

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ, 1237

Рекомендации по питанию для контроля артериального давления, 1237
 Ожирение и масса тела, 1240
 Физическая активность, 1240
 Курение, 1241
 Барьеры на пути изменения образа жизни и возможные решения, 1241

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, 1242

Классы лекарственных средств первого выбора, 1242
 Дополнительные препараты при тяжелой гипертензии, 1246

ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, 1249

Почечная денервация, 1249
 Барорефлекс-активационная терапия, 1249

НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, 1249

Как сильно следует снижать артериальное давление? 1250
 Какие лекарственные средства подходят пациентам? 1257

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ, 1261

Различные группы населения, 1261
 Резистентная гипертензия, 1264

Периоперационное лечение высокого артериального давления, 1264

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ, 1264

Определение, 1264
 Специфические гипертонические кризы, 1265

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОБСЛЕДОВАНИЮ И ВЕДЕНИЮ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, 1267

Первичное обследование, 1268
 Лечение, 1269

ПЕРСПЕКТИВЫ, 1271**ЛИТЕРАТУРА, 1271****РЕКОМЕНДАЦИИ, 1271**

Артериальная гипертензия остается наиболее распространенным диагнозом амбулаторного лечения и наиболее частым показанием к назначению лекарственных средств. Изменение образа жизни, особенно на социальном уровне, может предотвратить или замедлить развитие гипертензии. Однако она становится все более распространенной как в развитых, так и в развивающихся странах, и остается плохо выявляемой и контролируемой в США и за рубежом [1, 2].

Лечение повышенного артериального давления (АД) приводит к значительному снижению риска развития инсульта, сердечной и почечной недостаточности, расслоения аорты, коронарного синдрома и смерти. Пациенты с самым высоким сердечно-сосудистым (СС) риском имеют наибольший выраженный результат (рис. 47.1) [1]. За исключением некоторых форм симптомной гипертензии, большинство случаев артериальной гипертензии неизлечимы. Хотя такие процедуры, как симпатическая денервация почек или барорефлекс-активационная терапия, остаются в стадии разработки, эффективные средства — изменение образа жизни и антигипертензивные лекарственные препараты — позволяют лечить артериальную гипертензию. В данной главе будет рассмотрено использование этих средств на основе имеющихся доказательств. Поскольку рекомендации по артериальной гипертензии изменяются [3–15] из-за различных заключений — из новых крупных исследований, метаанализов, неэкспериментальных исследований и экспертных выводов, — будет предложен практический клинический подход к ведению пациентов с артериальной гипертензией.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Выбор образа жизни и вмешательства могут влиять на АД и служить основой для профилактики и лечения гипер-

тензии. Существующая доказательная база в отношении режима питания и конкретных компонентов пищевых продуктов является достаточной в качестве рекомендации как на уровне населения, общественного здравоохранения, так и на уровне ведения отдельных пациентов. Фактические данные о физической активности как способе лечения гипертензии отстают от данных о воздействии режима питания. Ограниченность информации, касающейся изменения образа жизни и коррекции АД, в доказательной базе требует дальнейшего рассмотрения. Во-первых, многие исследования изучали влияние вмешательств в образ жизни на результат лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); большая часть опирается на АД в качестве суррогатной конечной точки. Во-вторых, изменение образа жизни может по-разному влиять на АД и результаты лечения ССЗ в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [16–19]. Ряд исследований, направленных на изучение вмешательств в образ жизни, включал достаточное количество пожилых людей или представителей меньшинств, с целью дальнейшего предоставления убедительных доказательств для конкретных рекомендаций именно этим группам.

Рекомендации по питанию для контроля артериального давления

Традиционные подходы к изучению питания при АД были сосредоточены на некоторых питательных веществах. Согласно последнему представлению, поступление таких веществ происходит с пищей (см. главу 49). Таким образом, современный подход к изучению питания и здоровья больше концентрируется на режиме питания, чем на питательных веществах. В этом разделе сначала рассматривается режим питания, скорректированный и направленный на контроль АД, а затем макро- и микронутриенты, представляющие особый интерес в этом отношении.

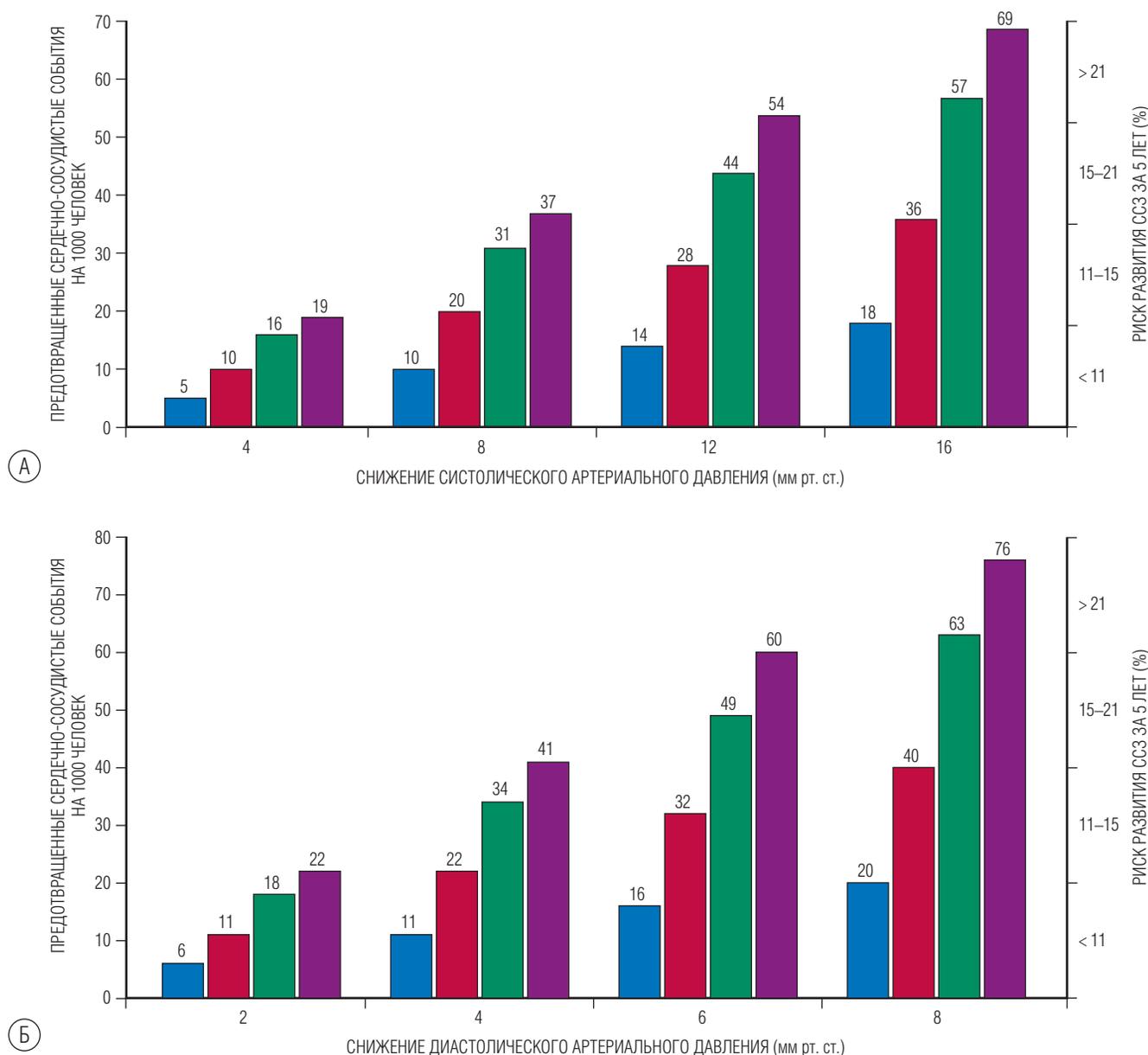


РИС. 47.1 Предотвращенные сердечно-сосудистые события в зависимости от исходного риска и степени снижения систолического артериального давления (**А**) и диастолического артериального давления (**Б**). ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания [Sundstrom J. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2014;384:595].

Тщательному исследованию в отношении контроля АД подверглись два режима питания: средиземноморская диета и диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). В табл. 47.1 представлены краткие характеристики средиземноморской диеты и диеты DASH, полученные на основе рекомендаций American Heart Association (AHA) и American College of Cardiology (ACC) 2013 г. по изменению образа жизни для снижения риска развития ССЗ (см. главы 45, 46, 49) [20–23].

Средиземноморская диета

Исследование PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) повысило интерес среди кардиологов к положительным эффектам средиземноморской диеты [24], продемонстрировав общее снижение развития ССЗ в экспериментальных группах, обусловленное уменьшением частоты возникновения инсульта — конечного результата, тесно

связанного с АД [25]. Метаанализ показывает небольшое общее снижение АД при следовании средиземноморской диете. Согласно данной диете, питание коррелирует с улучшением многих биомаркеров, оказывающих положительное действие на СС здоровье, включая противовоспалительные эффекты, оцениваемые по снижению уровня С-реактивного белка [26]. Однако стоит отметить, что последние рекомендации АНА/АСС по управлению образом жизни оценили силу доказательств касательно средиземноморской диеты как «низкую» по сравнению с диетой с низким содержанием жиров.

Диета DASH

Диета DASH (см. табл. 47.1) появилась в результате исследований, проведенных при поддержке U.S. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [27, 28]. Такие рандомизированные контролируемые испытания показали, что

ТАБЛИЦА 47.1 Описание режимов питания

| Средиземноморская диета |
|---|
| В рандомизированных контролируемых исследованиях не существует единого определения средиземноморской диеты. Наиболее общими характеристиками питания в таких исследованиях были большее количество фруктов (особенно свежих), овощей (с акцентом на корнеплоды и зеленые овощи), цельных злаков (злаковые, хлеб, рис, паста) и жирной рыбы (богатой омега-3 жирными кислотами), меньшее количество красного мяса (предпочтительно нежирные сорта мяса), замена обезжиренных и с низким содержанием жира молочных продуктов на продукты с высоким его содержанием, употребление масла (оливковое, масло канолы), орехов (грецкие, миндаль или фундук) или маргарина, смешанного с маслом растительного (рапсовое или льняное) происхождения вместо масла и других жиров животного происхождения. Изученная средиземноморская диета характеризуется умеренным содержанием общих жиров (32–35% общего количества калорий), относительно низким содержанием насыщенных жиров (9–10% общего количества калорий), высоким содержанием клетчатки (27–37 г/сут) и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (особенно омега-3 жирных кислот) |
| Диета DASH |
| Диета DASH характеризуется высоким содержанием овощей, фруктов, молочных продуктов с низким содержанием жира, цельных злаков, мяса птицы, рыбы и орехов, низким содержанием красного мяса, сладостей и напитков с сахаром, насыщенных жиров, общего жира и холестерина и богата калием, магнием, кальцием, белками и клетчаткой |

DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension.

[Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Clin Cardiol 2014;63(25 Pt B):2960–84.]

данный режим питания способен снижать систолическое АД более чем на 5 мм рт. ст. у взрослых, страдающих гипертензией, по сравнению с контрольной группой, а результаты этих испытаний подтверждены метаанализами. Члены групп меньшинств могут иметь большее снижение АД по сравнению с участниками со светлым цветом кожи. Рекомендации АНА/АСС от 2013 г. рассматривают силу доказательств соблюдения диеты DASH как «высокую» у пациентов с гипертензией [20].

Потребление натрия и артериальное давление

Взаимосвязь между потреблением натрия и АД является особенно важным примером необходимости рассмотрения вмешательств общественного здравоохранения, также как и изменения образа жизни, в жизни отдельных пациентов с целью контроля риска развития ССЗ. Влияние потребления натрия, как и положительное влияние его ограничения, продолжают способствовать возникновению противоречий. В мае 2013 г. U.S. Institute of Medicine (IOM) опубликовал отчет о потреблении натрия среди населения, в котором содержались доказательства по данному вопросу [29]. Комитет IOM выявил множество методологических проблем, связанных с влиянием потребления натрия на здоровье, однако в докладе был сделан вывод о том, что представленные доказательства подтверждают связь между повышенным потреблением натрия и риском развития ССЗ, однако для введения ограничений на потребление натрия до 2,3 г/сут доказательство оказались недостаточными. Обобщение результатов четырех исследований подтвердило связь между высокой экскрецией натрия и повышенным систолическим АД и риском развития ССЗ, однако зависимость имеет вид J-кривой, показывающей худшие результаты при низком потреблении [30]. Анализ результатов исследования ТОНР (Trials of Hypertension

Prevention) во время длительного последующего наблюдения показал незначительное снижение летальных исходов в группе активного уменьшения потребления натрия, а сплайн-анализ выявил значительную, постоянную, без признаков нелинейности взаимосвязь между потреблением натрия и летальностью [31]. Иные выводы могут быть обусловлены методом, используемым для оценки потребления натрия: сопоставляли 24-часовые сборы мочи в количестве от 4 до 7 в ТОНР либо с единственным 24-часовым сбором на натрий, либо с точечным сбором на натрий в исследованиях, показывающих J-кривую. Некоторые ставят под сомнение обоснованность проведения политики стимулирования достаточно низкого потребления натрия в масштабах всего населения [32]. Для лиц, страдающих гипертензией или находящихся в группе риска развития ССЗ, целесообразно по меньшей мере умеренное снижение потребления натрия. По подсчетам, 1,65 млн смертей во всем мире могут быть следствием потребления натрия более 2 г/сут [33].

В рекомендациях АНА/АСС по управлению образом жизни от 2013 г. содержится вывод, что у взрослых в возрасте от 25 до 80 лет с АД от 120 до 159 мм рт. ст. уменьшение потребления натрия снижает АД [20]. Далее в рекомендациях были найдены «сильные» доказательства, что снижение потребления натрия приблизительно на 1 г/сут у взрослых с гипертензией или без нее в возрасте 30–80 лет снижает систолическое АД на 3–4 мм рт. ст. В рекомендациях сила доказательств была оценена как недостаточная для подтверждения взаимосвязи потребления натрия и развития сердечной недостаточности (СН) или ухудшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с хронической СН.

Потребление калия и артериальное давление

Значительные данные наблюдений указывают на наличие связи между высоким потреблением калия и низким АД. Повышенное потребление калия может понизить АД, что особенно наблюдается у людей с темным цветом кожи в сравнении с людьми со светлым цветом кожи. Несмотря на то что American Society of Hypertension (ASH) рекомендует увеличить потребление калия до 4,7 г/сут (уровень, предусмотренный в диете DASH), рекомендации АНА/АСС по образу жизни от 2013 г. считают недостаточными для установления связи между повышенным содержанием калия в пище и пониженным АД или измененным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), СН или смертности от ССЗ [20].

Потребление углеводов и артериальное давление

База данных наблюдений приводит различные данные касательно влияния количества и состава потребляемых углеводов на АД. Рекомендации АНА/АСС по образу жизни от 2013 г. признали силу доказательств недостаточной для вынесения рекомендаций касательно потенциальных преимуществ низкогликемических диет по сравнению с высокогликемическими диетами для людей, не болеющих сахарным диабетом [20].

Употребление алкоголя и артериальное давление

Большое количество данных наблюдений связывает повышенное АД с чрезмерным употреблением алкоголя [34]. Основываясь на данных наблюдений и данном метаанализе, АНА/АСС рекомендует ограничить потребление алкогольных напитков для женщин (не более 14 г чистого алкоголя в сутки) и для мужчин (не более 28 г алкоголя в сутки).

