	<0,02*
САД _н , мм рт. ст.	25,24±8,72	115,04±7,51	-7,96	<0,001*
ДАД _н , мм рт. ст.	74,48±8,21	70,50±6,74	-3,98	<0,05*
ИБ САД _н , %	53,83±24,03	31,19±22,28	-21,64	<0,001*
ИБ ДАД _н , %	30,54±24,05	18,40±19,92	-12,14	<0,05*

Примечание. САД₂₄ – среднесуточное значение САД; ДАД₂₄ – среднесуточное значение ДАД; ИБ САД – индекс времени САД; ИБ ДАД – индекс времени ДАД; САД_д – среднечасовое значение САД; ДАД_д – среднечасовое значение ДАД; САД_н – средненочное значение САД; ДАД_н – средненочное значение ДАД; * – статистически достоверные изменения.

Таблица 2. Динамика показателей суточного ритма и вариабельности АД на фоне терапии нолипрелом

Показатель	Результаты		Δ	p
	до лечения (n=25)	после лечения (n=24)		
СНС САД, %	7,61±5,21	11,52±3,51	3,91	<0,01*
СНС ДАД, %	12,74±8,45	13,44±7,53	0,62	>0,05*
ВАР САД _д , мм рт. ст.	14,23±3,14	12,05±3,02	-2,18	<0,02*
ВАР ДАД _д , мм рт. ст.	10,84±3,15	9,18±2,17	-1,65	<0,05*
ВАР САД _н , мм рт. ст.	12,85±3,97	10,59±1,98	-2,26	<0,02*
ВАР ДАД _н , мм рт. ст.	10,19±1,75	9,15±1,54	-1,04	<0,05*

Примечание. СНС САД – степень ночного снижения САД; СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД; ВАР САД_д – вариабельность САД днем; ВАР ДАД_д – вариабельность ДАД днем; ВАР САД_н – вариабельность САД ночью; ВАР ДАД_н – вариабельность ДАД ночью; * – статистически достоверные изменения.

сированной низкодозовой комбинации ингибитора АПФ периндоприла и диуретика индапамида – нолипрела 2 мг/0,625 мг у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 в течение 16 нед активного лечения.

Материалы и методы

Проведено динамическое наблюдение и лечение 25 больных с мягкой и умеренной АГ по классификации ВОЗ [3], характеризующейся стойким повышением АД, требующей постоянной гипотензивной терапии и ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Среди них 5 мужчин и 20 женщин в возрасте от 40 до 64 лет (средний возраст 51,36±6,11 года) с длительностью сахарного диабета типа 2 от 2 до 13 лет (в среднем 4,76±2,8 года) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем 6,28±2,8 года). Исходно среднее по группе систолическое АД клиническое (САД_{кл}) составило 158,8±8,2 мм рт. ст., диастолическое АД клиническое (ДАД_{кл}) – 96,2±4,47 мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина Hb1c составил 7,86±1,73%, гликемии натощак – 6,9±1,56 ммоль/л, общего холестерина – 7,01±1,86 ммоль/л, триглицеридов – 2,09±1,09 ммоль/л. Все пациенты имели показатель индекса массы тела (ИМТ), превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил 33,72±4,71 кг/м².

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24–26 ч после приема препарата [6]. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью системы суточного мониторирования “ДОН” МД-01 (ЗАО “Медиком”, Москва). Уста-

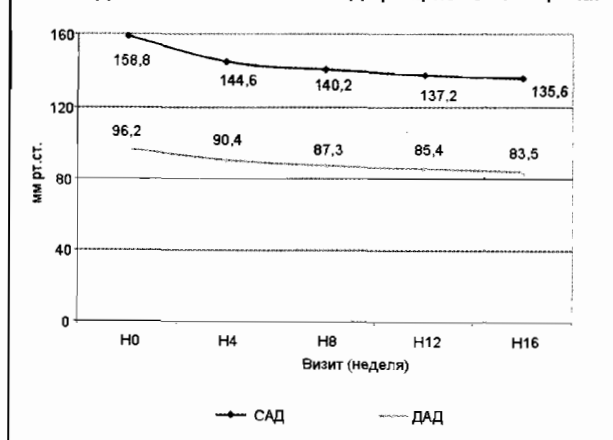
новку монитора осуществляли между 9 и 10 ч, регистрацию АД производили с интервалами 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторингования составляла 24–26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н); “нагрузка давлением” по индексу времени (ИБ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) – как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанную по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10–20%. При СНС САД<10% пациентов классифицировали как “nondippers” (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД<0% – как “night-peakers” (устойчивое повышение АД в ночные часы) и СНС САД>20% – “overdippers” (имеющие чрезмерное ночное снижение САД) [3, 8].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем – ДАД<85 мм рт. ст. [7]; по данным СМАД – снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [8].

Дизайн исследования

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы. Продолжительность исследования составила 16 нед активного лечения. До включения в исследование все пациенты прошли курс обучения в школе для больных сахарным диабетом, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных

Рис. 1. Динамика клинического АД при приеме нолипрела.



осложнениях диабета. Терапия сахарного диабета оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты принимали гипотензивные препараты только по жизненным показаниям. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали нолипрел (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) однократно в сутки, в ранние утренние часы натощак. При недостаточном гипотензивном эффекте доза препарата увеличивалась в два раза — нолипрел-форте (4 мг периндоприла и 1,5 мг индапамида) с сохранением прежней кратности приема.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 24 пациента. Отмечен один случай возникновения побочных эффектов в виде сухого навязчивого кашля, что потребовало в дальнейшем отмены препарата.

В 5 случаях (20,83%) для достижения целевого значения АД потребовалось увеличение дозы препарата в два раза.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД: САДкл $135,6 \pm 2,5$ (ΔСАДкл = -23,2 мм рт.ст.; $p < 0,001$), ДАДкл $83,5 \pm 1,7$ (ΔДАДкл = -12,7 мм рт.ст.; $p < 0,01$) (рис. 1). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторинговании установлено стабильное равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значений САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Снижение среднесуточных значений САД и ДАД составило ΔСАД₂₄ = -15,0 мм рт.ст.; $p < 0,001$, ΔДАД₂₄ = -6,13 мм рт.ст.; $p < 0,02$. Отмечалось достоверное снижение дневного САД (ΔСАДд = -14,58 мм рт.ст.; $p < 0,001$) и ночного (ΔСАДн = -7,96 мм рт.ст.; $p < 0,001$); а также дневного ДАД (ΔДАДд = -4,8 мм рт.ст.; $p < 0,02$) и ночного ДАД (ΔДАДн = -3,98 мм рт.ст.; $p < 0,05$) (табл. 1).

Через 4 нед терапии нолипрелом более чем в половине случаев достигнуто целевое АД (52%), хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм рт.ст. и/или САД на 10 мм рт.ст.) отмечен в 60%. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 88%, а хорошего гипотензивного ответа — 100% (рис. 2). Статистически значимого изменения частоты сердечных сокращений не выявлено.

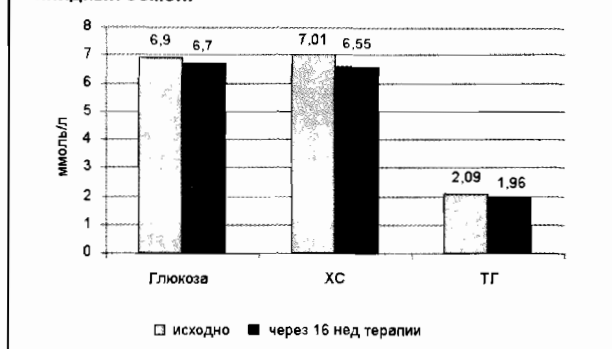
На фоне терапии нолипрелом произошла достоверная нормализация индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, индекс времени САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшился на 59,84% ($p < 0,001$) и 44,82% ($p < 0,02$) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации ВАР САД и ДАД. Исходно нарушенная ВАР САД и ДАД за сутки выявлена у 48% пациентов. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией соответственно у 100 и

Рис. 2. Динамика достижения целевого АД и хорошего гипотензивного ответа на терапию нолипрелом.



Рис. 3. Препарат не оказывает влияние на углеводный и липидный обмен.



95,84% пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность. У больных с исходно нормальным значением вариабельности она существенно не изменилась.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с устойчивым СР или нормальным снижением АД ночью [9]. Средняя по группе СНС САД составила $7,61 \pm 5,21$ мм рт.ст. (табл. 2). На фоне 16-недельной терапии отмечено увеличение СНС САД; с $7,61 \pm 5,21$ до $11,52 \pm 3,51$ мм рт.ст. (ΔСНС САД = 3,91 мм рт.ст.; $p < 0,01$) и СНС ДАД с $12,74 \pm 8,45$ до $13,44 \pm 7,53$ мм рт.ст. (ΔСНС ДАД = 0,62 мм рт.ст.; $p > 0,05$). Индивидуальный анализ СР АД показал, что у большинства пациентов (72%) исходно определялся нарушенный СР АД, так, 60% классифицировались как “non-dippers”, 12% — как “night-peakers”. На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным суточным ритмом отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом (“non-dippers”) снижение АД в ночные часы стало более выраженным: число “dippers” увеличилось с 28 до 66,6%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопротекцию.

Пульсовое АД (ПД) отражает степень ригидности стенок крупных артерий, их жесткость и отчетливо коррелирует с частотой органических поражений, определяя тем самым неблагоприятный прогноз заболевания [10]. На фоне терапии отмечено достоверное уменьшение ПД с $53,08 \pm 5,86$ до $44,21 \pm 5,26$ мм рт.ст. (ΔПД₂₄ = -8,87 мм рт.ст.; $p < 0,001$), свидетельствующее в пользу улучшения эластических свойств стенки крупных сосудов, что является отражением позитивного влияния препарата на ремоделированные сосуды.