Напитки с содержанием сахара

Рост потребления напитков с содержанием сахара во всем мире связывают с эпидемией ожирения, особенно среди молодежи [35]. Данные также подтверждают связь между высоким потреблением таких напитков и повышенным АД. Проспективный анализ исследования PREMIER показал, что после поправки на искажающий результат снижение потребления напитков с содержанием сахара на одну порцию в день способствовало уменьшению систолического АД практически на 2 мм рт. ст. [36]. Международное исследование влияния макро- и микронутриентов на АД сообщило о перекрестных связях между потреблением напитков с содержанием сахара и АД, а также обнаружило, что одна порция такого напитка в день ассоциировалась с разницей в систолическом АД более 1,5 мм рт. ст. Это и другие исследования отметили прямую связь между потреблением фруктозы и глюкозы и АД [36, 37]. Такие данные наблюдений и исследований предполагают, что ограничение потребления напитков с содержанием сахара среди населения может снизить АД, а также что ограничение потребления следует рассматривать для лиц с артериальной гипертензией.

Иные макро- и микронутриенты и артериальное давление

Многие исследования связывают другие макро- и микронутриенты с контролем АД. Ранее рассматривались те из них, которые опирались на прочную доказательную базу. В табл. 47.2 представлен более обширный перечень пи-

ТАБЛИЦА 47.2 Влияние диетических факторов и особенностей питания на артериальное давление

| | Предполагаемый эффект | Фактические данные |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|
| Масса тела | Прямой | +/+ |
| Хлорид натрия | Прямой | +/+ |
| Калий | Обратный | +/+ |
| Магний | Обратный | +/- |
| Кальций | Обратный | +/- |
| Алкогольные напитки | Прямой | +/+ |
| Углеводы | Прямой | + |
| Клетчатка | Обратный | + |
| Холестерин | Прямой | +/- |
| Жирные кислоты | | |
| Насыщенные | Прямой | +/- |
| Омега-3 полиненасыщенные | Обратный | +/+ |
| Омега-6 полиненасыщенные | Обратный | +/- |
| Мононенасыщенные | Обратный | + |
| Белки | | |
| Общие | Неопределенный | + |
| Растительные | Обратный | + |
| Животные | Неопределенный | +/- |
| Режимы питания | | |
| Вегетарианская диета | Обратный | +/+ |
| Диета DASH | Обратный | +/+ |

+/- — ограниченные или недостоверные данные; +/+ — убедительные доказательства, в основном из клинических исследований.

DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension.

[Appel LJ. ASH position paper: Dietary approaches to lower BP. J Am Soc Hypertens 2009;3:321.]

шевых факторов и режимов питания, связанных с контролем АД, а также оценка силы доказательств, которая адаптирована согласно программному документу ASH о подходах со стороны режима питания к снижению АД [16].

Ожирение и масса тела

Значительные данные наблюдений подтверждают наличие связи между индексом массы тела и развитием гипертензии среди широких слоев населения, а также исходными болезнями, включая смертность среди лиц с морбидным ожирением [38]. Висцеральное ожирение и другие эктопические жировые отложения также могут быть связаны с гипертензией [39]. Как и другие компоненты «метаболического синдрома», гипертензия может развиваться у азиатов с более низким значением окружности талии, чем у лиц с темным или светлым цветом кожи. Уменьшение массы тела позволит снизить риск развития большей части заболеваний, связанных с гипертензией, снизить количество и дозу антигипертензивных лекарственных средств и, следовательно, проявления нежелательных побочных эффектов (табл. 47.3; см. главу 50) [40].

Физическая активность

Эпидемиологические исследования связывают недостаточную физическую активность с повышенным риском развития ССЗ. Поскольку физическая активность воздействует как на функциональное состояние сердечно-сосудистой (СС) системы, так и на массу тела и висцеральное ожирение, механизмы, посредством которых физические упражнения взаимодействуют с СС факторами риска — и, возможно, с исходными болезнями, — также трудно поддаются определению. Кроме того, эффект физической активности зависит от того, включает ли она аэробные, силовые упражнения или сочетает в себе оба этих вида. В случае контроля АД ответная реакция на физическую активность может быть различной. У некоторых людей АД может повышаться при выполнении физических упражнений, в то время как у других оно может снижаться. Влияние физической нагрузки на АД также зависит от того, будет ли измеряться ее немедленное воздействие во время тренировки или непосредственно после нее по отношению к постоянным изменениям этого фактора риска [41]. Пациент, страдающий гипертензией, может испытать симптомную гипотензию сразу после физической нагрузки, что требует снижения дозы антигипертензивного лекарственного средства. Как и в изучении других аспектов вмешательства в образ жизни, немалое исследование рассматри-

ТАБЛИЦА 47.3 Риск развития артериальной гипертензии по факторам, оцененным на основе отнесенного к популяции расчетного риска

| Фактор | Риск [*] |
|--|-------------------|
| ИМТ ≥ 25 кг/м ² | 50% (49–52%) |
| Применение ненаркотических анальгетических средств | 17% (15–19%) |
| Не диета DASH | 14% (10–17%) |
| Нет силовых упражнений | 14% (10–19%) |
| Отсутствие или чрезмерное потребление алкоголя | 10% (8–12%) |
| Употребление фолиевой кислоты ≤ 400 мкг/сут | 4% (1–7%) |

* 95% ДИ.

DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension; ИМТ — индекс массы тела.

[Liebson PR. Diet, lifestyle, and hypertension and Mediterranean diet and risk of dementia. Prev Cardiol 2010;13:94.]

вали исходы ССЗ, а не биомаркеры или суррогатную конечную точку [37]. Метаанализы подтверждают преимущества физических упражнений [42]. Некоторые данные свидетельствуют в пользу генетической основы для определения ответной реакции АД на физические упражнения, однако на сегодняшний день не было получено никаких клинически применимых результатов таких геномных анализов [43]. Некоторые сведения подтверждают снижение биомаркеров воспаления при интервальной физической нагрузке у пациентов с артериальной гипертензией [44].

В рекомендации АНА/АСС за 2013 г. обобщен обширный доказательственный обзор, включающий доклад Physical Activity Guidelines Advisory Committee of the U.S. Department of Health and Human Services за 2008 г. [45]. База данных методических рекомендаций 2013 г. включала 15 метаанализов. В рекомендации указано, что у взрослых с артериальной гипертензией или без нее аэробная физическая нагрузка снижает систолическое АД на 5 мм рт. ст., причем сила данных доказательств считается высокой. Комитет заключил, что имеющихся данных недостаточно для того, чтобы дать оценку влияния силовых упражнений на АД. Он также указал на нехватку данных касательно совместного влияния аэробных и силовых упражнений на управление АД. Комитет представил рекомендацию класса В о регулярной физической нагрузке у взрослых (табл. 47.4). В научном утверждении АНА Scientific Statement on Alternative Approaches to Lowering Blood Pressure были найдены убедительные доказательства того, что силовые и аэробные упражнения являются дополнением к лечению артериальной гипертензии [46].

Курение

Влияние курения на развитие артериальной гипертензии и ее исходов остается трудно определимым, поскольку вмешивается такой фактор, как увеличение объема талии при

отказе от курения [47]. Каждая сигарета вызывает кратковременную прессорную реакцию, которая спадает в течение следующего часа. Несмотря на отсутствие точной информации о механизме действия курения на АД, подавляющее пагубное воздействие курения на риск развития ССЗ, а также благотворный эффект с точки зрения охраны здоровья населения по предотвращению начала курения и стимулированию его прекращения делают этот вопрос спорным для общественного здравоохранения и ведения отдельных пациентов.

Барьеры на пути изменения образа жизни и возможные решения

В действительности популяризация изменения образа жизни оказалась чрезвычайно трудно осуществимой. Немалые усилия были направлены на изучение стратегий и способов активизирования принятия более здорового образа жизни, включающего контроль массы тела, диету и физическую активность. Некоторые из проблем, связанных с изменением образа жизни и упомянутых в литературе, найдут отклик среди практикующих врачей. Люди зачастую выражают либо небольшое желание, либо интерес, либо осведомленность о диетических изменениях, таких как снижение массы тела, снижение потребления натрия, отказ от курения и снижение употребления алкогольных напитков. Ограничениями для следования рекомендациям о физической активности являются сопутствующие заболевания, которые ограничивают возможность поддерживать физическую активность, и нехватка времени [48]. Современные дополнения к стандартной медицинской модели вмешательств в образ жизни включают интернет-воздействие, которое в настоящее время находится под активным наблюдением [40, 49–51]. Учитывая решающее значение мер по внедрению и поддержанию изменений образа жизни на здоровье СС системы и обмен веществ, они должны оставаться важной целью для исследований и совершенствования процессов.

ТАБЛИЦА 47.4 Рекомендации по режиму питания и физической активности для снижения артериального давления

| Рекомендации | NHLBI | АСС/АНА | Уровень доказательности |
|--|-----------------------|-----------|-------------------------|
| По режиму питания | | | |
| 1. Рекомендовать взрослым, на которых снижение АД окажет благоприятное воздействие, диеты, в которых упор делается на употребление овощей, фруктов и цельных злаков, которые включают молочные продукты с низким содержанием жира, мясо птицы, рыбу, бобовые, нетропические растительные масла и орехи и ограничивают употребление красного мяса, сладостей и напитков с содержанием сахара: а. адаптировать такой режим питания к соответствующей потребности в калориях, личным и культурным пищевым предпочтениям, включая лечебное питание, к наличию других заболеваний (включая сахарный диабет); б. выполнять такой режим, следуя диете DASH, диете USDA или диете АНА. | Степень А (сильная) | Класс I | A |
| 2. Рекомендовать взрослым, на которых снижение АД окажет благоприятное воздействие, уменьшить потребление соли | Степень А (сильная) | Класс I | A |
| 3. Рекомендовать взрослым, на которых снижение АД окажет благоприятное воздействие: а. употреблять не более 2400 мг/сут натрия б. дальнейшее снижение потребление натрия до 1500 мг/сут, т.к. оно ассоциируется с еще большим понижением АД с. снижать потребление натрия на как минимум 1000 мг/сут, т.к. это снизит АД, даже если желаемый уровень потребления натрия еще не достигнут | Степень В (умеренная) | Класс IIa | B |
| 4. Рекомендовать взрослым, на которых снижение АД окажет благоприятное воздействие, комбинировать диету DASH с низким потреблением натрия | Степень А (сильная) | Класс I | A |
| По физической активности | | | |
| В целом рекомендовать взрослым заниматься аэробной физической нагрузкой для снижения АД: 3–4 раза в неделю по 40 мин в среднем; физическая активность включает упражнения от средней интенсивности нагрузки до высокой | Степень В (умеренная) | Класс IIa | A |

АСС — American College of Cardiology; АНА — American Heart Association; DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension; NHLBI — U.S. National Heart, Lung and Blood Institute; USDA — U.S. Department of Agriculture; АД — артериальное давление.

[Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Clin Cardiol 2014;63(25 Pt B):2960–84.]

Хотя всем пациентам с артериальной гипертензией следует обратить внимание на описанные ранее меры изменения образа жизни, большинству также потребуется медикаментозная терапия для улучшения результатов лечения. Метаанализ сотен тысяч пациентов с артериальной гипертензией в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показал, что снижение АД (гемодинамическая нагрузка) объясняет большинство положительных эффектов на СС систему при лечении гипертензии с незначительными различиями между основными классами препаратов [52]. U.S. Food and Drug Administration (FDA) утвердило целый ряд пероральных антигипертензивных лекарственных средств (табл. 47.5). Некоторые классы лекарственных средств имеют противопоказания (табл. 47.6). Отдельные подгруппы пациентов отдадут предпочтение классам антигипертензивных средств (табл. 47.7).

Классы лекарственных средств первого выбора

Все существующие практические рекомендации (см. конец главы) [3–15] предлагают начинать лечение гипертензии с одного препарата (или более) из трех классов препаратов первого выбора, к которым относятся: (1) блокаторы кальциевых каналов (БКК); (2) ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), или блокаторы рецепторов ангиотензина II АТ1 (БРА); (3) тиазидные диуретики. Данные лекарственные средства снижают риск развития как смертельных, так и несмертельных СС событий и обладают потенцированным эффектом при совместном использовании. Хотя β-адреноблокаторы (β-блокаторы) являются препаратами выбора при стенокардии и СН, эксперты расходятся во мнении о том, следует ли включать их в список препаратов первой линии для лечения неосложненной гипертензии из-за их низкой защиты от инсульта и высокого риска развития инцидентного диабета. Мнение экспертов также расходится в отношении диуретиков.

Блокаторы кальциевых каналов

Являясь широко используемыми антигипертензивными лекарственными средствами, БКК в основном хорошо переносятся, не требуют контроля анализов крови и доказали свою безопасность и эффективность во многих РКИ. БКК также обладают антиангинальным и некоторым антиаритмическим действием и, по всей видимости, обеспечивают большую защиту от нарушений мозгового кровообращения (инсульта), чем другие антигипертензивные средства. Исследование ALLHAT (Antihypertensive Lowering to Prevent Heart Attack Trial) и последующие РКИ показали, что БКК (представленные амлодипином) предотвращают коронарный синдром так же эффективно, как диуретики и ингибиторы АПФ [53]. Такие данные развеяли ранее высказанные опасения о том, что БКК пролонгированного действия могут вызывать более частые коронарные синдромы.

Механизм действия

Все БКК препятствуют открытию потенциал-управляемых (L-тип) Ca²⁺-каналов в кардиомиоцитах и сосудистых гладкомышечных клетках. Они понижают АД, вызывая дилатацию периферических артерий, а их активность снижается в ряду дигидропиридина > дилтиазем > верапамил.

Клиническое применение

Амлодипин (безусловно, наиболее изученное лекарственное средство из группы дигидропиридиновых БКК) был проанализирован в многочисленных РКИ. В исследовании ALLHAT амлодипин был эквивалентен хлорталидону (мощному тиазидоподобному диуретику) и лизиноприлу (ингибитору АПФ) в отношении защиты от коронарного синдрома без летального исхода, инсульта или смерти, однако обеспечивал меньшую защиту от СН [53]. Достоинства амлодипина состоят в предсказуемой дозозависимой активности, одном приеме в день из-за его длительного периода полувыведения, переносимости и стоимости (≤ \$10 в месяц для дженерика).

В отличие от диуретиков и ингибиторов РАС, режим питания с высоким содержанием соли или параллельный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не ставит под угрозу эффективность дигидропиридиновых БКК. Эти лекарственные средства обладают некоторым диуретическим действием (за счет дилатации приносящей артериолы почек), что может снизить потребность в дополнительной терапии диуретиками при артериальной гипертензии 1-й степени.

В отличие от ингибиторов АПФ, они снижают АД и предотвращают гипертонические осложнения у всех пациентов независимо от цвета кожи [53]. Исследования ASCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [54] и ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial) [55] показали, что комбинация амлодипина с ингибитором АПФ является наиболее эффективной для профилактики СС осложнений при артериальной гипертензии.

При сопоставимом снижении артериального офисного (и амбулаторного) давления комбинация амлодипин/ингибитор АПФ улучшила результаты лечения ССЗ в большей степени, чем комбинация β-блокатор/тиазидный диуретик в исследовании ASCOT и комбинация ингибитор АПФ/тиазидный диуретик в испытании ACCOMPLISH [54]. Доступно большое количество комбинированных препаратов в фиксированных дозах амлодипина с ингибитором АПФ или БРА, в некоторые из них также добавлен тиазидный диуретик для трехкомпонентной терапии (см. табл. 47.5).

Дигидропиридиновые БКК, такие как амлодипин, являются менее ренопротективными, чем ингибиторы АПФ или БРА, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на стадии протеинурии; для таких пациентов амлодипин не должен быть препаратом первого выбора, однако БКК могут выступать как средства дополнительной терапии после начала приема необходимых препаратов первой линии — ингибиторов АПФ или БРА и диуретиков. Верапамил проявляет слабый антигипертензивный эффект и имеет ограниченную полезность из-за нежелательных явлений (зависимая от дозы констипация). Дилтиазем занимает промежуточное положение по активности между верапамилем и дигидропиридинами и обычно хорошо переносится.

Побочные эффекты

Основным побочным эффектом дигидропиридинов является дозозависимый отек лодыжек, который чаще наблюдается при применении амлодипина в дозе 10 мг, чем в дозах 2,5 мг или 5 мг. Отек является преимущественно вазогенным из-за селективного расширения артерий и может быть снят сопутствующей терапией ингибиторами АПФ или БРА, вызывающими сбалансированное расширение артерий и вен. Дигидропиридиновые БКК длительного

ТАБЛИЦА 47.5 Пероральные антигипертензивные лекарственные средства

| Лекарственное средство | Диапазон доз, мг/сут (количество доз в сутки) |
|--|--|
| Диуретики | |
| Тиазидные диуретики | |
| Индапамид | 0,625–2,5 (1) |
| Хлорталидон | 6,25–50 (1) |
| Гидрохлортиазид | 6,25–100 (1) |
| Метолазон | 2,5–5 (1) |
| Петлевые диуретики | |
| Фуросемид | 20–160 (2) |
| Торасемид | 2,5–10 (1–2) |
| Буметанид | 0,5–2 (2) |
| Этакриновая кислота | 25–100 (2) |
| Калийсберегающие диуретики: антагонисты минералокортикоидного рецептора | |
| (Эплеренон) | 25–100 (1–2) |
| Спиринолактон | 12,5–100 (1–2) |
| Другие калийсберегающие диуретики | |
| Амилорид | 5–20 (1) |
| Триамтерен | 25–100 (1) |
| β-Блокаторы | |
| Неселективные β-блокаторы | |
| Ацебутолол | 200–800 (2) |
| Атенолол | 25–100 (1) |
| Бетаксолон | 5–20 (1) |
| Бисопролол | 2,5–20 (1) |
| Картеолол | 2,5–10 (1) |
| Метопролол | 50–450 (2) |
| Метопролол XL | 50–200 (1–2) |
| Надолол | 20–320 (1) |
| Пенбутолол | 10–80 (1) |
| Пиндолол | 10–60 (2) |
| Пропранолол | 40–180 (2) |
| Пропранолол LA | 60–180 (1–2) |
| Тимолол | 20–60 (2) |
| Селективные β-блокаторы | |
| Карведилол | 6,25–50 (2) |
| Карведилол CR | 10–40 (1) |
| Небиволол | 5–40 (1) |
| Лабеталол | 200–2400 (4) |
| Блокаторы кальциевых каналов | |
| Дигидропиридиновые | |
| Амлодипин | 2,5–10 (1) |
| Фелодипин | 2,5–20 (1–2) |
| Исрадикпин CR | 2,5–20 (2) |
| Никардипин SR | 30–120 (2) |
| Нифедипин XL | 30–120 (1) |
| Нисолдипин | 10–40 (1–2) |
| Недигидропиридиновые | |
| Дилтиазем CD | 120–540 (1–2) |
| Верапамил HS | 120–480 (1–2) |
| Кандесартан/гидрохлортиазид | 16–32/12,5–25 (1) |
| Эналаприл/гидрохлортиазид | 5–10/25 (1–2) |
| Эпросартан/гидрохлортиазид | 600/12,5–25 (1) |
| Фозиноприл/гидрохлортиазид | 10–20/12,5 (1) |
| Ирбесартан/гидрохлортиазид | 15–30/12,5–25 (1) |
| Лозартан/гидрохлортиазид | 50–100/12,5–25 (1) |
| Олмесартан/амлодипин | 20–40/5–10 (1) |
| Олмесартан/гидрохлортиазид | 20–40/12,5–25 (1) |

действия редко ассоциируются с гиперемией и головной болью. Все БКК могут вызвать гиперплазию десен, которая является редким и серьезным, но обратимым при раннем обнаружении побочным эффектом. Верапамил и дилтиазем могут ухудшать сердечную проводимость, особенно у пожилых пациентов, принимающих дигоксин, β-блокаторы или центральные симпатолитики.

| Лекарственное средство | Диапазон доз, мг/сут (количество доз в сутки) |
|--|--|
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | |
| Беназеприл | 10–80 (1–2) |
| Каптоприл | 25–150 (2) |
| Эналаприл | 2,5–40 (2) |
| Фозиноприл | 10–80 (1–2) |
| Лизиноприл | 5–80 (1–2) |
| Моэксиприл | 7,5–30 (1) |
| Периндоприл | 4–16 (1) |
| Хинаприл | 5–80 (1–2) |
| Рамиприл | 2,5–20 (1) |
| Трандолаприл | 1–8 (1) |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II | |
| Азилсартан | 40–80 (1) |
| Кандесартан | 8–32 (1–2) |
| Эпросартан | 400–800 (1–2) |
| Ирбесартан | 75–300 (1) |
| Лозартан | 25–100 (2) |
| Олмесартан | 5–40 (1) |
| Телмисартан | 10–80 (1) |
| Валсартан | 80–320 (2) |
| Прямой ингибитор ренина | |
| Алискирен | 75–300 (1) |
| α-Блокаторы | |
| Доксазозин | 1–16 (1) |
| Празозин | 1–40 (2–3) |
| Теразозин | 1–20 (1) |
| Феноксibenзамин | 20–120 (2) при феохромоцитоме |
| Центральные симпатолитики | |
| Клонидин | 0,3–1,2 (3) |
| Клонидиновый пластырь | 0,1–0,6 (в неделю) |
| Гуанабенз | 2–32 (2) |
| Гуанфацин | 1–3 (1) (в ночное время) |
| Метилдопа | 250–1000 (2) |
| Резерпин | 0,05–0,25 (1) |
| Прямые вазодилататоры | |
| Гидралазин | 25–300 (3) |
| Миноксидил | 2,5–100 (1–2) |
| Комбинированные препараты в фиксированных дозах | |
| Алискирен/гидрохлортиазид | 75–300/12,5–25 (1) |
| Амилорид/гидрохлортиазид | 5/50 (1) |
| Амлодипин/беназеприл | 2,5–5/10–20 (1) |
| Амлодипин/валсартан | 5–10/160–320 (1) |
| Амлодипин/олмесартан | 5–10/20–40 (1) |
| Амлодипин/телмисартан | 5–10/40–80 (1) |
| Атенолол/хлорталидон | 50–100/25 (1) |
| Азилсартан/хлорталидон | 40/12,5–25 (1) |
| Беназеприл/гидрохлортиазид | 5–20/6,25–25 (1) |
| Бисопролол/гидрохлортиазид | 2,5–10/6,25 (1) |
| Олмесартан/амлодипин/ гидрохлортиазид | 20–40/5–10/12,5–25 (1) |
| Спиринолактон/гидрохлортиазид | 25/25 (1/2–1) |
| Телмисартан/гидрохлортиазид | 40–80/12,5–25 (1) |
| Телмисартан/амлодипин/ гидрохлортиазид | 40–80/2,5–10/12,5–25 (1) |
| Трандолаприл/верапамил | 2–4/180–240 (1) |
| Триамтерен/гидрохлортиазид | 37,5/25 (1/2–1) |
| Валсартан/гидрохлортиазид | 80–160/12,5–25 (1) |
| Валсартан/амлодипин/ гидрохлортиазид | 80–160/5–10/12,5–25 (1) |

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и прямые ингибиторы ренина

Ингибиторы РАС относятся к числу антигипертензивных препаратов с хорошей переносимостью. Крупное исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) показало со-

ТАБЛИЦА 47.6 Противопоказания к применению отдельных антигипертензивных лекарственных средств

| Лекарственное средство | Убедительные | Возможные |
|---|---|--|
| Диуретики (тиазидные) | Подагра | Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия |
| β-Блокаторы | Астма Атриовентрикулярная блокада (степень 2 или 3) | Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе (кроме селективных β-блокаторов) Атлеты и физически активные люди Хроническая обструктивная болезнь легких |
| Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов | | Тахикардия Сердечная недостаточность |
| Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов | Атриовентрикулярная блокада (степень 2 или 3, трехпучковая блокада) Тяжелая дисфункция левого желудочка Сердечная недостаточность | |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | Беременность Ангионевротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечной артерии | Женщины со способностью к деторождению |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II | Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечной артерии | Женщины со способностью к деторождению |
| Антагонисты альдостерона | Острая или тяжелая почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) Гиперкалиемия | |

ТАБЛИЦА 47.7 Предпочтительные антигипертензивные лекарственные средства при конкретных состояниях

| Состояния | Лекарственное средство |
|--|----------------------------------|
| Пациенты с предгипертензией | БРА? |
| Пациенты с гипертензией в целом | БКК, БРА или ИАПФ, Д |
| Пожилые пациенты с гипертензией | БКК, БРА или ИАПФ, Д |
| Гипертензия и ГЛЖ | БРА, Д, БКК |
| Гипертензия у пациентов с сахарным диабетом | БКК, ИАПФ или БРА, Д |
| Гипертензия у пациентов с диабетической невропатией | БРА, Д |
| Гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета | ИАПФ, ББ, Д |
| Снижение АД для вторичной профилактики коронарного синдрома | ИАПФ, БКК, ББ, Д |
| Снижение АД для вторичной профилактики инсульта | ИАПФ + Д, БКК |
| АД у пациентов с сердечной недостаточностью | Д, ББ, ИАПФ, БРА, антагонисты МР |
| Беременность | ББ (лабеталол), БКК (нифедипин) |
| Аневризма аорты | ББ |
| Фибрилляция предсердий, контроль желудочкового ритма | ББ, не-ДГП БКК |

АД — артериальное давление; ББ — β-блокатор; БКК — блокатор кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; Д — диуретик; ДГП — дигидропиридин; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; МР — минералокортикоидный рецептор. [Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 31:1281, 2013.]

поставимые эффекты ингибитора АПФ рамиприла и БРА телмисартана в отношении снижения частоты развития СС осложнений и предотвращения истощения функции почек у пациентов с высоким риском развития артериальной гипертензии [56]. Другие данные свидетельствуют о том, что БРА могут обеспечить несколько большую защиту от инсульта. Результаты многих РКИ не обосновали гипотезу о том, что ингибиторы РАС оказывают положительный, независимый от АД эффект у пациентов с артериальной гипертензией. Никаких особых показаний применения прямого ингибитора ренина алискирена не обнаружено. Двойная блокада РАС — либо ингибитор АПФ с БРА, либо алискирен с ингибитором АПФ или БРА — сейчас противопоказана. Таких комбинаций следует избегать, поскольку они могут вызывать гипотензию, острое повреждение почек (ОПП) и гиперкалиемию (см. далее раздел «Побочные эффекты»).

Механизм действия

Ингибиторы АПФ блокируют превращение неактивного предшественника ангиотензина I (АТ I) в ангиотензин II (АТ II). БРА блокируют действие АТ II на рецептор ангиотензина II типа 1. Алискирен блокирует превращение проренина в ренин, тем самым препятствуя активации РАС на начальном этапе. Высокие уровни циркулирующего проренина могут стимулировать независимые от АТ I сигнальные пути, которые являются и потенциально полезными, и потенциально опасными (см. рис. 46.9).

Клиническое применение

Ингибиторы АПФ удобны в применении и имеют довольно пологую кривую «доза-эффект». В исследовании ALLHAT ингибитор АПФ лизиноприл был эквивалентен амлодипину или хлорталидону во всех аспектах, за исключением снижения АД — для него характерен меньший эффект

его снижения и, следовательно, меньшая защита от инсульта у пациентов с темным цветом кожи [53]. При монотерапии ингибиторы АПФ обычно менее эффективны в снижении АД у пациентов с темным цветом кожи и пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией с низким содержанием ренина, однако они достаточно эффективны и в этих группах в сочетании с БКК или низкодозированным диуретиком. Метаанализы показывают, что ингибиторы АПФ в отношении защиты от коронарных синдромов эквивалентны БКК, проявляют меньшую эффективность в защите от инсульта, однако являются более хорошими средствами в защите от СН [57].

БРА оказывают тот же положительный эффект при лечении гипертензии, что и ингибиторы АПФ, при этом не вызывая кашля, свойственного приему ингибиторов АПФ (см. далее раздел «Побочные эффекты»). Сильнодействующими пролонгированными лекарственными средствами, принимаемыми один раз в сутки, являются олмесартан, ирбесартан, телмисартан и азилсартан (последний является наиболее мощным). В свою очередь лозартан является слабым антигипертензивным средством. Валсартан следует принимать два раза в день из-за его более короткого периода полувыведения.

Ингибиторы АПФ и БРА становятся стандартными препаратами первого выбора для лечения артериальной гипертензии у пациентов с диабетической нефропатией и ХБП, однако данные свидетельствуют о том, что ингибиторы РАС обеспечивают наибольшую из всех антигипертензивных препаратов защиту почек, главным образом протеинурической ХБП [12], как показано в исследовании AASK (African American Study of Kidney Disease). Сравнительный анализ результатов исследования ONTARGET показал, что ингибиторы АПФ и БРА оказывают сопоставимое воздействие на исход болезней почек [58]. Недавний метаанализ указывает, что сахарный диабет более не должен являться убедительным показанием применения ингибиторов РАС: для пациентов, страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом, ингибиторы АПФ и БРА не превосходят другие антигипертензивные средства в снижении риска развития ССЗ и терминальной стадии почечной недостаточности [59]. РКИ не обосновали привлекательную гипотезу о том, что ингибиторы РАС замедляют развитие нарушения толерантности к глюкозе при сахарном диабете типа 2. В метаанализе указывается, что применение БРА приводит к несколько большей регрессии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), чем другие антигипертензивные лекарственные средства [60].

Побочные эффекты

Все ингибиторы РАС противопоказаны при беременности, поскольку они вызывают эмбриональную агенезию почек и другие врожденные аномалии развития. Наиболее распространенным побочным эффектом ингибиторов АПФ является сухой кашель, который часто встречается у пациентов с темным цветом кожи и еще чаще у азиатов. Ингибиторы АПФ блокируют разрушение брадикинина, который, в свою очередь, активизирует ноцицептивные сенсорные волокна в легких, вызывающие кашель. Брадикинин может также лежать в основе индуцированного ингибиторами АПФ ангионевротического отека, являющегося гораздо менее распространенным, но более серьезным побочным эффектом. Если у пациента, требующего ингибирования РАС и принимающего ингибиторы АПФ, появляется кашель, препараты следует заменить на БРА. Только единичные источники связывают кашель или ангионевротический отек с применением БРА. Ингибиторы АПФ и БРА могут вызывать гиперкалиемию в условиях ХБП или

сахарного диабета с почечным тубулярным ацидозом типа 4. У пациентов с ХБП стадии 3 с протеинурией терапия ингибиторами АПФ и БРА часто ассоциируется с небольшим транзиторным увеличением креатинина сыворотки крови; терапию можно продолжать, если повышение креатинина не превышает 30%, что является показанием к снижению дозы или временному прекращению терапии.

Ингибиторы АПФ и БРА используются совместно как препараты внепочечной защиты для пациентов с протеинурией. Однако исследование ONTARGET показало, что такая двойная блокада РАС увеличивает риск развития серьезных заболеваний почек, гипотензивных событий и гиперкалиемии по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов [58]. Комбинация ингибитора АПФ или БРА с алискиреном сопровождается аналогичными рисками [61, 62], что привело к тому, что FDA выпустило особое предупреждение и прекратило реализацию комбинированных препаратов с установленными дозами. Кроме того, исследование COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease), которое ранее предоставило данные в пользу двойной блокады РАС, было отозвано из публикации в журнале *The Lancet* на основании нарушения научной этики [63].