На фоне приема нолипрела в течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии зафиксировано не было. ИМТ на фоне терапии существенно не изменялся (ΔИМТ = -0,59; $p > 0,05$). Уменьшился уровень гликозилированного гемоглобина (ΔHbA1c = -0,65; $p > 0,05$), гликемии натощак (Δ = -0,2; $p > 0,05$). В целом на фоне 4-ме-

сячной гипотензивной терапии наблюдали изменение качественного состава липидов крови: снизился уровень общего холестерина ($\Delta = -0,46$ ммоль/л) и триглицеридов ($\Delta = -0,14$ ммоль/л), уменьшились атерогенные фракции липопротеидов ($\Delta \text{ЛПОНП} = -0,13$ ммоль/л, $\Delta \text{ЛПНП} = -0,40$ ммоль/л), однако указанные выше изменения не достигли значения достоверности (рис. 3).

Отмечена хорошая переносимость препарата. В одном случае (4%) наблюдали возникновение кашля на второй неделе терапии, что согласуется с данными литературы о частоте встречаемости данного побочного эффекта при применении ингибиторов АПФ. Следует отметить, что все пациенты в ходе исследования продемонстрировали высокую приверженность к проводимой терапии.

Нолипрел, являясь фиксированной низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида, подтверждает, что использование препаратов с синергичным гипотензивным действием в минимальной дозе позволяет достигать адекватного снижения уровня артериального давления, в том числе и за счет блокады компенсаторных контррегуляторных механизмов. Кроме того, предотвращается развитие нежелательных эффектов, зачастую имеющих место при монотерапии высокими дозами. При долгосрочной терапии препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным гипотензивным препаратам. Полученные в результате исследования результаты убедительно свидетельствуют, что нолипрел является высокоэффективным гипотензивным препаратом при лечении мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2.

Заключение

1. Терапия нолипрелом в течение 16 нед оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 100%, достижение целевого АД к концу терапии – 88%.

3. Равномерный антигипертензивный эффект позволяет использовать препарат однократно в сутки, что улучшает приверженность пациентов к лечению.

4. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр, что позволяет использовать препарат у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями.

Литература

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17 (2): 151–83.
4. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
5. Ritzicka M, Leenen F. *Drugs* 2001; 61 (7): 943–54.
6. Parati G, Pomidossi G, Albini F et al. *J Hypertension* 1987; 5: 93–8.
7. Розова АН, Никольский ВЛ, Ощепкова ЕВ и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы)/Под ред. Г.Арабидзе и О.Ю.Алькова. М., 1997.
8. Кобалава ЖД, Коптовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение/Под ред. В.С.Моисеева. М.: Издательская группа "Сервис", 1999; 234 с.
9. Зельвин ПА, Ощепкова ЕВ, Бунятян МС и др. *Тер. арх.* 2001; 2: 33–8.
10. Benetos A, Safar M, Rudnicic B et al. *Hypertens* 1997; 30: 1410–5.

НОВОЕ

Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0.625 мг

**ПЕРВАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АГ В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА
ПЕРВОГО ВЫБОРА**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

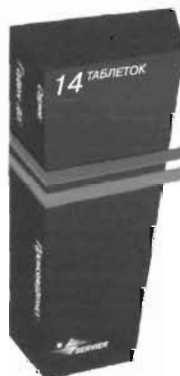
**за счет двойного
фармакологического действия**

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

**благодаря низким дозам компонентов
сравнима с плацебо**

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

**простой режим дозирования –
1 таблетка в день**



Нолипрел®
ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг
+ ИНДАПАМИД 0.625



Лечение осложненного гипертонического криза на догоспитальном этапе

О.Б.Полосьянц, А.Л.Верткин

Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи (ННПОСМП), кафедра клинической фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Резюме. Исследовалась эффективность парентерального эналаприлата при гипертоническом кризе (ГК) с церебральными [гипертензивная энцефалопатия (ГЭ), инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА)] или кардиальными [острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), нестабильная стенокардия] осложнениями. Было включено 190 больных, средний возраст составил 64,8 года; мужчин было 46, женщин 144. Церебральные осложнения ГК были у 119, кардиальные – у 71 пациента. Критерием эффективности лечения было снижение среднего АД в пределах 15–30% от исходного при достижении ДАД ниже 110 мм рт.ст. Учитывали также динамику клинических симптомов и исходы. В процессе лечения отмечено достоверное снижение АД, при этом критерия эффективности достигли 64% больных с нестабильной стенокардией, 80% – с ОЛЖН, 74% – с ТИА, 72% – с инсультом и 82% с ГЭ. Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность в/в эналаприлата при осложненных АГ.

Ключевые слова:

Treatment for complicated hypertensive crisis prior to hospital admission

O.B. Polosyants, A.L. Vertkin

Summary. The effects of parenteral enalaprilat were evaluated in hypertensive crisis (HC) with cerebral (hypertensive encephalopathy, stroke, transient ischemic attack) or cardiac (acute left ventricular failure, unstable angina) complications. The study covered 190 patients whose mean age was 64.8 years; there were 46 males and 144 females. Cerebral complications due to HC were observed in 119 patients; its cardiac complications were in 71. The decrease in blood pressure (BP) by 15–30% of the baseline values with achieved diastolic BP less than 110 mm Hg was a criterion for the efficiency of therapy. Changes in clinical symptoms and outcomes were also taken into account. The treatment caused a significant decrease in BP, and effective in 64, 80, 74, 72, and 82% of the patients, respectively. Thus, the study demonstrated that intravenous enalaprilat was highly effective in complicated arterial hypertension.

Key words: combined hypertensive crisis, treatment, pre-admission stage.

Последние годы ознаменовались пересмотром традиционных лечебных подходов ко многим патологическим состояниям. Это обусловлено появлением новых сведений о механизмах развития болезней, оригинальных лекарственных препаратах, клинических исследованиях, основанных на принципах “доказательной” медицины. Изменения коснулись многих отраслей медицины, в том числе и тактики лечения неотложных состояний.

Гипертензивный криз (ГК) – одно из частых и прогностически опасных синдромов в неотложной кардиологии, характеризуется внезапным повышением артериального давления (АД), которое сопровождается клиническими симптомами и требует немедленного снижения [1–3].

ГК объединяет большую и разнообразную группу состояний, которую принято разделять в зависимости от наличия осложнений, механизма развития, преобладания клинических симптомов и опыта мировой статистики на неосложненные и осложненные. Наиболее опасен осложненный ГК, составляющий около 3% от всех неотложных состояний при артериальной гипертензии (АГ). Он характеризуется высокими цифрами АД, особенно диастолического АД (ДАД выше 120 мм рт. ст.) чаще всего в сочетании с церебральной или кардиальной клиникой. Среди осложнений ГК примерно в 24% встречается инфаркт мозга, в 22% – отек легких, в 17% – гипертензивная энцефалопатия, в 14% – острая сердечная недостаточность, в 12% – инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, в 4,6% – эклампсия и в 1,9% – расслоение аорты [3]. Среди пациентов с осложненным ГК 40% умирают в течение последующих 3 лет от почечной недостаточности или инсульта, причем вероятность летального исхода увеличивают более старший возраст больных, повышенный уровень креатинина и мочевины сыворотки, длительность эссенциальной АГ и наличие гипертензивной ретинопатии [4].

В большинстве своем первой инстанцией, куда обращаются пациенты с ГК, является скорая медицинская помощь (СМП). При этом практически повсеместное увеличение частоты вызовов СМП и количества госпитализаций убедительно свидетельствуют о необходимости совершенствования догоспитального этапа оказания помощи больным ГК [4, 5].

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению АГ, подготовленными ВНОК (секция АГ), неотложная терапия осложненного ГК требует снижения АД в течение первых минут и часов при помощи парентерально вводимых препаратов. Среди них используются вазодилататоры (нитропруссид натрия, нитроглицерин, эналаприл), антиадренергические средства (эсмолол, фентоламин), диуретики (фуросемид), ганглиоблокаторы и нейролептики (пентамин, дроперидол). Согласно международным рекомендациям необходимо применять также лабеталол, гидралазин и клонидин. Столь широкий спектр препаратов обусловлен отсутствием убедительных и доказуемых исследований по эффективности лечения ГК, особенно на догоспитальном этапе, различной индивидуальной чувствительностью и спектром побочных действий. К недостаткам указанных препаратов также относятся так называемый эффект на игле, прекращающийся с концом инфузии (пентамин, нитропруссид), значительное влияние на мозговой кровоток (нитропруссид, клонидин), непредсказуемость эффекта (клонидин, лабеталол). Помимо этого, некоторые из средств, приводящихся в руководствах, либо не зарегистрированы в многих странах, либо просто не выпускаются по различным причинам (в том числе и маркетинговым). Поэтому, вероятно, в реальных условиях России на СМП нередко используется заранее неэффективные препараты, нерациональные комбинации, не учитываются конкретные клинические ситуации, показания и противопоказания.

По данным анкетирования 242 врачей СМП, оказалось, что из перечисленных в анкетах 22 наиболее часто применяемых на догоспитальном этапе препаратов (дибазол, сульфат магния, клофелин, пентамин, дроперидол, фуросемид, нифедипин, энап, но-шпа, папаверин, анальгин, димедрол и др.) более половины опрошенных врачей используют как минимум 15–17 лекарств и чаще всего (90% опрошенных) – димедрол, анальгин и но-шпу.

В то же время лечение осложненного ГК должно быть основано на понимании патофизиологии процессов, происходящих при остром повышении АД в таких наиболее уязвимых органах, как миокард и головной мозг.

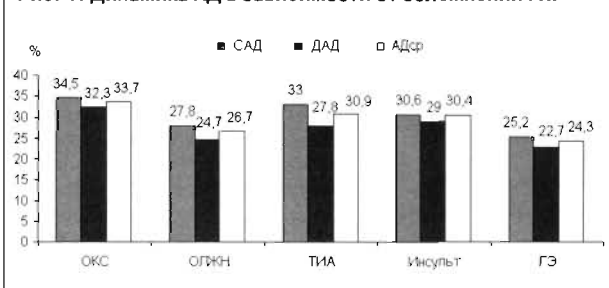
При ГК значительное повышение АД приводит к несостоятельности механизмов ауторегуляции мозгового

кровообращения, повышению внутричерепного давления с развитием отека головного мозга, сопровождающегося общими мозговыми и очаговыми симптомами. Данное состояние клинически проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, головокружением, нарушениями зрения [7]. Традиционно именно эти проявления считаются наиболее характерными для ГК. В то же время интенсивная головная боль при высоком АД может, с одной стороны, свидетельствовать о ГК, а с другой – о развитии его осложнения – субарахноидального кровоизлияния, что требует иного клинического и лечебного подхода (Sturzenegger). В этих ситуациях резкие колебания АД приводят к несостоятельности ауторегуляции мозгового кровотока с усугублением или возникновением его ишемии (G.Stillhard и соавт., 1991; A.Van den Meiracker и соавт., 1999). Именно поэтому снижение АД в начале лечения не должно превышать 20–25% от исходного уровня [2, 8].

Среди церебральных осложнений, возникающих при ГК, выделяют инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА), разрыв аневризмы мозговой артерии и гипертензивную энцефалопатию [10].

Церебральный кровоток весьма чувствителен к изменению концентрации углекислоты, и в случаях ишемии мозг экстрагирует из крови больше кислорода. В отличие от этого коронарный кровоток зависит от насыщения артериальной крови кислородом и даже в состоянии покоя извлекает максимальное его количество. В связи с этим гипертрофированный миокард при длительно существующей гипертензии крайне чувствителен к гипотонии (J.Hoffman). Наиболее уязвимым при снижении перфузионного АД является субэндокард, что, вероятно, связано с большим давлением на сосуды эндокарда в систолу. При резком снижении системного АД с соответствующим снижением коронарного кровотока ауторегуляция вначале истощается в субэндокарде, а затем – и в субэпикарде. (R.Rubio и соавт., 1975). При дли-

Рис. 1. Динамика АД в зависимости от осложнений ГК.



тельной гипертензии в головном мозге происходит смещение зоны ауторегуляции, чего не наблюдается в миокарде, в связи с этим резкое снижение АД наиболее опасно возникновением или усугублением ишемии именно в сердечной мышце [11, 12].

Эти факты иллюстрируют, что выбор средств для снижения АД при осложненном ГК при наличии церебральных и кардиальных нарушений должен осуществляться с учетом особенности их фармакодинамики и фармакокинетики. Согласно этому парентеральный препарат для лечения ГК должен обладать коротким временем наступления фармакодинамического эффекта и возможностью его удержания в течение 3–4 ч после прекращения введения, дозависимым предсказуемым эффектом, минимальным влиянием на мозговую и почечную кровотоки, сократимость миокарда, эффективностью у большинства больных, отсутствием противопоказаний для использования у большинства больных и минимальным спектром побочных эффектов. Во многом этим свойствам соответствуют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в частности эналаприлат [13, 14]. Высокая клиническая эффективность препарата доказана в работах R.Evans (1987 г.), J.Rutledge и соавт. (1998 г.). По мнению N.Shapiro, эналаприлат, вводимый



ЭНАП®
таблетки по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг
эналаприла малеата
инъекция по 1,25 мг эналаприлата на 1 мл

Энап-Н

ЭНАП-Н
таблетки по 10 мг эналаприла малеата
и 25 мг гидрохлоротиазида

Энап-НЛ

ЭНАП-НЛ
таблетки по 10 мг эналаприла малеата
и 12,5 мг гидрохлоротиазида

Драгоценности надо беречь!

Препарат эналаприл компании "КРКА" соответствует строгим международным стандартам качества*

15 лет успешного клинического использования

Дозировка и способ применения таблеток Энап по отдельным показаниям:
Первичная гипертензия: Начальная доза составляет 5 мг в сутки; обычная поддерживающая доза составляет 10–20 мг в сутки в 1–2 приема. **Вторичная гипертензия при почечной недостаточности:** Начальная доза определяется в зависимости от значения клиренса креатинина: > 0,5 мл/с (30 мл/мин): 5 мг/сутки; < 0,5 мл/с (30 мл/мин): 2,5 мг/сутки. Необходимо контролировать функцию почек и концентрацию калия в сыворотке. **Хроническая сердечная недостаточность:** Начальная доза составляет 2,5 мг в сутки; обычная поддерживающая доза 2,5–10 мг 2 раза в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 20 мг 2 раза в сутки. **Асимптоматическая дисфункция левого желудочка:** Начальная доза составляет 2,5 мг 2 раза в сутки; обычная поддерживающая доза составляет 10 мг 2 раза в сутки. Перед началом лечения следует уменьшить дозу диуретиков и отрегулировать гипонатриемию. **Энап-Н и Энап-НЛ таблетки:** 1–2 таблетки 1 раз в сутки. **Энап инъекции:** Для лечения тяжелых форм артериальной гипертензии в стационарах. Терапия эналаприлатом обычно продолжается до 48 часов. Эналаприлат обычно вводится внутривенно в течение 5 минут в дозе 1,25 мг каждые 6 часов. Для больных, получающих диуретики, и для тех, у кого клиренс креатинина ниже 30 мл/мин (креатинин в сыворотке выше 265 мкмоль/л), начальная доза эналаприлата составляет 0,625 мг (0,5 мл); через 6 часов продолжить лечение с применением полной дозы (1,25 мг). При переходе с внутривенной терапии на пероральную рекомендуемая начальная доза составляет 2,5–5 мг эналаприла в сутки и при необходимости увеличивается. **Побочные явления:** Непродуктивный кашель, головокружение, утомляемость, тошнота, редко гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, слабость, диарея, мышечные судороги, кожные высыпания, почечная недостаточность, олигурия. Очень редко отмечаются реакции повышенной чувствительности (ангионевротический отек, светочувствительность), нейтропения, тромбоцитопения или агранулоцитоз. **Могут отмечаться:** протенинурия, повышение концентрации мочевины, креатинина, калия, билирубина в сыворотке, повышение активности печеночных ферментов, или снижение концентрации натрия или гемоглобина в сыворотке и гематокрит. Их значения нормализуются после отмены терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату, беременность, кормление грудью, ангионевротический отек в анамнезе, порфирия, комбинация эналаприла и гидрохлоротиазида может вызвать повышенную чувствительность к сульфонамидам, тяжелое нарушение функции почек (креатинин в сыворотке выше 265 мкмоль/л), состояние после трансплантации почек, тяжелая печеночная недостаточность, первичный гиперальдостеронизм. **Отпуск препарата:** препарат отпускается по рецепту врача. **Упаковка:** 20 таблеток Энап по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг; 20 таблеток Энап-Н; 20 таблеток Энап-НЛ; 5 ампул Энап по 1 мл.



Представительство в РФ
123022, Москва,
ул. 2-я Звенигородская,
д. 13, стр. 41, 5 этаж
Тел. (095) 739 6600
Факс (095) 739 6601
E-mail: info@krka.ru

* Council of Europe, European Directorate for the
Quality of Medicines, Certification of suitability
of monographs of the European Pharmacopoeia.
Certificate No. RD-CEP 2000-212-Rev 01.
2002-4

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с кардиальными осложнениями ГК (n=71)

Показатель	ОКС (n=36)	ОЛЖН (n=35)	Всего (n=71)
Мужчины	7 (19%)	9 (26%)	16 (23%)
Женщины	29 (81%)	26 (74%)	55 (77%)
Средний возраст, лет	65,6; 9,4	68,6; 8,6	67,8; 9,1
ХОБЛ	0	5 (14%)	5 (7%)
ИМ в анамнезе	15 (42%)	15 (43%)	30 (42%)
Стенокардия	23 (64%)	20 (57%)	43 (59%)
Застойная сердечная недостаточность	11 (30%)	21* (60%)	32 (45%)
Инсульт	0	4 (11%)	4 (6%)
Сахарный диабет	4 (11%)	7* (20%)	11 (15%)
Ожирение	7 (19%)	5 (14%)	12 (17%)
Длительность АГ, лет	13,8; 7,8	18,3; 8,3*	16,0; 8,3
Привычное САД, мм рт. ст.	150,9; 15,0	146,1; 15,6*	148,5; 15,4
Привычное ДАД, мм рт. ст.	88,3; 10,1	88,4; 7,9	88,4; 9,1
АД не соответствует требованиям ВОЗ	31 (86%)	27 (77%)	58 (82%)
ГК в анамнезе	33 (92%)	31 (87%)	64 (90%)
Госпитализации по АГ	21 (58%)	26 (74%)	47 (66%)
Не принимают гипотензивных препаратов	16 (44%)	6* (17%)	22 (31%)

* – различие значимо по сравнению с другой группой ($p < 0,01$).