Диуретики

Диуретики являются одними из самых старых и наиболее эффективных антигипертензивных лекарственных средств. Они стали основой антигипертензивной терапии начиная с первого доклада Joint National Committee (JNC) в 1977 г. и до седьмого доклада JNC за 2003 г. Научные рекомендации АНА/ACC/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2013 г., а также Canadian Hypertension Guidelines 2016 г. [7, 11] по-прежнему советуют тиазидные диуретики в качестве лучших препаратов для начала терапии, однако большинство других недавних рекомендаций причисляют их к одной из трех возможных групп препаратов первого выбора (см. табл. 47G.2). Многочисленные РКИ показали, что тиазидные диуретики снижают риск развития коронарного синдрома, инсульта и СН у пожилых пациентов. В исследовании ALLHAT диуретики были сравнимы по эффективности с ингибиторами АПФ и БКК в профилактике коронарного синдрома и инсульта, эффективнее БКК в профилактике СН, а у пациентов с темным цветом кожи эффективнее ингибиторов АПФ в профилактике инсультов. В сочетании с большинством других классов антигипертензивных средств диуретики оказывают синергическое действие на снижение АД, однако в исследовании ACCOMPLISH комбинация ингибитора АПФ с БКК дала лучшие результаты, чем комбинация с гидрохлортиазидом [54].

Несмотря на широкую распространенность гидрохлортиазида в США, в большинстве клинических исследований, подтверждающих положительное влияние терапии диуретиками, использовался не гидрохлортиазид, а индапамид или хлорталидон — тиазидные диуретики, которые имеют более сильный и продолжительный эффект (см. далее). Тиазидные диуретики (особенно в высоких дозах) вызывают больше метаболических нарушений и, вероятно, более частое возникновение эректильной дисфункции (последнее является спорным), чем ингибиторы АПФ и БКК, а также имеют более высокий процент пациентов, прервавших терапию [64].

Механизм действия

В начале терапии диуретиками первоначальное снижение АД вызвано сокращением объема циркулирующей кро-

ви. При дальнейшей терапии объем крови частично восстанавливается, а механизм расширения сосудов (например, открытие аденозинтрифосфат-зависимых K^+ -каналов) поддерживает антигипертензивное действие. Петлевые диуретики блокируют транспорт Na^+ , K^+ и $2Cl^-$ в толстой восходящей петле Генле. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, индапамид) блокируют Na^+/Cl^- -котранспортер в дистальном извитом канальце. Спиринолактон и эплеренон препятствуют активации минералокортикоидного рецептора альдостероном, тем самым ингибируя активацию эпителиального натриевого канала, в то время как триамтерен и амилорид блокируют его напрямую; поскольку меньшее количество натрия доступно Na^+/K^+ -АТФазе на сосудистой стороне собирательных канальцев, меньшее количество калия выводится с мочой.

Клиническое применение

Гидрохлортиазид является наиболее часто назначаемым препаратом для лечения артериальной гипертензии, однако суточная доза в 12,5 мг, которую назначают чаще всего, недостаточна для контроля артериальной гипертензии и никогда не проявляла эффект улучшения результатов лечения ССЗ, даже в сочетании с другими лекарственными средствами. Большая эффективность хлорталидона по сравнению с гидрохлортиазидом показана анализом *post-hoc* данных исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в котором лучшие результаты наблюдались с хлорталидоном [65], сетевым метаанализом [66], а также двумя отдельными монотерапевтическими исследованиями, в которых амбулаторное мониторирование АД показало гораздо большую продолжительность действия [67, 68].

Данные амбулаторного мониторирования АД показывают, что при приеме 12,5 мг гидрохлортиазида каждое утро (qAM) антигипертензивный эффект пропадает к концу дня, не обеспечивая защиты от проявления гипертензии во время сна (рис. 47.2) [67], что является сильнейшим фактором риска развития инсульта. Для сравнения, 6,25 мг хлорталидона qAM снижает АД на 24 час; в 4 час утра систолическое АД было на 35 мм рт. ст. было ниже при применении 6,25 мг хлорталидона, чем в случае с 12,5 мг гидрохлортиазида (см. рис. 47.2) [67]. Снижение систолического АД днем примерно на 15 мм рт. ст. при применении 12,5 мг гидрохлортиазида (6,25 мг хлорталидона qAM) вводит врачей в заблуждение относительно эффективности низких доз гидрохлортиазида (при минимизации дозозависимых метаболических побочных эффектов), однако такая схема приема на самом деле просто переводит неконтролируемую гипертензию/гипертензию без лечения в замаскированную не неконтролируемую гипертензию/гипертензию с частичным лечением (см. главу 46).

Аналогичные данные амбулаторного мониторирования АД пока отсутствуют для индапамида, однако недавний метаанализ обнаружил, что индапамид является более сильнодействующим лекарственным средством, чем гидрохлортиазид, в часто назначаемых дозах без проявления нежелательных побочных реакций [68]. Индапамид, преимущественно в комбинации с периндоприлом, показал хорошие результаты в нескольких основных РКИ фазы III, включая исследования PROGRESS (Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients with Cerebral Ischemia) [69] и HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [70]. В США индапамид выпускается в виде таблеток по 1,25 и 2,5 мг, однако начальной дозой является 0,625 мг/сут (половина от наименьшей дозы). Сопоставление снижения артериального офисного давления: 1,25 мг индапамида равно 25 мг хлорталидона или 50–60 мг гидрохлортиазида [68]. Для незастрахованных пациентов индапамид

более доступен, чем хлорталидон [71]. Петлевые диуретики являются менее эффективным антигипертензивным средством и должны использоваться только для лечения гипертензии в условиях развитой ХБП (стадии 3 и выше). Индапамид и хлорталидон также могут быть эффективными для лечения гипертензии у пациентов с ХБП стадии 3.

Диуретики усиливают активность всех других классов антигипертензивных средств. Тиазидные диуретики особенно хорошо сочетаются с ингибиторами АПФ и БРА, которые смягчают активацию РАС, тем самым повышая антигипертензивную активность. В основе гипотезы, пока еще не обоснованной исследованиями выбора оптимального режима дозирования, лежит предположение о том, что такие комбинации низких доз должны также уменьшать дозозависимые побочные эффекты диуретиков.

Побочные эффекты

Тиазидные диуретики могут усугублять нарушение толерантности к глюкозе (особенно в высоких дозах и в комбинации со стандартным β -блокатором), вызывать гипокалиемию, гипомagneмию и гипонатриемию (см. далее), подагру, а также повышать уровень липидов сыворотки крови с повышенным содержанием триглицеридов в печени [72], а также могут вызывать светочувствительный дерматит. Применение тиазидных диуретиков с большей вероятностью может вызвать эректильную дисфункцию, однако количество данных, подтверждающих данный эффект, ограничено [73]. Тиазидные диуретики являются наиболее частой причиной тяжелой гипонатриемии, особенно у пожилых женщин (рис. 47.3) [74, 75]. Гипонатриемия хотя и является в меньшей степени распознаваемой, чем гипокалиемия, представляется распространенной причиной того, что некоторые пожилые люди, страдающие от гипертензии, просто не переносят тиазидные диуретики даже в малых дозах. У гипертензивных пациентов с ХБП высокие дозы тиазидных диуретиков могут спровоцировать острую почечную недостаточность, особенно в комбинации с ингибиторами АПФ или БРА.

Дополнительные препараты при тяжелой гипертензии

Антагонисты альдостерона

Как спинолактон (12,5–50 мг/сут), так и эплеренон (25–100 мг/сут) в низких дозах являются высокоэффективными дополнительными лекарственными средствами для лечения тяжелых случаев гипертензии [76, 77]. Исследование PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-Based Therapy number 2), являясь первым РКИ, которое провело сравнение спинолактона с другими антигипертензивными средствами, показало, что спинолактон значительно превосходит доксазозин (блокатор α -адренорецепторов) и бисопролол (блокатор β_1 -адренорецепторов) [77]. Через 3 мес спинолактон был в два раза эффективнее любого из двух других активных препаратов в снижении домашнего систолического АД — основного результата исследования. Эффективность спинолактона обратно пропорциональна активности ренина плазмы у пациентов, что указывает на ключевую роль избыточной задержки натрия в почках в патогенезе тяжелой первичной артериальной гипертензии. Исследование PATHWAY-2 приводит новые доказательства старой идеи: «Чудо спинолактона — в низких дозах» (для резистентной гипертензии), — концепцию, изложенную в опубликованной в 1972 г. статье John Laragh, подкрепляет недавняя работа David Calhoun и соавт. [78]. Эплеренон представляет собой намного более специфичный антагонист,

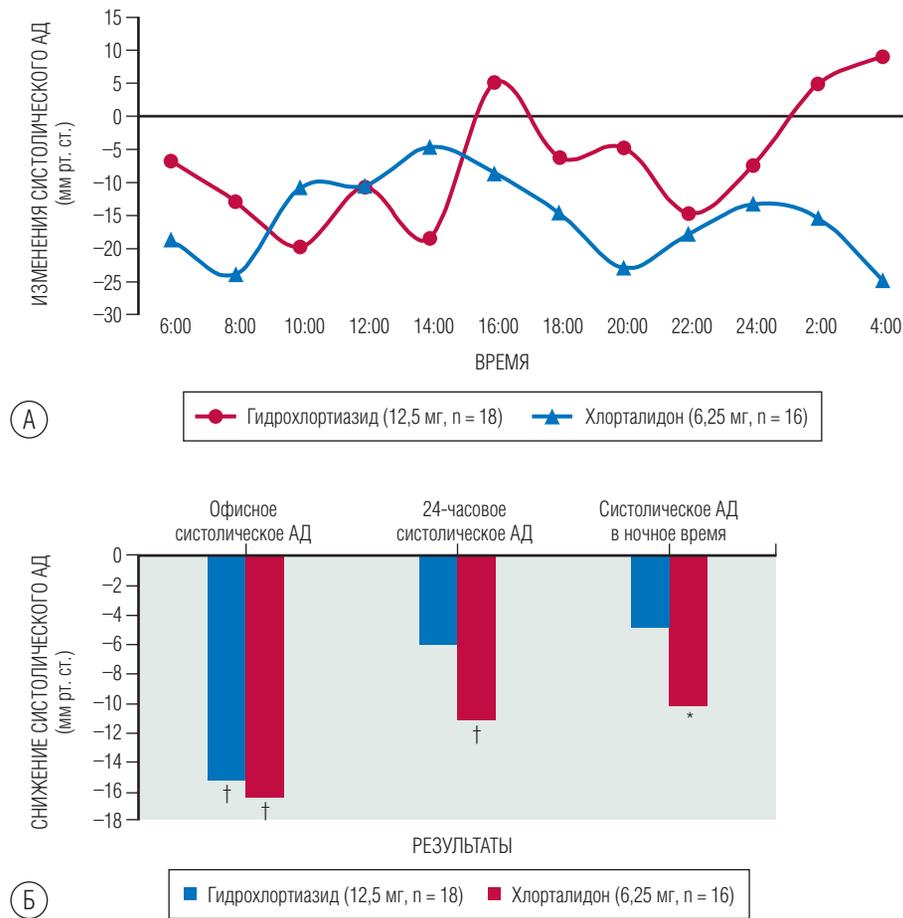


РИС. 47.2 Сравнение эффектов, оказываемых на систолическое артериальное давление (АД) у пациентов с артериальной гипертензией 1-й стадии, которые были случайным образом направлены на монотерапию гидрохлортиазидом (12,5 мг каждое утро) или хлорталидоном (6,25 мг каждое утро). **(А)** Среднее изменение амбулаторного систолического АД (наблюдение в течение 12 недель). **(Б)** Среднее снижение офисного систолического АД, 24-часового систолического АД и систолического АД в ночное время [Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. J Am Coll Cardiol 2016;67:383].

* $p < 0,01$.

† $p < 0,001$.

который позволяет избежать влияющих на половую сферу нечастых, но приводящих в замешательство побочных эффектов спиронолактона в низких дозах (болезненная гинекомастия, эректильная дисфункция, менеструальное маточное кровотечение). При применении таких препаратов пациентами, страдающими ХБП, не следует допускать развития гиперкалиемии.

Бета-адреноблокаторы

Селективные β -блокаторы, например карведилол и небиволол, также являются высокоэффективными дополнительными лекарственными средствами, в отличие от стандартных β -блокаторов вроде метопролола [79].

Механизм действия

В начале терапии неселективными β -блокаторами АД изменяется незначительно, поскольку увеличение общего периферического сопротивления сосудов компенсирует падение минутного сердечного выброса. Со временем АД падает за счет расслабления периферической части СС системы. Таким образом, антигипертензивный эффект β -блокаторов состоит из снижения сердечного выброса (β_1 -рецепторы), высвобождения ренина (β_1 -рецепторы) и норадреналина (пресинаптические β_2 -рецепторы). Прото-

тип β -блокатора пропранолол неселективно блокирует как β_1 , так и β_2 -рецепторы. Другие стандартные β -блокаторы (метопролол, атенолол, ацебутолол и бисопролол) являются относительно кардиоселективными. В низких дозах они оказывают большее подавляющее действие на β_1 , чем на β_2 -рецепторы, однако в высоких дозах теряют такую селективность. Селективные β -блокаторы, такие как лабеталол и карведилол, блокируют и α -адренорецепторы, а небиволол стимулирует эндогенную выработку оксида азота.

Клиническое применение и побочные эффекты

Неселективные β -блокаторы обладают слабым антигипертензивным действием. Атенолол и метопролол практически не обеспечивают защиту от инсульта по сравнению с ингибиторами АПФ, БРА, БКК или диуретиками. Неселективные β -блокаторы обеспечивают умеренную защиту от сердечно-сосудистых событий, однако не снижают общую летальность. Они также увеличивают риск развития сахарного диабета, особенно в сочетании с диуретиками. Частые побочные явления, как, например, утомляемость, являются причиной высокой доли пациентов, прервавших терапию [64]. β -Блокаторы могут нарушать сердечную проводимость и вызывать бронхоспазм у пациентов, страдавших астмой в детском возрасте. Все β -блокаторы способ-

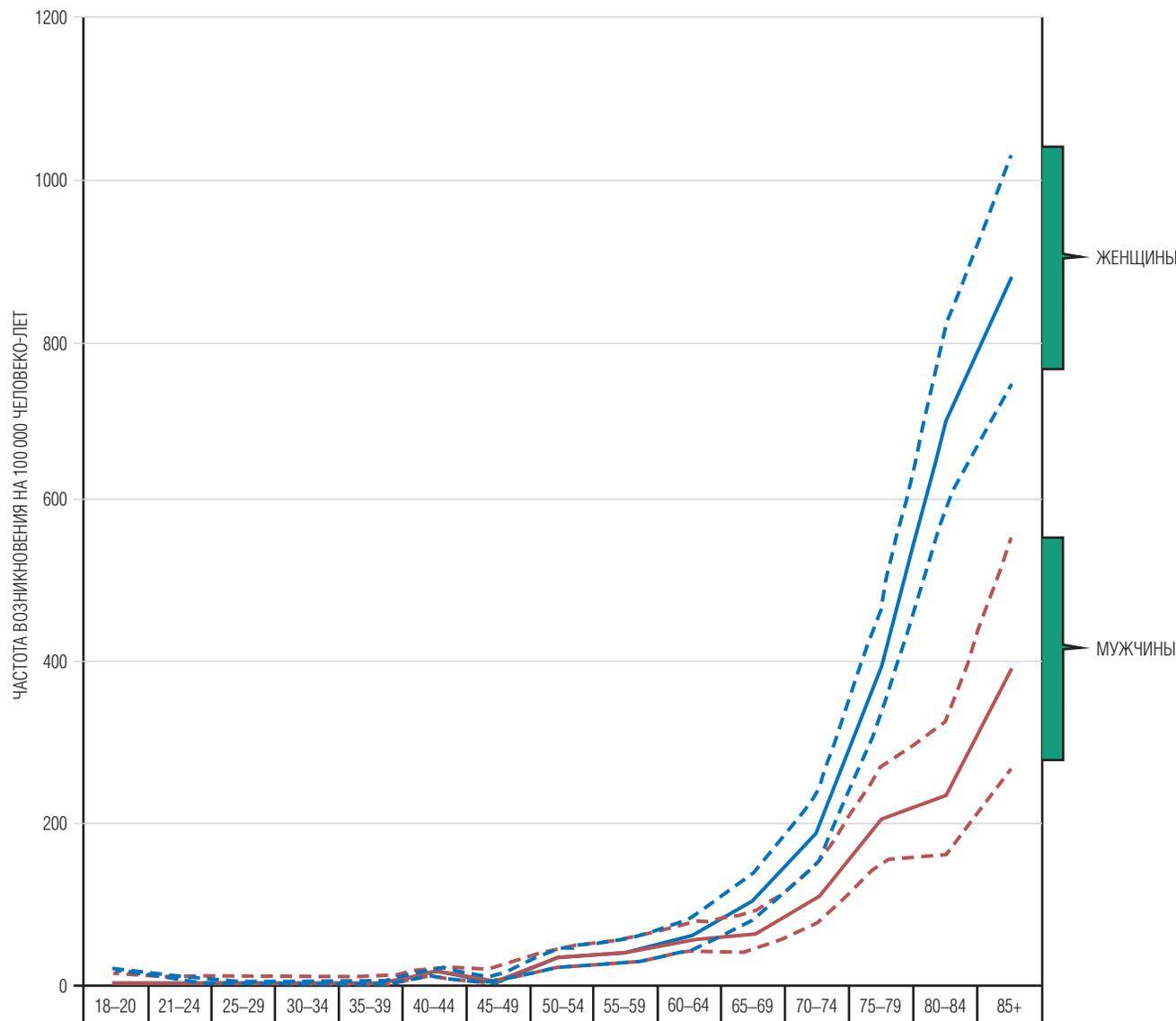


РИС. 47.3 Частота возникновения гипонатриемии в зависимости от возраста на 100 000 человеко-лет, стратифицированная по полу. Показаны средние значения (сплошные линии) и 95% доверительный интервал (пунктирные линии). В общей сложности 1033 случая гипонатриемии (содержание натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л) из Голландской объединенной информационной базы первичной медицинской помощи (Dutch Integrated Primary Care Information database) с 1996 г. по 2011 г. [van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, et al. Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. Am J Med 2014;127:765].

ствуют увеличению массы тела. Селективные β -блокаторы являются гораздо более сильнодействующими антигипертензивными средствами и не оказывают негативного воздействия на толерантность к глюкозе, однако они не подвергались оценке в крупных РКИ. Отсутствуют данные и о том, является ли брендовый небиволол более кардиопротективным, чем карведилол, который представляет собой дженерик и входит в рецептурные формуляры за \$4 в месяц. Основными ограничениями применения карведилола являются малый период полувыведения, что означает прием два раза в день, и несогласованная желудочно-кишечная абсорбция, которая повышается при приеме после завтрака и ужина. Небиволол можно принимать один раз в день, и всасывание будет более последовательным и независимым от приемов пищи. Лабеталол является эффективным средством лечения экстренного состояния во время гипертонического криза, однако он является слишком кратковременным, чтобы его можно было использовать для лечения хронической гипертензии.

Альфа-адреноблокаторы

Механизм действия

Блокируя связывание норэфедрина с α -адренорецепторами, эти лекарственные средства вызывают расширение периферических кровеносных сосудов, тем самым снижая АД. Усиливая ток крови в скелетных мышцах, α -адреноблокаторы повышают чувствительность к инсулину. Они улучшают симптомы простатита, расширяя гладкие мышцы мочевого пузыря. Празозин, доксazosин, теразозин и фентоламин, который вводится внутривенно, селективно блокируют α_1 -адренорецепторы; феноксibenзамин блокирует как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторы.

Клиническое применение и побочные эффекты

Феноксibenзамин остается препаратом выбора для предоперационного лечения феохромоцитомы (см. главу 92); после блокирования α -рецепторов следует применять β -блокаторы для предотвращения рефлекторной тахикардии. Селек-

тивные α_1 -адреноблокаторы не являются препаратами первой линии и не должны использоваться для монотерапии, поскольку их способность вызывать задержку жидкости в организме может привести к тахифилаксии и выявлению или усугублению СН. Однако при использовании в комбинации с диуретиком они составляют эффективную дополнительную терапию при тяжелой гипертензии и особенно эффективны у пожилых мужчин, страдающих простатитом. Хотя селективный α_1 -адреноблокатор тамсулозин реализуется специально для лечения простатита, а не в качестве антигипертензивного средства, он снижает АД и может спровоцировать ортостатическую гипотензию у некоторых пожилых мужчин.

Центральные симпатолитики

Механизм действия

Стимуляция постсинаптических α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) снижает центральный симпатический тонус, в то время как стимуляция пресинаптических α_2 -адренорецепторов вызывает ингибирование высвобождения норадреналина по принципу обратной связи из периферических симпатических нервных окончаний. Такое комбинированное действие снижает адренергическое влияние на сердце и периферическое кровообращение.

Клиническое применение и побочные эффекты

Центральные симпатолитики наиболее эффективны для кратковременного перорального лечения гипертонической болезни, когда β -блокаторы (например, лабеталол) противопоказаны. Центральные симпатолитики являются сильнодействующими антигипертензивными средствами, которые могут потребоваться в качестве дополнительной терапии при очень тяжелой артериальной гипертензии, однако их побочные эффекты со стороны ЦНС снижают качество жизни. Во избежание синдрома отмены клонидин, характеризующийся коротким действием, следует принимать каждые 6–8 час или, по возможности, прекращать его применение посредством постепенного снижения дозы [80]. Синдром отмены является меньшей проблемой у гуанфацина — перорального центрального симпатомиметика продолжительного действия, который принимается перед сном. Клонидин, применяемый внутривенно, имеет нестабильную абсорбцию и часто вызывает дерматиты.

Прямые вазодилататоры

Механизм действия

Сильнодействующие гиперполяризующие артериальные вазодилататоры миноксидил и гидралазин действуют путем открытия аденозинтрифосфат-зависимых K^+ -каналов.

Клиническое применение

Вызывая селективную и быструю дилатацию артерий, оба препарата вызывают выраженную симпатическую рефлекторную активацию и тахикардию. Гидралазин может применяться для лечения преэклампсии, а также как резервный вариант лечения тяжелой артериальной гипертензии. Комбинация гидралазина с нитратами эффективна для лечения СН, особенно у пациентов с темным цветом кожи нелатиноамериканского происхождения, поскольку у них гипертензивная кардиопатия вызывает СН наиболее часто (см. главы 25, 26). Тяжелая гипертензия, сопровождающаяся прогрессирующей ХБП, является основным показателем к применению миноксидила, который необходимо сочетать с β -блокатором для предот-

ращения рефлекторной тахикардии и с диуретиком во избежание чрезмерной задержки жидкости в организме. Начало постоянного гемодиализа обычно является более эффективным средством контроля артериальной гипертензии в этих условиях.

ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Почечная денервация

Чрескожная катетерная высокочастотная абляция почечных нервов, также называемая почечной денервацией, вошла в клиническую практику в Европе и Азии как новый метод лечения артериальной гипертензии, резистентной к лекарственным средствам; клинические рекомендации по этому методу были опубликованы в 2013 г. Основываясь на открытых данных испытаний фазы I и фазы II и офисного АД, эти рекомендации в настоящее время проходят оценку из-за неудовлетворительных результатов открытой слепой плацебо-контролируемой фазы III с фиктивной хирургией испытания Symplicity HTN-3, которое не достигло своего основного критерия оценки эффективности [81]. В текущем исследовании планируется определить степень поражения почечной артерии в момент оказания медицинской помощи, относительные преимущества абляции почечных артерий по сравнению с оптимальным медикаментозным лечением пациентов, которые с наибольшей и наименьшей вероятностью получат положительный эффект, устойчивость терапевтического эффекта с учетом возможной восстановленной нарушенной иннервации, а также долговременную безопасность (см. главу 46).

Барорефлекс-активационная терапия

Стимулирование электрическим полем в области каротидного синуса, также известное как барорефлекс-активационная терапия, представляется перспективным способом аппаратного вмешательства, который дополняет, а не заменяет медикаментозную терапию у пациентов, страдающих устойчивой гипертензией [82]. Острое стимулирование электрическим полем в области даже одного каротидного синуса может вызвать достаточно сильное рефлекторное снижение АД, преодолевая ответные рефлексы со стороны контралатеральных и аортальных барорецепторов, которые не стимулируются. Однако начальная фаза III испытания Rheos Pivotal Trial по непрерывной стимуляции барорецептора при устойчивой гипертензии с использованием кардиостимулятора первого поколения показала сомнительные данные об эффективности и побочных явлениях, вызванных повреждением лицевого нерва во время хирургической имплантации [83]. Миниатюрный электрод пейсмекера второго поколения, похоже, преодолел проблему, связанную с угрозой безопасности, а ранние результаты работы с новым устройством свидетельствуют об эффективности односторонней стимуляции каротидного синуса на высоких частотах при СН.

НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Значительное количество РКИ приводит неоспоримые доказательства того, что медикаментозная терапия при артериальной гипертензии снижает риск основных СС со-

бытий, терминальной стадии ХБП и смерти. Для большинства исследований гипертензии характерно последующее наблюдение пациентов в течение 3–5 лет. Опубликованные кратковременные данные о снижении риска недооценивают пожизненную выгоду, приобретенную за десятилетия эффективного контроля высокого АД.

Однако важные вопросы по-прежнему остаются открытыми. В данном разделе рассматриваются данные, приведенные в табл. 47.8–47.11, по решению двух проблем: как сильно можно снижать АД и какие лекарственные средства следует выписывать конкретному пациенту.

Как сильно следует снижать артериальное давление?

Значительные противоречия существуют в настоящее время вокруг оптимального порогового значения систолического АД для начала медикаментозной терапии и оптимального целевого уровня АД, которого необходимо достигнуть [84, 85]. Эпидемиологические данные установили, что риск развития ССЗ возрастает при достижении значений АД, превышающих 110/70 мм рт. ст. (см. главу 46), что значительно ниже любого рекомендуемого на настоящий момент порога для приема антигипертензивных лекарственных средств. Однако в большинстве РКИ по артериальной гипертензии, опубликованных до

2014 г., среднее систолическое АД в основной группе никогда не достигало значений ниже 140 мм рт. ст., а среди пожилых пациентов редко опускалось ниже 150 мм рт. ст. Многие такие РКИ предназначались для сравнения либо нового препарата со старым, либо препаратов различных классов, а не для сопоставления более интенсивных целей лечения с менее интенсивными. Основываясь на имеющихся данных, а также на проблеме, связанной с тем, что чрезмерное лечение повышенного АД у пожилых пациентов может вызывать ортостатическую гипотензию с ведущими к гибели последствиями, 8-й доклад JNC за 2014 г. [8] смягчил рекомендуемые пороговые значения для пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 60 лет и старше с 140/90 до 150/90 мм рт. ст. Опираясь главным образом на результаты исследования ACCORD (Action to Control Risk in Diabetes) 2010 г. [86], данный доклад также изменил рекомендуемые пороговые значения для пациентов, страдающих сахарным диабетом, с 130/80 до 140/90 мм рт. ст. Впоследствии такая проблема была рассмотрена в новых исследованиях (см. табл. 47.8), а также в недавних метаанализах (см. табл. 47.9) и неэкспериментальных исследованиях (см. табл. 47.10). Учитывая новые данные, представленные далее, некоторые экспертные группы одобряют проведение более интенсивной терапии артериальной гипертензии в отдельных группах повышенного риска (см. табл. 47G.2, 47G.3).

ТАБЛИЦА 47.8 Случайное распределение пациентов на получение интенсивной и неинтенсивной терапии в исследованиях артериальной гипертензии

| | ACCORD (2010 г.) | SPRINT (2015 г.) | SPRINT (возраст ≥ 75 лет) (2016 г.) | HOPE-3 (2016 г.) | SPS3 (2014 г.) |
|---|---|---|---|--|--|
| Объем выборки (n) | 4733 | 9361 | 2636 | 12 705 | 3020 |
| Популяция пациентов | Диабет типа 2 | Без диабета, высокий риск развития ССЗ, без инсульта в анамнезе | Без диабета, высокий риск развития ССЗ, без инсульта в анамнезе | Промежуточный риск, без ССЗ в анамнезе | Лакунарный инсульт в анамнезе |
| Средний возраст (лет) | 62 | 68 | 80 | 66 | 63 |
| Годовая частота возникновения СС событий в контрольной группе (%) | 2,09 | 2,19 | 3,85 | 0,94 | 2,77 |
| Способ измерения АД | Осциллометрический, в кабинете (в присутствии медперсонала) | Офисное АД, измеренное в автоматическом режиме (без медперсонала) | Офисное АД, измеренное в автоматическом режиме (без медперсонала) | Традиционное офисное АД | Традиционное офисное АД |
| Групповые различия в достигнутом САД (мм рт. ст.) | -15 (119 vs 134) | -15 (121 vs 136) | -11 (124 vs 135) | -6 (128 vs 134) | -11 (127 vs 138) |
| Групповые различия в достигнутом ДАД (мм рт. ст.) | -7 (64 vs 71) | -7 (69 vs 76) | -5 (62 vs 67) | -3 (76 vs 79) | -11 (67 vs 78) |
| Антигипертензивные препараты | Класс 3 vs класс 2 | Класс 3 vs класс 2 (хлорталидон + амлодипин + азилсартан) | Класс 3 vs класс 2 (хлорталидон + амлодипин + азилсартан) | Кандесартан 16 мг ежедневно + гидрохлортиазид 12,5 мг ежедневно vs плацебо | Класс 2.4 vs класс 1.8 (без отдельного протокола) |
| Результаты | Незначительные различия в СС или почечных событиях -41% инсульт (p = 0,03) | -25% СС событий (p < 0,001) -27% смертности от всех причин (p < 0,001) | -34% СС событий (p < 0,001) -33% смертности от всех причин (p < 0,001) | Незначительное снижение СС событий | -19% всех инсультов (p = 0,08) -63% внутримозговое кровоизлияние (p = 0,03) |

ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; HOPE-3 — third Heart Outcomes Protection Evaluation; SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial; SPS3 — Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes; АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; СС — сердечно-сосудистый; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

ТАБЛИЦА 47.9 Метаанализы, сравнивающие результаты более интенсивной и менее интенсивной антигипертензивной терапии

| | Пациенты с сахарным диабетом и без него | | | | Пациенты с сахарным диабетом | |
|-----------------------|---|---|--|---|---|--|
| | Sundstrom J. и др. (2015 г.) | Ettehad D. и др. (2015 г.) | Xie X. и др. (2016 г.) | Verdecchia P. и др. (2016 г.) | Emdin C.A. и др. (2015 г.) | Brunstrom M., Carlberg B. (2016 г.) |
| Объем выборки | 15 266 участников 13 исследований | 613 815 участников 123 исследований | 44 989 участников 19 исследований | 53 405 участников 18 исследований | 100 350 участников 40 исследований | 73 738 участников 49 исследований |
| Популяция пациентов | Диабетики с мягкой артериальной гипертензией (тип 1) и без СС событий в анамнезе; средний возраст 65 лет («пожилой» по JNC 8) | Включает сопутствующие патологии, не учтенные в SPRINT: сахарный диабет, инсульт, прогрессирующая ХБП | Включает сопутствующие патологии, не учтенные в SPRINT: сахарный диабет, инсульт, прогрессирующая ХБП | Включает SPRINT и сопутствующие патологии, не учтенные в SPRINT: сахарный диабет, инсульт в анамнезе, прогрессирующая ХБП | Сахарный диабет типа 2 с гипертензией или без нее | Диабетики с исходным САД > 150 мм рт. ст., 140–150 мм рт. ст. или < 140 мм рт. ст. |
| Артериальное давление | От исходного 146/84 мм рт. ст., достигнуто снижение АД: 3,6/2,4 мм рт. ст. ниже при активной терапии | От исходного САД < 130 мм рт. ст., дальнейшее снижение АД на 10 мм рт. ст. | Достигнутое АД: 133/76 мм рт. ст. vs 140/81 мм рт. ст. | Достигнутое снижение АД: 8/5 мм рт. ст. ниже при интенсивной терапии | Достигнутое САД: > 130 мм рт. ст. vs < 130 мм рт. ст. | Достигнутое САД: 130–140 мм рт. ст. vs < 130 мм рт. ст. |
| Результаты | -25% смерти из-за СС патологии (p < 0,05) -15% инсульт (p = 0,06) -9% коронарный синдром (p = НЗ) | -36% СС событий (p < 0,001) -45% ИБС (p < 0,001) -47% все летальные исходы (p < 0,001) +2% ТХПН (p = НЗ) | -14% СС событий (p < 0,01) -13% ИМ (p < 0,05) -22% инсульт (p < 0,01) -19% ретинопатия (p < 0,01) -10% ТХПН (p = НЗ) | -19% смерти из-за СС патологии (p = 0,04) -20% инсульт (p = 0,01) -15% ИМ (p = 0,02) -24% СН (p = 0,04) | Достигнутое САД ≥ 130 мм рт. ст. vs < 130 мм рт. ст.: -26% vs -4% смерти из-за СС патологии (p = 0,002) -30% vs -3% ИБС (p = 0,004) -24% vs -28% инсульт (p = НЗ) -25% vs 0% СН (p = 0,07) -26% vs +1% ТХПН (p = НЗ) | Достигнутое САД ≥ 130 мм рт. ст. vs < 130 мм рт. ст.: -14% vs +26% смерти из-за СС патологии (p < 0,05) -12% vs -6% ИМ (p < 0,05) -9% vs 35% инсульт (p = 0,05) -19% vs -7% СН (p < 0,05) -16% vs +1% ТХПН (p = НЗ) |

JNC 8 — Eighth Joint National Committee; SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; НЗ — незначительный; САД — систолическое артериальное давление; СН — сердечная недостаточность; СС — сердечно-сосудистый; ТХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.