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с церебральными осложнениями ГК (n=113)

Показатель	ГЭ (n=62)	ТИА (n=14)	Инсульт (n=37)	Всего
Мужчины	11 (18%)	3 (21%)	12 (32%)	26 (23%)
Женщины	51 (82%)	11 (78%)	25 (67%)	87 (77%)
Средний возраст, лет	61,5; 11,1	58,7; 14,3*	67,1; 10,7	63,0; 11,7
ХОБЛ	5 (8%)	1 (7%)	4 (11%)	10 (9%)
ИМ в анамнезе	6 (10%)	1 (7%)	7 (19%)	10 (9%)
Стенокардия	19 (31%)	1 (7%)	16 (43%)	36 (32%)
ЗСН	8 (13%)	2 (14%)	8 (22%)	18 (16%)
Инсульт	6 (10%)	1 (7%)	8 (21%)	15 (13%)
Сахарный диабет	9 (14%)	1 (7%)	3 (8%)	13 (12%)
Ожирение	14 (23%)	5* (35%)	11 (30%)	30 (26%)
Длительность АГ, лет	13,1; 7,1	13,8; 10,6	16,7; 8,2	14,4; 8,0
Привычное САД, мм рт. ст.	146,6; 12,8	147,9; 14,7	153,8; 12,6*	149,4; 13,2
Привычное ДАД, мм рт. ст.	89,8; 8,3	91,3; 5,3	90,6; 9,2	90,2; 8,2
АД не соответствует требованиям ВОЗ	48 (74%)	10 (71%)	32 (86%)	90 (79%)
ГК в анамнезе	53 (86%)	10 (71%)	33 (89%)	96 (85%)
Госпитализации по АГ	24 (39%)	2 (14%)	21 (57%)	47 (42%)
Не принимают гипотензивных препаратов	22 (35%)	9 (64%)	10 (27%)	41 (36%)

* – различие значимо по сравнению с другой группой ($p < 0,01$).

Таблица 3. Эффективность лечения (в %) по клиническим группам

Клинический эффект	ОКС	ОЛЖН	ТИА	ОНМК	ГЭ
Достигнут	64	80	74	72	82
Превышен	31	6	13	17	6
Не достигнут	6	14	13	11	11

внутривенно (монотерапия или в сочетании с нитратом), является методом выбора для снижения АД при признаках ишемии миокарда. R.Evans и соавт. и M.Hirsch отмечают, что редко возникающая гипотония и минимальное влияние на мозговой кровоток являются отличительными свойствами эналаприла [4, 11, 12, 15, 16].

Решающим аргументом в пользу использования эналаприлата при осложненном ГК являются результаты клинических исследований, продемонстрировавших его высокую клиническую и прогностическую ценность у больных острым инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом, а также в большой группе пациентов с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [17].

В рамках программы ННПОСМП по оптимизации лечения ГК на догоспитальном этапе начато исследование “ЭЛОК” с целью изучения эффективности и безопасности применения эналаприла при осложненном ГК на догоспитальном этапе [17].

Критериями включения в исследование было повышение систолического АД (САД) выше 220 мм рт. ст. и/или ДАД выше 120 мм рт. ст. при соответствующей церебральной и кардиальной симптоматике у лиц старше 18 лет. В качестве гипотензивного средства использовали парентеральную форму ИАПФ – эналаприлат (энап, “КРКА”, Словения).

Методика лечения заключалась в следующем: после осмотра пациента с измерением АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), снятием электрокардиограммы (ЭКГ) и получением устного согласия на участие в исследовании, энап вводили внутривенно струйно медленно в течение 5 мин в дозе 1,25 мг, в случае если пациент ранее получал ИАПФ, или 0,625 мг – если не получал. Дополнительно при необходимости (в соответствии со стандартами лечения осложнений) допускалось применение нитратов, фуросемида и морфина. Затем каждые 15 мин после введения препарата производили измерение АД, ЧСС, контролировали клиническое состояние и побочные эффекты. Рекомендованное время наблюдения – 60 мин.

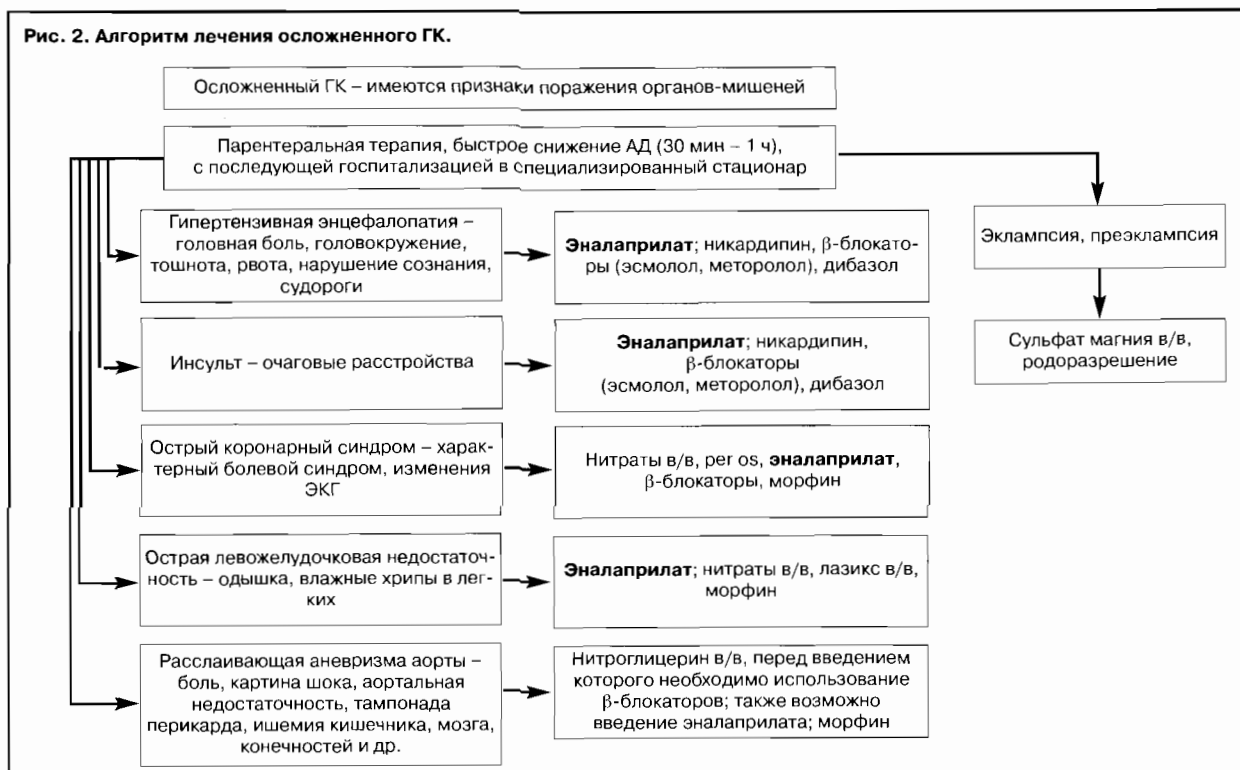
Критерием эффективности лечения использовали снижение среднего АД по Хикем в пределах 15–30% от исходного при достижении ДАД ниже 110 мм рт. ст.

Протокол исследования “ЭЛОК”, процедуры и образец информированного согласия были рассмотрены и одобрены Независимым этическим комитетом (ЭК), сформированным при ННПОСМП. Данные промежуточного анализа, проведенного при включении в исследование 50% от запланированного числа пациентов, были рассмотрены в ЭК ННПОСМП. Клинические карты с данными исследования, заполненные врачами СМП в регионах, оценивали в координационном центре исследования на валидность, затем полученные данные вводили в электронную базу и соответствующим образом обрабатывали.

Из 1759 пациентов с ГК, наблюдаемых нами в 27 городах России, у 190 были осложнения кардиального или церебрального характера, которые позволили включить их в протокол исследования “ЭЛОК”.

Их средний возраст составил 64,8±10,9 года; мужчин было 46, женщин – 144. Среди сопутствующих заболева-

Рис. 2. Алгоритм лечения осложненного ГК.



ний у 20 имелась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 24 – сахарный диабет, у 18 – хронический пиелонефрит, у 4 – желчно-каменная болезнь. Среди проявлений ИБС у 85 пациентов была стенокардия, у 8 – мерцательная аритмия, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе перенесли 46 пациентов. Острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом было у 22 больных.

Большинство включенных пациентов имело длительный анамнез АГ (15,2; 8,2 года), в основном кризового течения (у 166), при этом больше трети (64 из 190) не получали какой-либо гипотензивной терапии. Остальные же пациенты чаще всего (24 из 126) использовали ИАПФ (7 – каптоприл, 16 – эналаприл и 1 – лизиноприл), 17 – β-блокаторы (6 – пропранолол и 11 – атенолол), 12 – антагонисты кальция короткой продолжительности действия (10 – нифедипин и 2 – верапамил), 14 – адефан и 4 – клонидин. Треть больных использовали эти препараты в сочетаниях. Однако у подавляющего большинства (154 из 190 больных) не соблюдались рекомендации по уровню целевого АД, рекомендованные ВОЗ и МОАГ.

У 71 пациента среди включенных в исследование имелись осложнения со стороны сердца как органа-мишени. Причем у 36 пациентов в виде острого коронарного синдрома (ОКС – ИМ и дестабилизация стенокардии) и у 35 – острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН). Особенности их клинической характеристики и течения АГ представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание преобладание в группе больных с ОЛЖН пациентов с застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и большей длительностью АГ. При этом только 6 из 35 против 16 в группе ОКС не принимали постоянно гипотензивных препаратов.

Группу пациентов с церебральными осложнениями составили 62 пациента с гипертензивной энцефалопатией (ГЭ), 14 – с ТИА и 37 – с инсультом. Их клиническая характеристика представлена в табл. 2.

Анализ по группам церебральных осложнений показывает, что пациенты с ТИА отличались более молодым возрастом, у некоторых из них настоящий ГК – впервые в жизни зафиксированное повышение АД. Также среди них много лиц с ожирением. В то же время у пациентов с инсультом отмечается самое высокое «привычное» САД.

Сравнение же пациентов с кардиальными и церебральными осложнениями ГК демонстрирует в первой группе преобладание так называемого коронарного анамнеза, а во второй – сосудистого церебрального и ожирения. По остальным параметрам данные группы сопоставимы.

В представленный анализ данных не вошли 6 пациентов с сочетанием кардиальных и церебральных осложнений в связи с недостаточным для статистической обработки количеством наблюдений.