Исследования

В табл. 47.8 сравнивается исследование ACCORD с последующими крупными исследованиями относительно результатов более и менее интенсивной терапии артериальной гипертензии. Исследование ACCORD оказалось недостаточно мощным и показало меньшее, чем ожидалось, количество СС событий у пациентов с сахарным диабетом [86], тем не менее было выявлено значительное снижение относительного риска возникновения инсульта (рис. 47.4) [86]. Затем в 2015–2016 гг. публикация исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [87, 88] прямо оспорила рекомендацию 2014 г. о снижении целевого показателя лечения для пожилых пациентов — по меньшей мере для пациентов, не страдающих диабетом, с высокой степенью риска развития ССЗ, однако не имеющих инсульта, СН и ХБП в анамнезе. Исследование SPRINT, имея вдвое больший объем выборки, чем ACCORD, показало хорошую эффективность для изучения первичных составных СС результатов и было прекращено досрочно в связи со снижением смертности в общей группе на 27% (рис. 47.5) [87], а в группе лиц старше 75 лет — на 33% [88]. При анализе данных в подгруппах все точечные оценки показывали снижение возникновения СС событий примерно на 25% при интенсивной терапии, однако 95% доверительный интервал выходит за рамки определения некоторых важных подгрупп, включая женщин, лиц с темным цветом ко-

жи и лиц с ранее перенесенными ССЗ или ХБП (см. рис. 47.5) [87]. Поскольку каждая из этих подгрупп составляла около 30% от всей когорты, отсутствие статистически значимого эффекта воздействия может быть обусловлено объемом выборки. Отсутствие статистически значимого эффекта воздействия на инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), что является еще одним ограничением исследования SPRINT [84], также может быть результатом статистической мощности. В прямом противоречии с руководством 2014 г. наибольшее снижение риска было отмечено у пациентов в возрасте 75 лет и старше (см. табл. 47.8), а также у пациентов с исходным систолическим АД 132 мм рт. ст. и выше (см. рис. 47.5). Интенсивная терапия не увеличивала частоту возникновения ортостатической гипотензии, чрезмерного ослабления и острого коронарного синдрома даже у лиц старше 75 лет.

Однако положительные эффекты интенсивной терапии были достигнуты дорогой ценой — повышенной частотой нежелательных явлений, включая гипонатриемию, гипокалиемию, гипотензию и ОПП, что может быть связано с комбинированной терапией сильнодействующими БРА (азилсартан) и тиазидного диуретика (хлорталидон). Кроме того, результаты исследования SPRINT неприменимы непосредственно к пациентам, исключенным из данного исследования (пациенты, страдающие сахарным диабетом; пациенты с низкой или промежуточной степенью

ТАБЛИЦА 47.10 Неэкспериментальные исследования гипотезы J-кривой

| | Verdecchia P. и др. (2015 г.) | Kjeldsen S.E. и др. (2016 г.) | Vidal-Petiot E. и др. (2016 г.) | Adamsson E.S. и др. (2016 г.) | Myers M.G. и др. (2016 г.) | Mcevoy J.W. и др. (2016 г.) |
|-------------------------------------|--|---|--|--|--|---|
| План клинического исследования | Анализ post-hoc ONTARGET (совмещенные группы лечения) | Анализ post-hoc VALUE (совмещенные группы лечения) | Регистрация ИБС (CLARIFY: 45 стран) | Регистрация первичной медицинской помощи (Швеция) | Регистрация гипертензии (Онтарио, Канада) | Исследование естественного развития болезни (ARIC) |
| Объем выборки (n) | 19 102 | 15 244 | 22 672 | 187 106 | 6183 | 11 565 |
| Популяция пациентов | Пациенты с гипертензией и ИБС; 31% с диабетом | Пациенты с гипертензией и высоким риском развития ССЗ; 46% имеет ИБС | Пациенты с гипертензией и стабильной ИБС; 33% с диабетом | Амбулаторные пациенты, все с диабетом типа 2 и без СС событий в анамнезе | Амбулаторные пациенты, все принимают антигипертензивные ЛС; 27% с диабетом | 28% принимают антигипертензивные ЛС; 8% с диабетом |
| Средний возраст (годы) | 66 | 67 | 65 | 60 | 76 | 57 |
| Метод измерения АД | Осциллометрически, в кабинете (2 показания) | Ручное офисное | Ручное офисное | Ручное офисное | Офисное АД, измеренное в автоматическом режиме (среднее 5 показаний) | Ручное офисное (случайный ноль) |
| Среднее исходное АД (мм рт. ст.) | 141/82 | 155/87 | 134/78 | 145 САД | 134/72 | 121 САД |
| Достигнутое ДАД < 60 мм рт. ст. (%) | 0 | < 5 | 9 | Не указано | 10 | 9 |
| Сердечная диастолическая J-кривая | Непрямой риск развития ИМ при ДАД от 85 до < 70 мм рт. ст. | Непрямой риск развития ИМ при ДАД < 76 мм рт. ст. | Да, при ДАД 60–69 мм рт. ст.: +40% СС событий +43% ИМ при ДАД < 60 мм рт. ст.: +200% СС событий +238% ИМ | Не изучено | Нечетко при ДАД < 60 мм рт. ст.: +31% СС событий (ИБС/ИМ не указаны) | Да (но различные пороговые значения hs-cTNT и ИБС) При ДАД 70–79 мм рт. ст.: –15% hs-cTNT (p = 0,004) +20% ИБС (p = 0,01) При ДАД 60–69 мм рт. ст.: –5% hs-cTNT (p = 0,005) +23% ИБС (p = 0,01) При ДАД < 60 мм рт. ст.: +46% hs-cTNT +49% ИБС |
| Сердечная систолическая J-кривая | Непрямой риск развития ИМ при САД от 139 до < 120 мм рт. ст. | Непрямой риск развития ИМ при САД < 131 мм рт. ст. | Да, при САД < 120 мм рт. ст.: +156% СС событий +48% ИМ | Нет, при САД 110–119 мм рт. ст.: –24% ИМ без летального исхода (p = 0,003) –18% ИБС без летального исхода (p = 0,002) | Да, при САД < 110 мм рт. ст.: +38% СС событий | Нет |
| Диастолическая J-кривая инсульта | Нет Прогрессивное снижение риска развития инсульта при ДАД от 81 до < 70 мм рт. ст. | Нет Прогрессивное снижение риска развития инсульта при ДАД 60 мм рт. ст. | Нет | Не изучено | Не изучено | Нет |
| Систолическая J-кривая инсульта | Нет Прогрессивное снижение риска развития инсульта при САД от 139 до < 120 мм рт. ст. | Нет Прогрессивное снижение риска развития инсульта при САД до 122 мм рт. ст. | Нет | Нет При САД 110–119 мм рт. ст.: –16% инсульт без летального исхода (p = 0,07) –15% инсульт с летальным исходом (p = 0,09) | Не изучено | Нет |

ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities; CLARIFY — Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease; hs-cTNT — высокочувствительный сердечный тропонин T; ONTARGET — Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation; АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЛС — лекарственное средство; САД — систолическое артериальное давление; СС — сердечно-сосудистый; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ТАБЛИЦА 47.11 Рандомизированные исследования гипертензии по степени риска

| Исследование | Группа лечения | Группа сравнения | Исходное САД в группе лечения (мм рт. ст.) | Достигнутое САД в группе лечения (мм рт. ст.) | Групповые различия САД (мм рт. ст.) | Результаты |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--|---|-------------------------------------|---|
| Пациенты с предгипертензией | | | | | | |
| TROPHY | БРА | Плацебо | 134 | 134 | -2 | -12% впервые выявленной гипертензии (p < 0,001) |
| Люди в группе среднего риска без ССЗ | | | | | | |
| HOPE-3 | БРА + Д | Плацебо | 138 | 128 | -6 | НЗ различия в СС событиях |
| Пациенты с гипертензией в целом | | | | | | |
| FEVER | БКК + Д | Д + плацебо | 159 | 137 | -4 | -27% СС событий (p < 0,001) |
| ELSA | БКК + Д | ББ + Д | 162 | 142 | 0 | НЗ различия в СС событиях |
| NORDIL | БКК (дилтиазем) + ИАПФ | ББ + Д | 174 | 154 | -3 | НЗ различия в СС событиях (p = 0,04) |
| CAPP | ИАПФ (каптоприл) | ББ + Д | 162 | 152 | +3 | +5% СС событий (p = НЗ) |
| CONVINCE | БКК (верапамил) + Д | ББ + Д | 150 | 136 | 0 | НЗ различия в СС событиях |
| VALUE | БКК + Д | БРА + Д | 156 | 139 | -2 | -3% СС событий (p = НЗ) |
| ASCOT | ИАПФ + БКК | ББ + Д | 164 | 137 | -3 | -16% СС событий (p < 0,001) |
| ACCOMPLISH | ИАПФ + БКК | ИАПФ + Д | 145 | 132 | -1 | -21% СС событий (p < 0,001) |
| ALLHAT | Д + ББ | ИАПФ + ББ | 145 | 134 | -1 | НЗ различия в СС событиях |
| ALLHAT | Д + ББ | БКК + ББ | 145 | 134 | -1 | НЗ различия в СС событиях |
| ONTARGET | ИАПФ + БРА | ИАПФ или БРА | 142 | 132 | -2 | НЗ различия в СС событиях, +175% гипотензии (p < 0,001), +58% нарушения функции почек (p < 0,001) |
| Гипертензия у пожилых людей | | | | | | |
| HYVET | ИАПФ + Д | Плацебо | 173 | 145 | -15 | -34% СС событий (p < 0,001) |
| SCOPE | БРА + Д | Д + плацебо | 166 | 144 | -3,2 | -28% инсультов без летальных исходов (p = 0,04) |
| SHEP | ББ + Д | Плацебо | 171 | 145 | -13 | -36% инсультов (p < 0,001) |
| SPRINT (возраст ≥ 75 лет) | Более интенсивная терапия | Менее интенсивная терапия | 142 | 123 | - | - |
| SystEur | ИАПФ + БКК | Плацебо | 174 | 151 | -10 | -31% СС событий (p < 0,001) |
| SystChina | ИАПФ + БКК | Плацебо | 170 | 159 | -9 | -37% СС событий (p < 0,004) |
| Cooper and Warrender | ББ + Д | Плацебо | 196 | 178 | -18 | -42% инсультов (p < 0,03) |
| STOP | ББ + Д | Плацебо | 195 | 167 | -20 | -40% СС событий (p < 0,003) |
| STOP 2 | ИАПФ или БКК | ББ + Д | 194 | 159 | 0 | НЗ различия в СС событиях |
| Гипертензия у пациентов с гипертрофией левого желудочка | | | | | | |
| LIFE | БРА + Д | ББ + Д | 176 | 146 | -2 | -37% смертность от ССЗ (p = 0,03) |
| Гипертензия у пациентов с сахарным диабетом | | | | | | |
| ADVANCE | ИАПФ + Д | Плацебо | 145 | 139 | -6 | -18% СС событий (p < 0,03) |
| ALTITUDE | ИППД + ИАПФ или БРА | Плацебо + ИАПФ или БРА | 137 | 139 | -1 | НЗ различия в СС + почечных событиях; +34% гиперкалиемии (p < 0,001); +46% гипотензии (p < 0,001) |
| ACCORD | Более интенсивная терапия (3.4 ЛС) | Менее интенсивная терапия (2.1 ЛС) | 139 | 119 | -14 | НЗ различия в СС + почечных событиях; -41% инсульт (p = 0,03) |
| Гипертензия у пациентов в группе высокого риска развития ССЗ без сахарного диабета | | | | | | |
| SPRINT | Более интенсивная терапия (3.0 ЛС) | Менее интенсивная терапия (1.9 ЛС) | 140 | 121 | -15 | Рано остановлено из-за -25% СС событий (p < 0,0001); -27% смертности от всех причин (p = 0,003); -43% смертности от ССЗ (p = 0,005) |

ТАБЛИЦА 47.11 Рандомизированные исследования гипертензии по степени риска (окончание)

| Исследование | Группа лечения | Группа сравнения | Исходное САД в группе лечения (мм рт. ст.) | Достигнутое САД в группе лечения (мм рт. ст.) | Групповые различия САД (мм рт. ст.) | Результаты |
|--|------------------------|------------------|--|---|-------------------------------------|--|
| Гипертензия у пациентов с диабетической нефропатией | | | | | | |
| IDNT | БРА | Плацебо | 160 | 140 | -3 | -20% нарушения функции почек (p < 0,001) |
| IDNT | БРА | БКК | 160 | 140 | 0 | -23% нарушения функции почек (p = 0,006) |
| RENAAL | БРА | Плацебо | 152 | 140 | -3 | -16% нарушения функции почек (p = 0,02) |
| Гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета | | | | | | |
| AASK | ИАПФ + Д + АБ | ББ + Д + АБ | 151 | 135 | -1 | -22% нарушения функции почек (p = 0,04) |
| AASK | ИАПФ + Д + АБ | БКК + Д + АБ | 151 | 135 | +1 | -38% нарушения функции почек (p = 0,004) |
| REIN | ИАПФ | Плацебо | 150 | 145 | +1 | -56% ухудшение функции почек (p = 0,03) |
| Снижение артериального давления для вторичной профилактики коронарного синдрома | | | | | | |
| INVEST | БКК (верапамил) + ИАПФ | ББ + Д | 150 | 132 | 0 | НЗ различия в СС событиях |
| Снижение артериального давления для вторичной профилактики инсультов | | | | | | |
| SPS3 | 2.4 ЛС | 1.8 ЛС | | | | |
| PROGRESS | ИАПФ + Д | Плацебо | 149 | 133 | -12 | -43% инсультов (p < 0,001) |
| PROGRESS | ИАПФ | Плацебо | 147 | 140 | -5 | НЗ различия в инсульте |
| PROFESS | БРА | Плацебо | 144 | 136 | -4 | НЗ различия в инсульте |