На рис. 1 представлена динамика АД в процентах снижения от исходного через 60 мин, после введения эналаприлата внутривенно.

Как видно, во всех группах произошло снижение САД, ДАД и АДср, причем наиболее выраженная динамика наблюдалась в группе пациентов с ОКС, что может объясняться дополнительной терапией нитратами.

В группе пациентов, у которых осложнением ГК явился ОКС, клиническая картина осложненного ГК заключалась в сочетании повышенного АД, типичного болевого синдрома (у 30), изменений на ЭКГ (у 25), одышки (у 15). Под влиянием лечения болевого синдрома полностью купирован у 25 больных, полностью исчезла одышка у всех больных и исчезли изменения на ЭКГ у 3.

У пациентов с ОЛЖН основной жалобой были одышка или удушье (32 больных), аускультативно выслушивались влажные хрипы в легких (у 30). После проведенной терапии произошло полное купирование отека легких у 22 больных, симптомы уменьшились у 12, симптомы сохранились у 1 больного.

Клиническая картина ГК, осложненного ГЭ, заключалась в головной боли (58), тошноте (45), головокружении (46), фотопсиях (16). Применение эналаприлата способствовало помимо снижения АД уменьшению общей мозговой симптоматики у 22 из 62 пациентов и полному ее исчезновению у 40 пациентов.

Проявления ГК, осложненного ТИА, помимо приходящих очаговых неврологических симптомов заключались в головной боли (11 больных), тошноте, рвоте [13]. Положительный клинический эффект лечения эналаприлатом заключался в уменьшении общей мозговой симптоматики у 11 пациентов, полном ее исчезновении у 3.

У пациентов с ОНМК как осложнением ГК при сохраняющемся очаговом неврологическом дефиците произошло уменьшение выраженности неспецифической общемозговой симптоматики (табл. 3).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность внутривенного введения эналаприлата при осложненных ГК.

На основании результатов и с учетом данных литературы мы предлагаем следующий алгоритм лечения осложненного ГК на догоспитальном этапе (рис. 2).

Литература

1. Арабидзе Г.Г. Гипертонические кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение. Кардиология. 1999; 10.
2. Van den Meiracker AH, Dees A. Hypertensive crisis: definition, pathophysiology and treatment. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 30 (44): 2185–90.
3. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3 (3): 158–64.
4. Shapira N. Hypertensive Emergencies from Emergency Medicine. Medicine J 2001; 2: 6.
5. Иконникова. Анализ обращаемости. Вестн. новых мед. технологий 2000; 7 (2): 137–8.
6. Ironi A, Grossman E. The management of hypertensive crisis. Harefuah 1999; 15 (4): 293–301.
7. Парфенов В.А., Замерград М.В. Что скрывается за диагнозом "гипертонический церебральный криз". 1998; 5.

8. Sturzenegger M. Acute headache. Schweiz Med Wochenschr 1993; 123 (16): 789–99.
9. Stillhard G, Turina M, Flepp M, Waespe W. Triplegia in bilateral anterior-media watershed infarcts. Schweiz Med Wochenschrift 1991; 121 (7): 221–7.
10. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive Urgencies and Emergencies. Prevalence and Clinical Presentation. Hypertension 1996; 27: 144–7.
11. Hoffman JE. Determination and prediction of transmural myocardial perfusion. Circulation 1978; 58: 381–91.
12. Rubio R, Berne RM. Regulation of coronary blood flow. Progr Cardiorasc Dis 1975; 18: 105–21.
13. Rutledge J, Ayers C, Davidson R et al. Effect of intravenous enalaprilat in moderate and severe systemic hypertension. Am J Cardiol 1988 Nov 15; 62 (16): 1062–7.
14. Strauss R, Gavras I, Vlahakos D, Gavras H. Enalaprilat in hypertensive emergencies. J Clin Pharmacol 1986; 1: 39–43.
15. Evans RR, Henzler MA, Weber EM, DiPette DJ. The effect of intravenous enalaprilat (MK-422) administration in patients with mild to moderate essential hypertension. J Clin Pharmacol 1987; 27 (5): 415–8.
16. Hirschl MM, Binder M, Bur A, Herkner H, Woisetschlager C, Bieglmayer C, Lagner AN. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on blood pressure response to intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crises. J Hum Hypertens 1997 Mar; 11 (3): 177–83.
17. Lip GY, Lydakis C, Beevers DG. Management of patients with myocardial infarction and hypertension Eur HJ 2000; 21: 1125–34.

Сравнение влияния терапии рилменидином и атенололом на состояние барорефлекторной регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью: связь с суточным профилем артериального давления и выраженностью антигипертензивного эффекта

О.В.Мамонтов, Ю.Р.Кашерининов, А.А.Шаваров, А.О.Конради
Институт сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Резюме. Актуальность. Механизмы реализации антигипертензивного эффекта селективных агонистов имидазолиновых рецепторов, таких как рилменидин, в настоящее время остаются недостаточно изученными. Улучшение барорефлекторной регуляции системы кровообращения при лечении антигипертензивными препаратами создает дополнительные преимущества в отношении прогноза дальнейшего прогрессирования заболевания у больных гипертонической болезнью. **Цель исследования.** Оценка динамики вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса (КПБР) в острой пробе и на фоне длительной терапии рилменидином в сравнительном исследовании с атенололом и изучение влияния изменения барорефлекторной регуляции на эффективность последующей терапии. **Результаты.** В целом по данным суточного мониторирования, на фоне длительной терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение артериального давления. У пациентов через 2 ч после приема рилменидина отмечена разнонаправленная динамика вазомоторного компонента КПБР, изменчивость которого была связана с эффективностью последующей шестимесячной терапии этим препаратом, которая оценивалась по степени снижения уровня и вариабельности АД, а также по восстановлению суточного профиля артериального давления.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, рилменидин, атенолол, кардиопульмональный барорефлекс.

Impact of therapy with rilmedinine versus atenolol on baroreflexory circulatory regulation in patients with hypertensive disease: association with the diurnal profile of blood pressure profile and the magnitude of antihypertensive effect

O.V. Mamontov, Yu.R. Kasherininov, A.A. Shavarov, A.O. Konradi

Summary. Background. The mechanisms responsible for the antihypertensive effect of selective imidazoline receptor agonists, such as rilmedinine, remain nowadays inadequately explored. Improved baroreflexory regulation of the circulatory system in the treatment with antihypertensive drugs makes additional advantages in predicting further progression in patients with hypertensive disease. Aim. To estimate the time course of changes in the vasomotor component of cardiopulmonary baroreflex (CPBR) during acute and chronic therapy with rilmedinine versus atenolol and to study the impact of baroreflexory regulation on the efficiency of further therapy. Results. According to the data of daily monitoring, long-term therapy showed a significant decrease in blood pressure in both groups. Two hours after the use of rilmedinine, the patients showed a heterodirectional changes in the vasomotor component of CPBR whose variability was associated with the efficiency of further 6-month therapy with this drug, which was evaluated by the decrease of the level and variability of the diurnal blood pressure profile, and by the latter's recovery.

Key words: arterial hypertensive disease, rilmedinine, atenolol, cardiopulmonary baroreflex.

Введение

В настоящее время установлена тесная взаимосвязь состояния вегетативной регуляции системы кровообращения с риском внезапной смерти, острых коронарных событий и прогрессирования сердечной недостаточности у больных с органическими заболеваниями сердца [1–4]. Барорефлекторная дисфункция наблюдается при

различной сердечно-сосудистой патологии, играя одну из ключевых ролей в патогенезе гипертонической болезни и, как правило, прогрессируя по мере ремоделирования сердечно-сосудистой системы. В связи с этим коррекция нарушений барорефлекторной регуляции, в частности дисфункции кардиопульмонального барорефлекса (КПБР), представляется перспективным направ-

лением терапии. В этом аспекте среди антигипертензивных препаратов особое место занимают соединения, обладающие центральными симпатолитическими эффектами, которые способны улучшать состояние барорефлекторного контроля кровообращения. Максимальный интерес в последние годы сосредоточен на селективных агонистах имидазолиновых рецепторов, к которым относится рилменидин. Так, в качестве одного из механизмов реализации гипотензивного эффекта рилменидина у больных артериальной гипертензией рассматривается модификация автономного баланса системы кровообращения, связанная с улучшением барорефлекторной регуляции [5–8].

Большинство этих исследований выполнено на экспериментальных животных. Вместе с тем у человека в связи со способностью к прямохождению механизмы барорефлекторного контроля имеют существенные отличия от всех известных экспериментальных моделей. И если в большинстве работ, выполненных на животных, отмечается усиление барорецепторных механорефлексов после введения клонидиноподобных препаратов, то у человека результаты использования этих препаратов не столь однозначны [9–12].

В абсолютном большинстве исследований объектом изучения являются артериальные механорефлексы. Барорецепторы зон высокого давления могут способствовать стабилизации артериального давления (АД) за счет сглаживания его колебаний в ответ на различные физиологические воздействия. Однако рефлексы механорецепторов этих зон относятся к быстро адаптирующимся барорефлексам – вагусные реакции, развивающиеся при активации артериальных барорецепторов, быстро минимизируются в течение короткого периода времени [4]. По этой причине улучшение состояния артериальных барорефлексов не может рассматриваться в качестве значимого механизма реализации антигипертензивной активности препаратов. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях показано, что рилменидин уменьшает базальный тонус почечного симпатического нерва, а также увеличивает рефлекторное снижение почечного тонуса в ответ на барорефлекторные стимулы, что свидетельствует об изменении долгосрочных механизмов регуляции АД [5, 13, 14].

Одним из механизмов долгосрочной регуляции системы кровообращения являются вагусные барорефлексы с зон низкого давления, которые обычно объединяются под названием КПБР. В то же время в клинических условиях влияние рилменидина на чувствительность КПБР и его значение для лечения артериальной гипертензии не изучено. КПБР участвует в регуляции системного АД посредством контроля, как сосудистого тонуса, так и активности симпатического почечного нерва [15]. Кроме того, показана связь состояния вазомоторного компонента КПБР (ВК КПБР) с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ряда биологически активных субстанций, таких как вазопрессин, предсердный натрийуретический пептид и эндотелин [16–19].

Учитывая возможную причастность восстановления рефлексов зон низкого давления к антигипертензивному эффекту рилменидина, настоящая работа посвящена оценке влияния рилменидина на один из механизмов долгосрочной регуляции системы кровообращения – КПБР, и его значения в регуляции суточного профиля АД

при длительном лечении этим препаратом. В качестве контроля был избран бета-блокатор, оказывающий периферический симпатолитический эффект.

Цель исследования: оценить динамику вазомоторного компонента КПБР в острой пробе с рилменидином в сравнении с атенололом на фоне хронической терапии, а также выявить связь между изменением барорефлекторной реакции и эффективностью последующей терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В исследование были включены 36 больных гипертонической болезнью II стадии 1–2-й степени, средний возраст которых составил 48,1 года.

Больные методом несимметричной монеты были рандомизированы на 2 группы. Острые пробы проводили в рамках перекрестного исследования. В дальнейшем согласно первоначальной рандомизации пациенты основной группы принимали рилменидин (Альбарел, "ЭГИС" АО) в дозе 1 мг в день с титрованием дозы до 2 мг в день (17 человек), пациенты контрольной группы – атенолол (Тенормин, "Астра-Зенека") в дозе 50 мг в день с титрованием до 100 мг (19 человек).

Перед началом исследования после отмены предшествующей терапии всем пациентам выполняли офисное измерение АД (троекратно, с интервалом в 2 мин с регистрацией среднего значения), а также проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Повторно СМАД проводилось после 26-недельного курса терапии.

Всем пациентам выполняли пятикратное тестирование КПБР (ВК КПБР):

1. Исходно.
2. Через 2 ч после приема одного из препаратов – первая острая проба.
3. Повторное исходное исследование – через 5 сут после первого исследования
4. Через 2 ч после приема второго препарата – вторая острая проба.
5. По завершении длительной (26 нед) терапии одним из препаратов.

СМАД

СМАД выполнялось с использованием монитора SL 90207 фирмы "SpaceLabs Medical", США. Применяли осциллометрический метод измерения АД. Измерения осуществляли каждые 15 мин в дневные часы и каждые 30 мин в ночные. За ночные часы принималось время от 23.00 до 6.00. Больные были инструктированы о поведении в момент измерения АД для предупреждения появления артефактов.

Анализировали среднесуточные показатели систолического, диастолического и среднего АД, а также раздельно в дневные и ночные часы. Фиксировали показатели максимального и минимального АД в течение суток и по отдельным периодам. Рассчитывался показатель

Таблица 2. Связь динамики параметров СМАД после длительной терапии рилменидином с динамикой ВК КПБР в острой пробе

Параметр	Коэффициент корреляции (r)	p
САД среднесуточное, мм рт. ст.	-0,64	<0,05
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	-0,79	<0,05
СрАД среднесуточное, мм рт. ст.	-0,78	<0,05
САД дневное среднее, мм рт. ст.	-0,70	<0,05
ДАД дневное среднее, мм рт. ст.	-0,67	<0,05
СрАД дневное среднее, мм рт. ст.	-0,77	<0,05
ДАД ночное среднее, мм рт. ст.	-0,67	<0,05
СрАД ночное среднее, мм рт. ст.	-0,72	<0,05
Вар.САД за сутки, мм рт. ст. ²	-0,62	<0,05
Вар.САД ночью, мм рт. ст. ²	-0,77	<0,05
Вар.ДАД ночью, мм рт. ст. ²	-0,68	<0,05
Вар.СрАД ночью, мм рт. ст. ²	-0,78	<0,05

p – достоверность различий.

Таблица 1. Исходные параметры гемодинамики в группах пациентов, включенных в исследование

Показатель	Рилменидин	Атенолол	p
Возраст, лет	46,4±6,7	49,8±5,8	>0,05
Пол (м/ж)	8/9	9/10	>0,05
Офисное САД, мм рт. ст.	139,5±26,3	137,9±19,6	>0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93,6±11,2	90,6±11,0	>0,05
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	131,5±7,9	126,6±14,2	>0,05
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	86,3±4,7	81,8±9,5	>0,05

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Рис. 1. Исходная величина ВК КПБР.

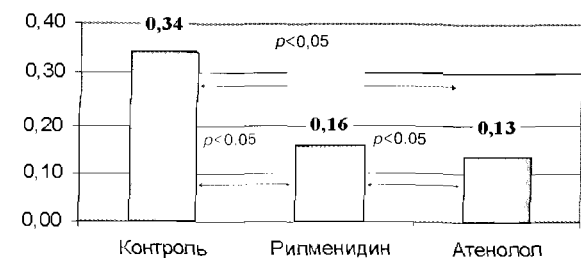
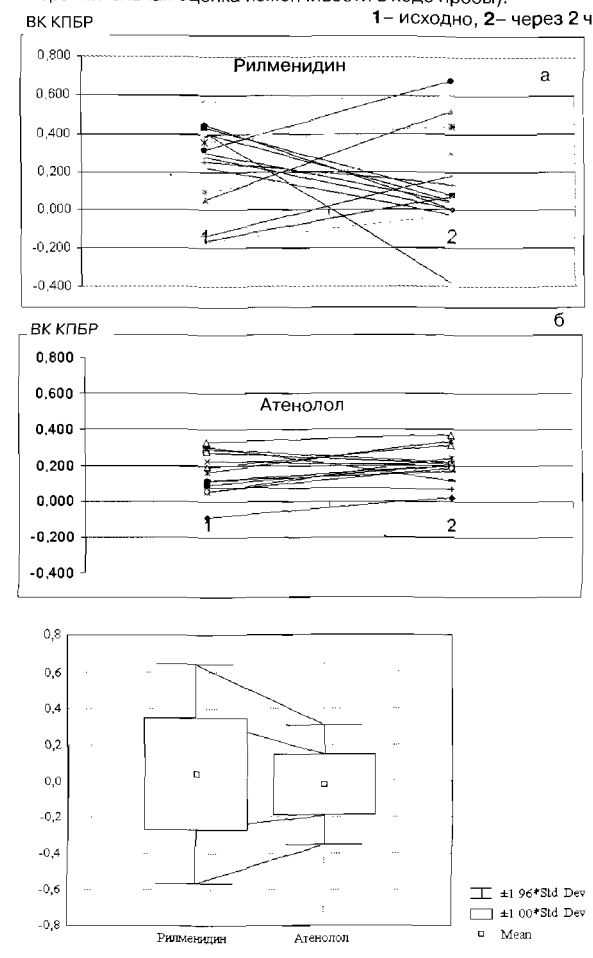


Рис. 2. Динамика величины ВК КПБР в ходе острых медикаментозных проб (а – исходно и через 2 ч после приема рилменидина, б – исходно и через 2 ч после приема атенолола; в – сравнительная оценка изменчивости в ходе пробы).



"нагрузки давлением" как процент измерений АД, превышающий уровень 140 мм рт. ст. для систолического и 90 мм рт. ст. для диастолического АД. Рассчитывался показатель вариабельности АД (стандартное отклонение от среднего за сутки), а также процент ночного снижения АД. Параллельно производился анализ средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) – за 24 ч и отдельно днем и ночью.

Тестирование ВК КПБР

Для тестирования ВК КПБР использовали стандартную методику декомпрессии нижней половины тела в специальной камере, предложенной P.Stevens [20]. Камера была изолирована от атмосферы и связана с вакуумным насосом. В ходе декомпрессии создавалось постоянное разрежение – 10 мм рт. ст. Как известно, эта проба приводит к деактивации КПБР вследствие снижения центрального венозного давления и давления заполнения полостей сердца за счет уменьшения венозного возврата, связанного с депонированием крови в емкостных сосудах нижних конечностей (до 500–600 мл). Наибо-

лее воспроизводимым ответом в ходе данного теста является сужение кожно-мышечных сосудов, приводящее к снижению объемной скорости кровотока (ОСК). Вазомоторный компонент КПБР выражался величиной относительного изменения ОСК (%ОСК) в предплечье, определенной с помощью метода окклюзионной плетизмографии по Dohn в модификации Я.В.Скардс [21]. Ответы на декомпрессию регистрировали на 2-й минуте после создания тестирующего разрежения. В ходе исследования контролировали уровень среднего АД, изменения которого не превышали 5 мм рт. ст., что сводило к минимуму влияние артериального барорефлекса на параметры гемодинамики.

Вазомоторный компонент КПБР у больных сопоставлялся с его величиной в контрольной группе, которую составили 15 практически здоровых мужчин в возрасте от 25 до 43 лет ($30,0 \pm 6,1$ года).

Данные исследования обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 5.0. Использовали методы корреляционного и непараметрического сравнительного анализа для зависимых и независимых выборок.

Результаты

Пациенты, вошедшие в обе группы исследования, были сопоставимы по возрасту и исходным параметрам системной и внутрисердечной гемодинамики. Исходная характеристика групп больных приведена в табл. 1.

При исходном обследовании выявлено, что у больных артериальной гипертензией вазомоторный компонент КПБР был достоверно ниже в сравнении с группой контроля, однако средняя величина этого показателя в группе принимавших рилменидин и атенолол не различалась ($0,34 \pm 0,08$, $0,16 \pm 0,16$ и $0,13 \pm 0,15$ соответственно). Данные представлены на рис. 1.

По данным СМАД, через 6 мес после начала терапии как атенололом, так и рилменидином наблюдали достоверное снижение уровня АД и ЧСС. При этом достоверных различий в степени снижения АД и ЧСС не наблюдали. Вместе с тем только терапия рилменидином способствовала уменьшению вариабельности систолического АД. Данные приведены в опубликованных нами ранее работах.