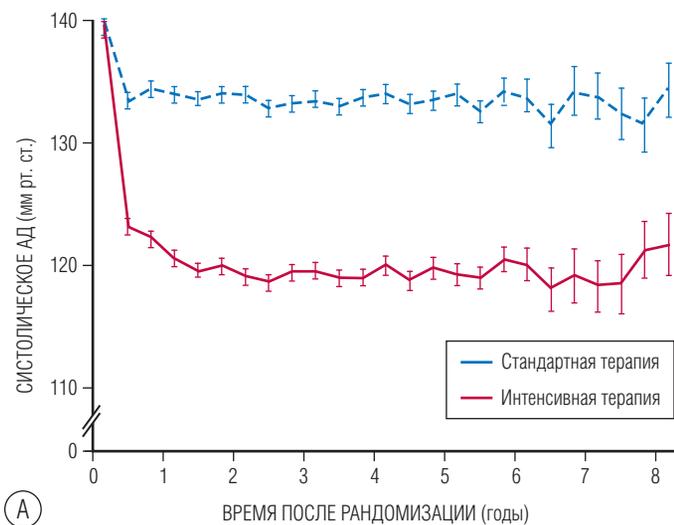
AASK — African American Study of Kidney Disease; ACCOMPLISH — Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE — Action in Diabetes in Vascular Disease Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; ALLHAT — Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ALTITUDE — Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiorenal Endpoints; ASCOT — AngloScandinavian Outcomes Trial; CAPPP — Captopril Prevention Project; CONVINCENCE — Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints; ELSA — European Lacidipine Study on Atherosclerosis; FEVER — Felodipine Event Reduction; HOPE-3 — third Heart Outcomes Protection Evaluation; HYVET — Hypertension in the Very Elderly Trial; IDNT — Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes; INVEST — International Verapamil Trandolapril Study; LIFE — Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension; NORDIL — Nordic Diltiazem; ONTARGET — Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PROFESS — Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes; PROGRESS — Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; REIN — Ramipril Efficacy in Nephropathy; RENAAL — Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; Rx — ренетурный; SCOPE — Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program; SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial; SPS3 — Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes; STOP — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; STOP-2 — Second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; SystChina — Systolic Hypertension in China; SystEur — Systolic Hypertension in Europe; TROPHY — Trial of Preventing Hypertension; VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation; АБ — α -блокатор; ББ — β -блокатор; БКК — блокатор кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; Д — диуретик; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИППД — ингибиторы повторного поглощения дофамина; ЛС — лекарственное средство; НЗ — незначительный; САД — систолическое артериальное давление; СС — сердечно-сосудистый; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

риска развития ССЗ; пожилые госпитализированные пациенты; пациенты с ХБП или инсультом или СН в анамнезе). В связи с этим исследование SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) сравнивало более и менее интенсивную терапию при вторичной профилактике у пациентов с лакунарным инфарктом [89]. Данное исследование, вероятно являясь недостаточно мощным, показало сомнительные результаты, за исключением положительного влияния на геморрагический инсульт (см. табл. 47.8).

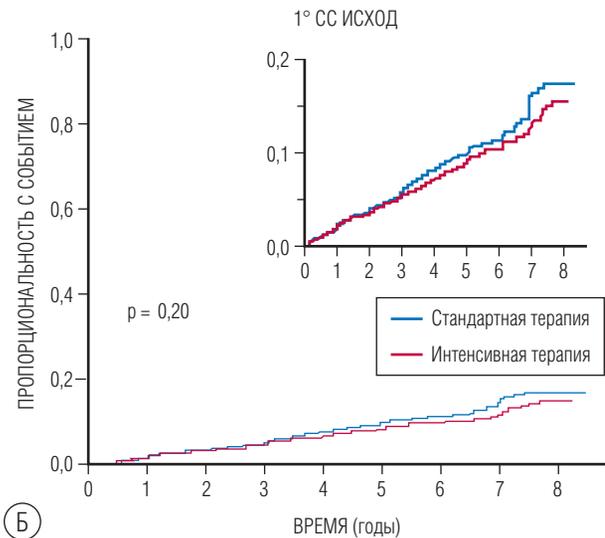
Результаты исследования SPRINT также сопоставлялись с результатами исследования АД HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (см. табл. 47.8), в котором изучался мягкий режим фиксированной дозы применения кандесартана (16 мг/сут) с гидрохлортиазидом (12,5 мг/сут) по сравнению с плацебо. HOPE-3 не было исследованием артериальной гипертензии как таковой: у пациентов наблюдалась промежуточная степень риска развития ССЗ, отсутствовали ССЗ в анамнезе, и только одна треть страдала артериальной гипертензией [90]. Доза использовавшегося кандесартана была равна половине от максимальной, а снижение систолического АД в основной группе на 6 мм рт. ст. представляет собой завышенную оценку фактиче-

ского снижения АД, поскольку, как показано ранее на рис. 47.2, антигипертензивный эффект 12,5 мг гидрохлортиазида qAM уменьшается во второй половине дня, не влияя на проявление гипертензии во время сна [67].

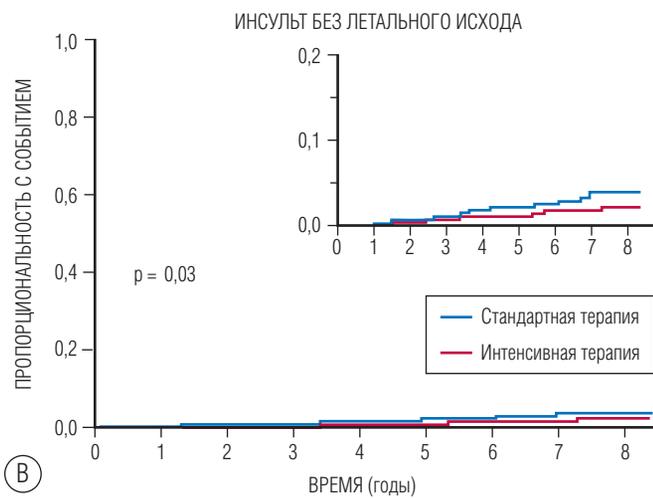
Если основная цель исследования представляет собой сравнительную эффективность более и менее интенсивной терапии, то точность измерения АД является ключевым фактором. Исследования HOPE-3 и SPS3 полагались на измерения артериального офисного давления, а в исследовании ACCORD измерения АД проводились осциллометрически, однако только исследование SPRINT измеряло офисное АД в автоматическом режиме (см. главу 46), стремясь минимизировать возникновение гипертензии «белого халата» (предупреждение), препятствующей обычному измерению офисного АД [87]. Когда пациент оставался в смотровом кабинете один (в течение 5 мин), регистрирующее устройство снимало три показания (по одному в минуту), которые затем усреднялись. Офисное АД, измеренное в автоматическом режиме, оказалось по меньшей мере на 5/5 мм рт. ст. ниже обычных показателей, однако такой подход не устраняет полностью влияние гипертензии «белого халата» [11].



А



Б



В

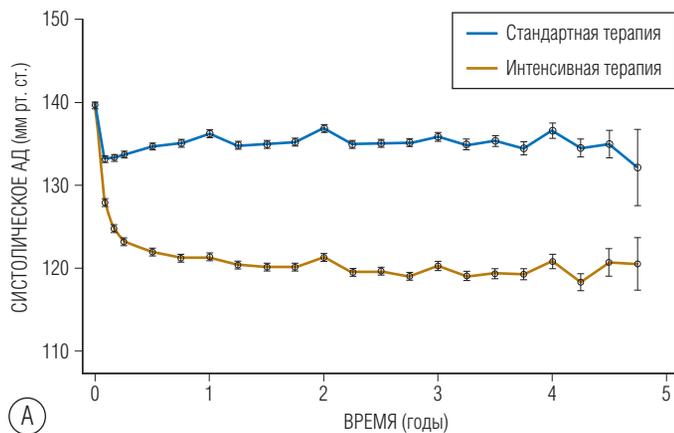
РИС. 47.4 Основные результаты исследования ACCORD. (А) Уровни систолического артериального давления (АД), достигнутые при стандартной или интенсивной терапии, а также соответствующие оценки Каплана–Мейера для первичных сердечно-сосудистых (СС) исходов (инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода или смерть от причин) (Б) и инсульт без летального исхода (В). На вставках — варианты графиков для каждого случая [Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575].

Кроме того, медикаментозный режим, корректирующий АД, измеряемое в автоматическом режиме, не влияет на проявление гипертензии в амбулаторных условиях или во время сна. Таким образом, отсутствие данных амбулаторного мониторинга АД является главным ограничением SPRINT (и большинства других исследований гипертензии). Антигипертензивные лекарственные средства преобразуют неконтролируемую артериальную гипертензию в замаскированную гипертензию в амбулаторных условиях/во время сна у 40–70% пациентов, страдающих либо сахарным диабетом типа 2, либо ХБП, или у лиц с темным цветом кожи (см. главу 46) [91]. Поскольку количество пациентов, в данных исследованиях неополучавших или получавших терапию в избытке, неизвестно, оптимальный положительный эффект лечения был определен неправильно.

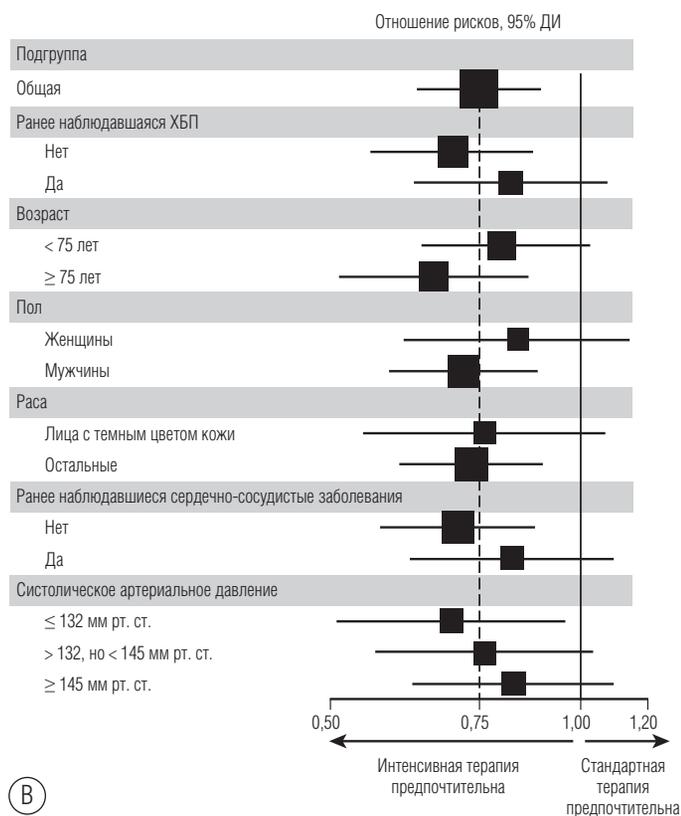
Метаанализы

В нескольких метаанализах сравнивались преимущества более и менее интенсивной медикаментозной терапии с учетом результатов РКИ, включавших антигипертензивных пациентов с фоновыми заболеваниями, что явля-

лось критерием невключения исследования SPRINT: сахарный диабет, инсульт в анамнезе и прогрессирующая ХБП (см. табл. 47.9). Метаанализы могут иметь систематическую ошибку за счет влияния субъективных факторов, что связано с включением или исключением РКИ на усмотрение авторов метаанализа. Тем не менее результаты отдельных анализов в значительной степени поддерживают и расширяют результаты SPRINT. Анализ, включавший РКИ как и с больными сахарным диабетом, так и без них, в целом показывают, что более интенсивная терапия снижения АД может быть применена не только к комбинированной конечной точке СС событий, но и к инсульту и ИМ в отдельности [92, 93]. Однако преимущество более интенсивной терапии, по видимому, неприменимо к терминальной стадии ХБП (ТХБП), что повышает вероятность того, что у некоторых пациентов оптимальный уровень систолического АД, при котором еще сохраняется функция почек, выше необходимого для предотвращения развития инсульта и ИМ [93]. Анализ РКИ, включающие только больных сахарным диабетом [94, 95], показывают, что для пациентов с сахарным диабетом типа 2 рекомендуемый



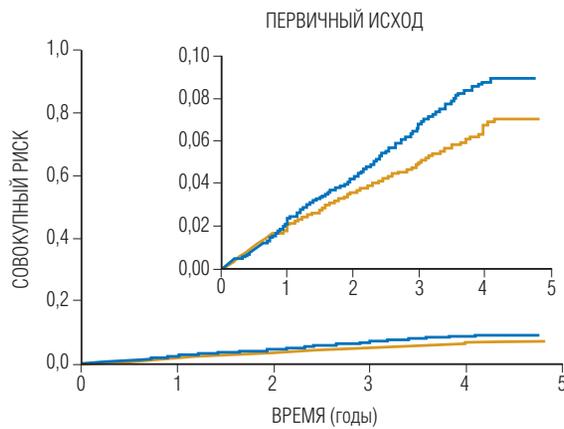
(А)



(В)

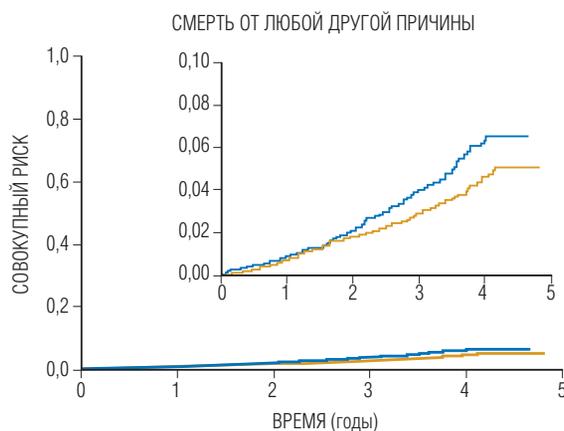
РИС. 47.5 Основные результаты исследования SPRINT. **(А)** Значения систолического артериального давления (АД), достигнутые при стандартной или интенсивной терапии. **(Б)** Соответствующие оценки Каплана-Мейера для первичных исходов (инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода или смерть от сердечно-сосудистых причин) и смерть по любой другой причине (на вставках — варианты графиков). Отношение рисков при интенсивной терапии 0,75 (95% ДИ 0,64–0,89). **(В)** Форест-диаграмма первичных исходов в зависимости от подгруппы. ДИ — доверительный интервал; ХБП — хроническая болезнь почек [The SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373(22):2103–16].

уровень офисного систолического АД (рекомендации 2014 г.) в 130–140 мм рт. ст. является оптимальным для защиты от смерти по причине СС патологий, ИМ и ТХБП, в то время как интенсивная терапия, при которой офисное систолическое АД не превышает 130 мм рт. ст., обеспечивает меньшую защиту от этих же исходов и даже может причинить вред, хотя и обеспечивает защиту от возникновения инсульта и ретинопатии [95]. С другой стороны, новое крупномасштабное шведское регистровое исследование показывает, что достижение значений систолического АД в 110–119 мм рт. ст. обеспечивает оптимальную защиту СС системы у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (см. далее) [96].



Количество пациентов, подверженных риску

| | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|-----|
| Стандартная терапия | 4683 | 4437 | 4228 | 2829 | 721 |
| Интенсивная терапия | 4678 | 4436 | 4256 | 2900 | 779 |



Количество пациентов, подверженных риску

| | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|-----|
| Стандартная терапия | 4683 | 4528 | 4383 | 2998 | 789 |
| Интенсивная терапия | 4678 | 4516 | 4390 | 3016 | 807 |



(Б)

Гипотеза J-образной кривой

Несколько новых исследований вызвали полемику вокруг гипотезы J-образной кривой (см. табл. 47.10). Утверждают, что интенсивное снижение диастолического АД — коронарного перфузионного давления — может вызвать недостаточную перфузию и спровоцировать возникновение ишемии миокарда, ИМ, а также смерть, что особенно характерно для пациентов, страдающих обструктивной болезнью сердца и ГЛЖ [97]. Очевидно, что значение диастолического АД, равное 0, является летальным, возникает вопрос, провоцирует ли снижение диастолического АД до уровней, обычно достигаемых в амбулаторной практике, ишемию миокарда. В докладе ACC/AHA/ASH 2015 г.