Динамика ВК КПБР в ходе острых медикаментозных проб

В ходе острых проб было выявлено, что через 2 ч после приема обоих препаратов достоверной динамики ВК не происходило: после приема рилменидина – $+0,04 \pm 0,31$, атенолола – $-0,02 \pm 0,16$. При этом после приема рилменидина разброс изменений ВК КПБР был значительно больше, чем после приема атенолола (см. рис. 1).

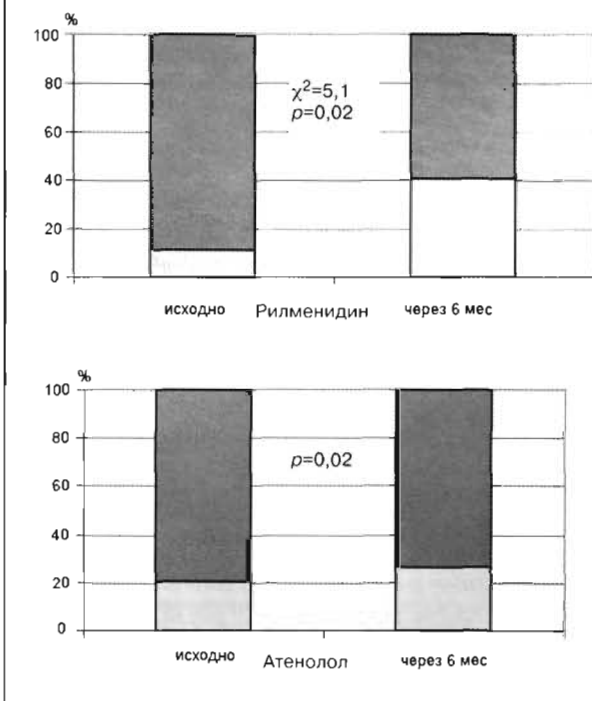
Динамика ВК КПБР в ходе хронической терапии

Через 6 мес после начала терапии было выявлено, что у пациентов, принимавших рилменидин, отмечено снижение ВК КПБР ($0,16 \pm 0,16$ и $0,07 \pm 0,30$, $p=0,05$) в основном за счет больных, продемонстрировавших снижение вазоконстрикторной реакции в ходе острой пробы. В группе пациентов, принимавших атенолол, вазомоторный компонент, как и в начале исследования, практически не менялся: $0,13 \pm 0,15$ и $0,15 \pm 0,21$, $p>0,05$.

При анализе суточного профиля АД лишь в группе больных, принимавших рилменидин, отмечено восстановление реакции адекватного его снижения ночью – среди больных этой группы увеличилось число пациентов, имеющих адекватное снижение АД в ночные часы (dippers). Кроме этого, лечение рилменидином способствовало уменьшению вариабельности АД (рис. 2).

В ходе корреляционного анализа было установлено, что динамика ВК КПБР в ходе "острой" пробы с рилменидином не зависела от исходного значения этого параметра. Вместе с тем при анализе данных показателей СМАД, проведенного через 6 мес после начала терапии, было установлено, что изменчивость ВК в острой пробе была связана с эффективностью проводимой терапии,

Рис. 3. Число пациентов, у которых адекватно снижались АД в ночные часы до и после 6-месячной терапии.



оцениваемой по суточному профилю АД. Выявленные корреляционные связи представлены в табл. 2. В группе больных, получавших атенолол, подобной взаимосвязи получено не было.

Как видно из представленных данных, в ходе длительной терапии у пациентов, у которых наблюдался прирост ВК КПБР, в большей степени снижались АД, как днем, так и в ночные часы. Кроме того, у них отмечено более значимое уменьшение вариабельности АД.

Изменчивость ВК в ходе острой пробы с рилменидином являлась предиктором нормализации реакции ночного снижения АД, т.е. среди пациентов с приростом вазомоторного компонента в ходе острой медикаментозной пробы с рилменидином уменьшалось число пациентов без адекватного снижения АД в ночные часы.

Динамика ВК КПБР через 6 мес от начала терапии рилменидином не была связана с уровнем АД. Однако сохранялась связь сосудистого барорефлекторного ответа с вариабельностью САД за сутки ($r=-0,82$, $p<0,05$).

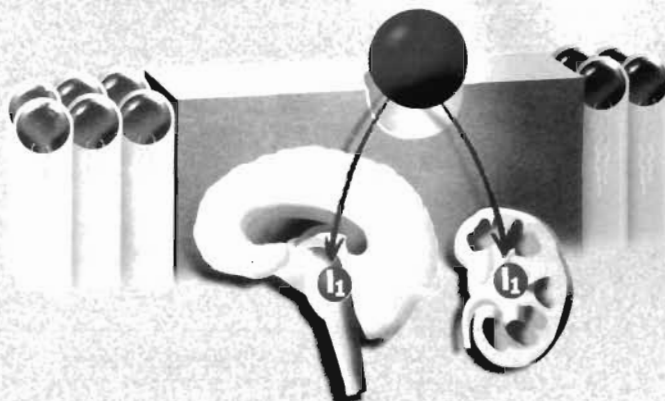
Обсуждение

Проведенное исследование показало, что оба исследуемых препарата оказались эффективными для лечения гипертонической болезни 1–2-й степени. Вместе с тем препараты оказывали различное влияние на состояние барорефлексов с зон низкого давления как в острой пробе, так и при длительной терапии. Атенолол существенно не изменял ВК КПБР ни в одной из точек исследования. Рилменидин значительно изменял вазоконстрикторный ответ на деактивацию кардиопульмональных барорецепторов, что может прояснять некоторые аспекты механизма действия препарата, а также как возможные преимущества его.

Антигипертензивные механизмы действия рилменидина имеют несколько составляющих. Главным механизмом является центральная симпатическая блокада, реализующаяся с помощью имидазолиновых рецепторов ростального вентролатерального ядра и в меньшей степени ядра солитарного тракта и хвостатого ядра [6]. Эффект, обусловленный агонизмом к имидазолиновым рецепторам этих структур, может быть реализован как независимо от барорецепторных механизмов, так и посредством улучшения барорефлекторной регуляции [4, 14]. В проведенном исследовании на фоне терапии рилменидином чаще всего встречалась реакция умеренного угнетения функции КПБР. К сожалению, в настоящее

АЛЬБАРЕЛ®

рилменидин



Терапия выбора артериальной гипертензии с гиперактивностью симпатической нервной системы

Высокая эффективность и наилучшая переносимость

Оригинальный механизм действия: селективное связывание с I₁-имидазолиновыми рецепторами



АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) - селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга и эпителия почечных канальцев

- **Состав и форма выпуска:** 10, 20 и 30 таблеток, содержащих по 1 мг рилменидина
- **Показания и способ применения:** Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза 1 таблетка 1 раз в день утром перед едой. Если результаты будут недостаточными после 1 месяца лечения, доза может быть увеличена до 2 таблеток в день в 2 приема (утром и вечером)
- **Противопоказания:** Тяжелая депрессия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).
- **Побочное действие:** В терапевтических дозах побочные эффекты редкие, незначительные и кратковременные (астения, сонливость, сухость во рту).
- **Предупреждения:** Так же, как для всех новых препаратов, не рекомендуется применение Альбарела беременными женщинами. Альбарел® не рекомендуется во время кормления грудью.
- **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется комбинация с ингибиторами MAO; требует осторожности сочетание с трициклическими антидепрессантами, так как антигипертензивная активность Альбарела может быть снижена.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД "ЭГИС" АО /Венгрия/
Генеральное представительство "ЭГИС" АО в России:
123376 Москва, Красная Пресня, 1-7.
Тел: (7-501) 363-39-66. Факс: (7-095) 956-22-29
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91.
Ростов-на-Дону: (8632) 64-68-50.
Новосибирск: (3832) 16-65-33
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

времена в литературных источниках встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению влияния селективных агонистов I_1 имидазолиновых и α_2 -адренорецепторов на барорефлексы с зон низкого давления. В единственном опубликованном исследовании, проводившемся на пожилых больных гипертонической болезнью после 3-недельной терапии клонидином, было получено достоверное снижение вазомоторного компонента КПБР. Это согласуется с результатами настоящей работы, однако не объясняет причину наблюдающегося феномена. Данные результаты не могут быть объяснены результатами экспериментальных исследований на животных, у которых как центральное, так и внутривенное введение рилменидина способствует приросту барорефлекторного ответа ЧСС и симпатического почечного нерва [4–8, 14, 23].

Различие динамики вазомоторного компонента у пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, возможно, обусловлены индивидуальной плотностью имидазолиновых и α_2 -адренорецепторов в центральных структурах автономной нервной системы или различным аффинитетом этих рецепторов к рилменидину. Как упоминалось выше, реализация антигипертензивного эффекта препарата через имидазолиновые рецепторы и α_2 -адренорецепторы имеет некоторые отличия. Активация имидазолиновых рецепторов ассоциируется со снижением центральной симпатической активности и симпто-симпатических рефлексов по механизму, не связанному с афферентацией вагусных барорецепторов. Возможно, эти рецепторы взаимодействуют с другой почечной барорефлексы, что может проявляться зависимым от уровня АД снижением активности почечного нерва [24, 4]. Напротив, некоторая активация и α_2 -адренорецепторов сопровождается усилением барорефлекторных механизмов регуляции, связанных с вовлечением вагусных афферентных волокон.

Очевидно, что оба механизма могут обеспечивать снижение АД на фоне терапии рилменидином. Однако прирост барорефлекторной реактивности способствует более полной реализации антигипертензивного потенциала препарата, что проявилось более значимым снижением АД в ходе длительной терапии у пациентов с приростом вазомоторного компонента в острой пробе. Кроме того, прирост КПБР сопровождался снижением вариабельности и восстановлением ночного снижения АД, что, как известно, ассоциируется с лучшим прогнозом у больных артериальной гипертензией [22].

Полученные данные, с одной стороны, свидетельствуют об участии барорефлекторной дисфункции в нарушении краткосрочной регуляции параметров системной гемодинамики и закономерного снижения АД и ЧСС ночью, а с другой – о потенциальной обратимости данных состояний в случае улучшения функции КПБР.

Сегодня показано, что доля больных, отвечающих на монотерапию, при применении любого класса антигипертензивного препарата не превышает 60% [25]. Это делает чрезвычайно актуальным поиск причин недостаточного ответа на назначаемую терапию и выработки предикторов эффективности лечения. Поскольку механизмы антигипертензивного эффекта и его выраженность существенно зависят от индивидуальных особенностей патогенеза АГ у конкретного больного, то и причины резистентности к лечению, как правило, кроются в преимущественных механизмах, ответственных за повышение АД. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что агонист имидазолиновых рецепторов рилменидин в большей степени эффективен у пациентов, у которых происходит прирост вазоконстрикторной реакции на деактивацию кардиопульмональных рецепторов. Связь динамики КПБР в острой медикаментозной пробе с динамикой уровня и вариабельности АД говорит о прогностическом значении этого показателя в отношении эффективности длительной терапии у больных артериальной гипертензией, что может использоваться в качестве прогностического критерия эффективности терапии рилменидином.

Литература

1. La Rovere MT. Autonomic markers of prognosis after myocardial infarction. *Clin Sci* 1996; 91 (Suppl.): 133–5.
2. La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 761–74.
3. Katsube Y, Saro H, Naka M et al. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1007–10.
4. Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl. 2): S7–16.
5. Head GA, Burke SL, Sannaajust FJ. Involvement of imidazoline receptors in the baroreflex effects of rilmenidine in conscious rabbits. *J Hypertens* 2001; 19: 1615–24.
6. Head GA, Burke SL. Comparison of renal sympathetic baroreflex effects of rilmenidine and alpha-methylnoradrenaline in the ventrolateral medulla of the rabbit. *J Hypertens* 2000; 18: 1263–76.
7. Godwin SJ, Tortelli CF, Parkin ML, Head GA. Comparison of the baroreceptor-heart rate reflex effects of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. *J Auton Nerv Syst* 1998; 15: 195–204.
8. Van den Buuse M. Pretreatment with quinpirole inhibits the central antihypertensive effects of rilmenidine and alpha-methyl dopa in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 322: 191–9.
9. Muenier Swift N, Cutler MJ, Fadel PJ et al. Carotid baroreflex function during and following voluntary apnea in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2411–9.
10. Mohanty PK, Sowers JR, McNamara C, Thames MD. Reflex vasoconstrictor responses to cardiopulmonary baroreceptor unloading, head-up tilt, and cold pressor testing in elderly mild-to-moderate hypertensives: effect of clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl. 12): S135–7.
11. Medvedev OS, Kunduzova OR, Murashev AN, Medvedeva NA. Influence of sino-aortic barodenervation on the cardiovascular effects of imidazoline-like drugs. *J Auton Nerv Syst* 1998; 72: 205–9.
12. McKaigue JP, Harron DW. The effects of rilmenidine on tests of autonomic function in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 511–7.
13. Head GA, Burke SL. 11 imidazoline receptors in cardiovascular regulation: the place of rilmenidine. *Am J Hypertens* 2000; 13: 89S–98S.
14. Mayorov DN, Burke SL, Head GA. Relative Importance of Rostral Ventrolateral Medulla in Sympathoinhibitory Action of Rilmenidine in Conscious and Anesthetized Rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 252–61.
15. Tamaki N, Obtani H, Yamashita K et al. Metabolic activity in the areas of new fillin after thallium-201 reinjection: Comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* 1991; 32: 673–8.
16. Katoh N, Sheriff DD, Siu CO, Sagawa K. Relative importance of four pressoregulatory mechanisms after 10% bleeding in rabbits. *Am J Physiol* 1989; 256: H291–6.
17. Vasquez ES. Contribution of the cardiopulmonary baroreflex control to the cardiovascular regulation in normal and pathophysiological states. *Brasil J Med Biol Res* 1994; 27: 1043–64.
18. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Dietz RZ. [Interaction between the renin system and parasympathetic nervous system in heart failure]. *Kardiolog* 1993; 82: 406–10.
19. Kawano Y, Yoshimi H, Matsuoka H, Omae T. Changes in plasma endothelin-1 concentration during blood volume depletion and expansion: role of the cardiopulmonary baroreflex. *Hypertens Res* 1995; 18: 43–6.
20. Stevens PM, Lamb LE. Effect of lower body negative pressure on the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 1965; 16: 506–15.
21. Скардс ЯВ, Вумалс АЯ. Рубкий онкометр для определения объема кровотока предплечья и голени методом венозной окклюзионной плетизмографии. *Физиол. журн. СССР*. 1974; 10: 16–8.
22. Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 14 (1): 1.
23. Head GA. Central imidazoline- and alpha 2-receptors involved in the cardiovascular actions of centrally acting antihypertensive agents. *Ann NY Acad Sci* 1999; 881: 279–86.
24. Head GA, Chan CK, Burke SL. Relationship between imidazoline and alpha2-adrenoceptors involved in the sympatho-inhibitory actions of centrally acting antihypertensive agents. *J Auton Nerv Syst* 1998; 72: 163–9.
25. Jokasalo E, Enlund H, Halonen P et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive therapy. *Blood Pressure* 2002; 12: 22–7.

ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОГО ДОМА «МЕДИА МЕДИКА»

ЖУРНАЛЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ



12
номеров
в год



Постоянное
приложение



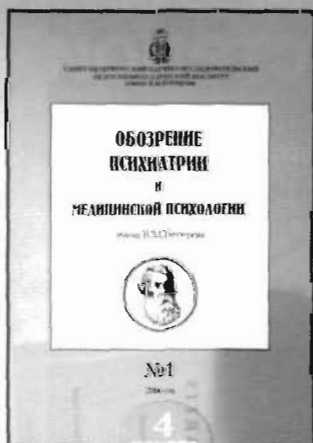
6
номеров
в год



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЖУРНАЛЫ



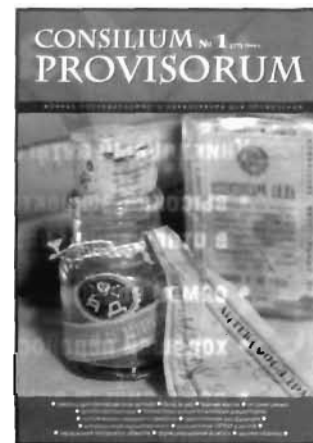
6
номеров
в год



№1
4
номеров
в год



4
номера
в год



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОВИЗОРОВ



4
номера
в год



№1
6
номеров
в год



4
номера
в год



ПОПУЛЯРНЫЙ

#23201

селективный блокатор рецепторов ангиотензина II
ДИОВАН®
 ВАСАРТАН
 селективный, эффективный, протективный

Блокатор рецепторов ангиотензина II

Состав и форма выпуска

Валсартан. Капсулы 80 и 160 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 и 160 мг.

Показания

Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность.

Дозирование

Артериальная гипертензия: 80 мг один раз в сутки. Если не удается достичь адекватного снижения артериального давления, доза может быть увеличена до 160 мг или дополнительно может быть назначен другой антигипертензивный препарат (например, диуретик).

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза 40 мг (1/2 таблетки 80 мг) два раза в сутки ежедневно. В дальнейшем дозу ДИОВАНА следует увеличивать методом «титрования» до максимальной переносимой (до 80 мг или 160 мг 2 раза в сутки).

Противопоказания

Известная гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность.

Предостережения

Повышенный риск развития артериальной гипотензии у больных с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови; стеноз почечной артерии; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); билиарный цирроз, обструкция желчевыводящих путей. Осторожность при сопутствующем лечении калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или калий-содержащими добавками.

Лактация.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью следует проводить «титрование» дозы и контролировать АД в начале терапии. Не рекомендуется использовать ДИОВАН в комбинации с ингибитором АПФ и бета-адреноблокатором. У пациентов с тяжелой ХСН возможно развитие нарушения функции почек, поэтому в процессе терапии ДИОВАНом следует контролировать диурез и функцию почек.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, недомогание наблюдались с одинаковой частотой у пациентов с артериальной гипертензией, получавших валсартан, и пациентов, получавших плацебо. По результатам контролируемых исследований частота такого нежелательного явления как кашель у больных, получавших валсартан, была достоверно ниже, чем у больных, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, и была сходной с частотой этого явления у больных, получавших плацебо. Постмаркетинговые данные свидетельствуют об очень редких случаях возникновения реакций гиперчувствительности (например, ангионевротический отек) и нарушений функции почек.

У больных с ХСН более часто отмечалось головокружение; в некоторых случаях — повышение (обычно незначительное и преходящее) содержания в сыворотке азота мочевины, креатинина и калия.

Упаковка

Капсулы 80 мг и 160 мг — в упаковке 28 шт. Таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг и 160 мг — в упаковке 28 шт.

Примечание

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочтите полную информацию о препарате.

как за каменной стеной

Уникальный антагонист рецепторов ангиотензина II, обладающий:

- высокой эффективностью и селективностью в отношении связывания AT₁ рецепторов
- самой обширной доказательной клинической базой
- хорошей переносимостью
- доказанным протективным действием на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума

 NOVARTIS

Полную информацию о препарате можно получить в представительстве компании «Новartis Фарма Сервисес Унк.» 123104, Москва, Большой Палашевский пер. 15

Тел.: (095) 967-1270
 Факс: (095) 967-1268
www.novartis.ru, www.diovane.ru