о лечении артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца рекомендуемое целевое значение офисного АД было изменено с 130/80 до 140/90 мм рт. ст. [14]. Авторы пошли на компромисс, заявив, что рекомендованное ранее значение в 130/80 мм рт. ст. и меньше может быть целесообразным при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или в качестве эквивалента риска развития ИБС. Было также высказано предупреждение, что чрезмерное снижение диастолического АД до уровня 60 мм рт. ст. и ниже может привести к развитию ишемии миокарда у пациентов с ИБС старше 60 лет или у пациентов с сахарным диабетом.

Более поздние исследования как подтверждают, так и опровергают гипотезу J-образной кривой и высказывают опасение об обратной причинно-следственной связи: низкие значения диастолического АД могли быть вызваны сопутствующей патологией (например, прогрессирующим раком) или изолированной систолической гипертензией (которая сама по себе влечет за собой риск ССЗ). Поскольку прямой кровоток в эпикардальных артериях происходит только во время диастолы (уникальная особенность коронарного кровообращения, обусловленного систолической компрессией), гипотеза рассматривает отсутствие J-образной кривой для снижения систолического АД и отсутствие селективной J-образной кривой диастолического АД при риске развития инсульта. Более того, ни одно из недавних исследований, приведенных в табл. 47.10, не показало никакой J-образной кривой при инсульте.

Из двух исследований, ограниченных пациентами с ИБС, ретроспективный анализ крупного исследования ONTARGET не обнаружил никаких J-образных кривых [98], тогда как не менее крупное исследование реестра CLARIFY показало J-образные кривые как для диастолического (< 70 мм рт. ст.), так и систолического (< 120 мм рт. ст.) АД (рис. 47.6) [99]. В упомянутом ранее шведском реестровом исследовании риск развития ИМ и инсульта постепенно снижался при уменьшении систолического АД до 110–119 мм рт. ст. у более чем 186 000 пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 и без каких-либо СС событий в анамнезе; уровень диастолического АД не указывался, однако низкое диастолическое АД у пациентов, средний возраст которых составляет 60 лет, обусловлено изолированной систолической гипертензией (рис. 47.7) [96]. Анализ post hoc исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) не выявил диастолической J-образной кривой у пациентов, страдающих или не страдающих хронической ИБС [100]. С другой стороны, анализ post hoc когорты ARIC, которая включала и пациентов с ИБС, и пациентов без ИБС, выявил диастолические J-образные кривые как для высокочувствительного сердечного тропонина Т (hs-cTNT) (рис. 47.8), так и для случаев ИБС и смерти [101]. Однако значения диастолического АД в 70–79 мм рт. ст. ассоциировались с повышенным риском развития ИБС и со сниженным уровнем биомаркера повреждения миокарда, который увеличивался только при диастолическом АД менее 60 мм рт. ст. Поскольку лечению гипертензии подверглось лишь 28% данной когорты, повреждение миокарда, вызванное лечением, невозможно отличить от других причин. В канадском реестровом исследовании автоматически измеряемого офисного АД, проводившегося на местном уровне, комбинированный риск развития ССЗ был самым низким при диастолическом АД 60–69 мм рт. ст. или систолическом АД 110–119 мм рт. ст., а потом увеличивался при диастолическом АД менее 60 мм рт. ст. или систолическом АД менее 110 мм рт. ст., что означает диастолические и систолические J-образные кривые [102]. Неоднозначные

результаты этого и других испытаний могут частично объясняться сокращением объема выборки при крайне важных значениях диастолического АД ниже 60–70 мм рт. ст. (см. рис. 47.8).

Прямым доказательством против гипотезы J-образной кривой является то, что два основных РКИ, которые сравнивали более интенсивную терапию и менее интенсивную (SPRINT и ACCORD), не выявили данных о J-образной кривой, по меньшей мере при достижении среднего систолического АД 120 мм рт. ст. [86, 87]. В публикациях по основным результатам исследований сопутствующее снижение диастолического АД обозначено не было. Стоит отметить, что концепция строгой диастолической J-образной кривой частично ошибочна: в то время как кровоток в эпикардальных артериях происходит в основном в диастолу, кровоток в миокарде (на уровне микрососудов) происходит на протяжении всего кардиоцикла [103].

Поэтому хотя осторожное снижение АД и рекомендуется пациентам с критическим стенозом коронарных артерий и ХБП (особенно в условиях давнего диабета), недостаточное лечение артериальной гипертензии встречается гораздо чаще избыточного лечения в амбулаторной практике, не используя возможности предотвращения ИМ, инсультов и других гипертонических осложнений.

Какие лекарственные средства подходят пациентам?

Пациенты с прегипертензией

Прегипертензия может предшествовать гипертензии 1-й стадии и предполагает повышенный риск развития ССЗ. Результаты исследования TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) предполагают, что фармакологическое лечение прегипертензии с помощью БРА — совместно с рекомендациями по коррекции факторов риска — может отсрочить возникновение гипертензии 1-й стадии [104].

Пациенты с гипертензией

В РКИ групповые различия в частоте развития ССЗ в большей степени объясняются небольшими групповыми различиями в снижении систолического АД (гемодинамическая нагрузка), чем классами лекарственных веществ, однако следует привести три пояснения. Во-первых, β-блокаторы обеспечивают меньшую защиту от инсульта, а БКК — наибольшую. Во-вторых, комбинация ингибитора АПФ (БРА) с БКК является отличным вариантом для начала медикаментозного лечения, поскольку она предотвратила возникновение большего количества ССЗ, в отличие от комбинации ингибитор АПФ/гидрохлортиазид в исследовании ACCOMPLISH [54] и комбинации β-блокатор/тиазидный диуретик в исследовании ASCOT [55], однако следует отметить, что индапамид или хлорталидон, вероятно, обеспечили бы лучшую защиту от возникновения ССЗ, чем гидрохлортиазид, использовавшийся в ACCOMPLISH. БКК переносятся лучше, а также не вызывают таких метаболических нарушений при применении тиазидов, как гипонатриемия, гипокалиемия, усугубление нарушения толерантности к глюкозе, увеличение содержания триглицеридов в печени и подагра. Тем не менее научные рекомендации АНА/ACC/CDC 2013 г. [7] и Канадские рекомендации по лечению гипертензии (Canadian hypertension guidelines) 2016 г. [11] по-прежнему предполагают терапию тиазидами, исходя из того, что проявление действия этих лекарственных средств выше всех других классов веществ. В-третьих, исследование ONTARGET показало, что двойная блокада РАС опасна, поскольку комбинированная терапия и ингибитором АПФ, и БРА (рамиприл + телмисартан) не ока-

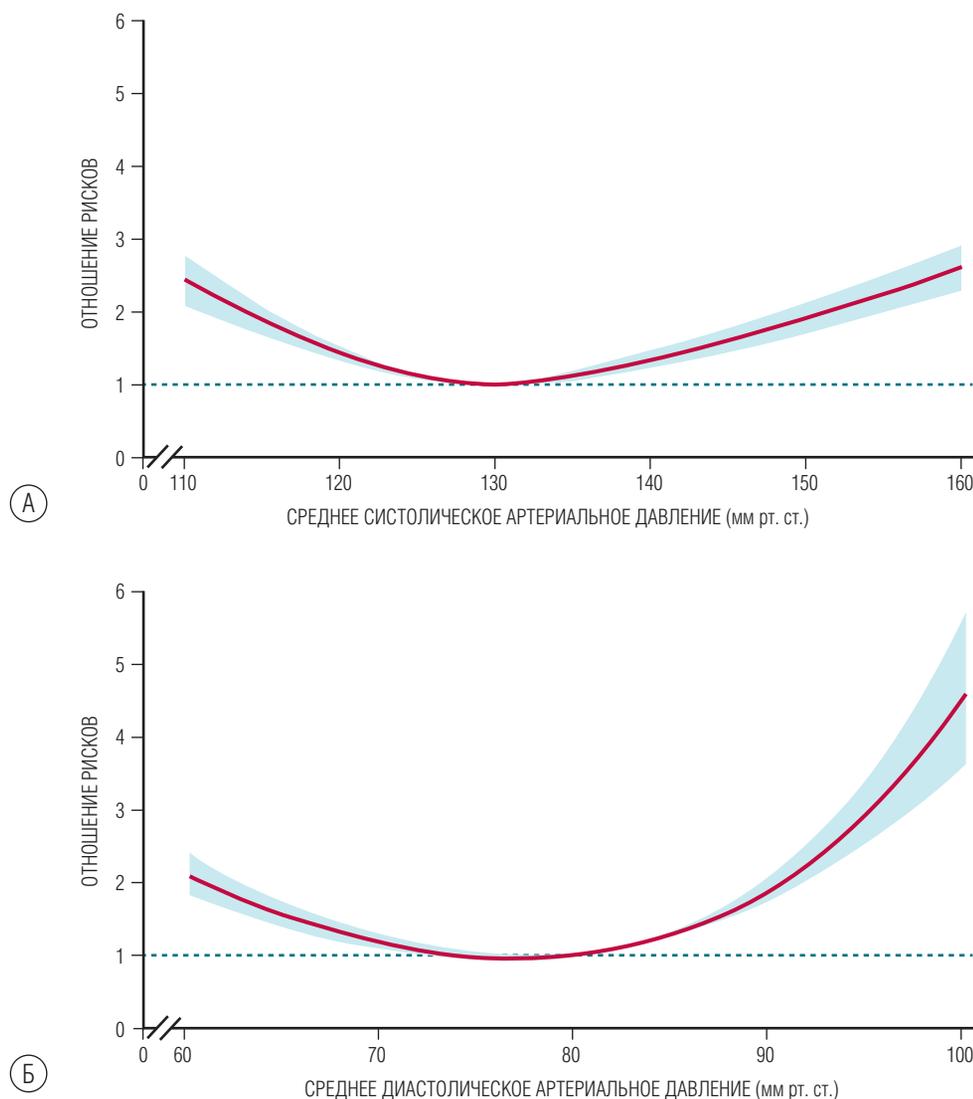


РИС. 47.6 Данные анализа 22 672 пациентов со стабильной ИБС в Международном реестре CLARIFY (лечение гипертонии у пациентов из 45 стран). Графики отображают первичный исход (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульт) в зависимости от среднего систолического артериального давления (**А**) или диастолического артериального давления (**Б**). Анализ был скорректирован с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, учитывающей многочисленные факторы риска и типы медикаментозного лечения [Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;S0140–6736(16)31326–5].

зывает положительного влияния на результаты лечения ССЗ по сравнению с терапией одним из этих препаратов [56], однако приводит к более выраженным симптомам гипертонии и нарушению функции почек [58].

Систолическая гипертония у пожилых пациентов

Возраст большинства пациентов с артериальной гипертонией превышает 65 лет, и большая часть имеет изолированную систолическую гипертонию (см. главу 46). Шесть плацебо-контролируемых исследований привели неопровержимое доказательство, что любой режим снижения АД уменьшает частоту проявления ССЗ у пожилых пациентов с артериальной гипертонией (см. табл. 47.11). Средний возраст пациентов на момент включения в исследования составлял 70–76 лет, за исключением исследования HYVET, в котором все пациенты были старше 80 лет [70]. Преимущества лечения включают сниженную частоту возникновения коронарных синдромов, инсультов, СН и смерти [57]. Однако интенсивность снижения АД у пожилых пациен-

тов должна сопоставляться с повышенным риском развития артериальной гипотонии, которая может привести к осложнениям и ишемическим событиям. В исследовании SPRINT у пациентов 75 лет и старше наблюдалось значительное снижение частоты ССЗ и смерти и отсутствие повышения проявления осложнений при интенсивном снижении систолического АД до среднего значения 124 мм рт. ст., без учета синдрома старческой астении, измеряемой скоростью шага [88]. Данные результаты не распространяются на постояльцев домов престарелых. Периндоприл и индапамид использовались в исследовании HYVET; амлодипин, азилсартан и хлорталидон в большей степени использовались в исследовании SPRINT.

Рекомендации European Society of Hypertension (ESH) и European Society of Cardiology (ESC) 2013 г., а также канадские и австралийские рекомендации по лечению гипертонии 2016 г. делают больший упор на суточное мониторирование артериального давления (как в домашних условиях, так и в амбулаторных) для принятия решений на клиническом уровне, чем это делают американские реко-

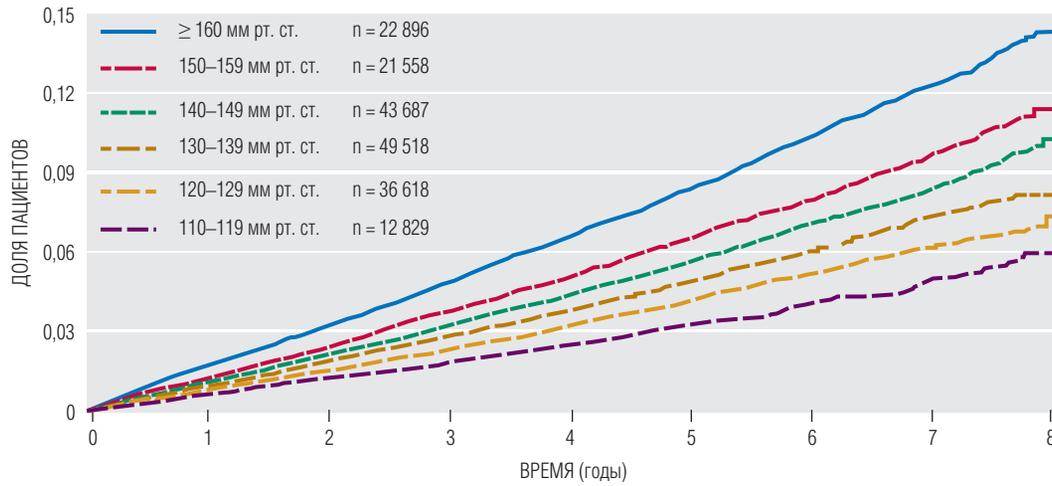


РИС. 47.7 Анализ сердечно-сосудистых событий без летального исхода по Каплану–Мейеру, показывающий долю пациентов с событиями (сочетание инфаркта миокарда и инсульта без летального исхода), стратифицированными по различным достигнутым значениям систолического артериального давления [Adamsson ES, Gudbjornsdottir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4070].

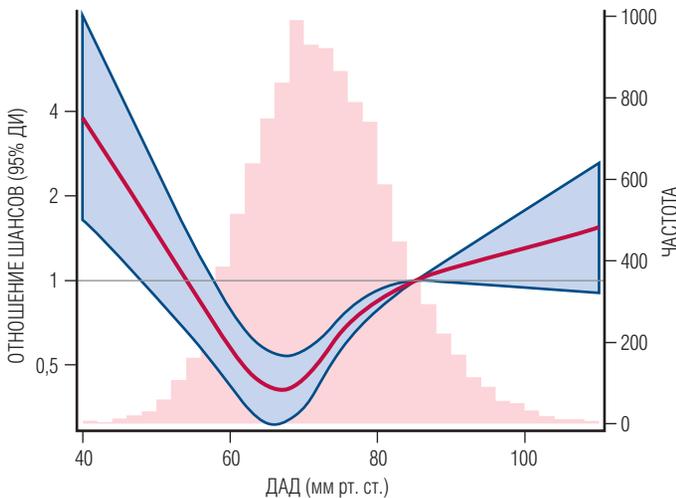


РИС. 47.8 При диастолическом артериальном давлении (ДАД) < 65 мм рт. ст. линейная обратная зависимость между ДАД и высокочувствительным сердечным тропонином Т обнаруживалась, когда ДАД непрерывно моделировалось с использованием линейных сплайнов. Отношение шансов было скорректировано с учетом возраста (лет), расы, пола, индекса массы тела, курения, потребления алкоголя, систолического артериального давления, применения антигипертензивных лекарственных средств, наличия диабета, уровня холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, текущего использования препаратов, снижающих уровень холестерина, и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Ограниченный кубический сплайн предусматривал шансы повышенного высокочувствительного сердечного тропонина Т (14 нг/л) с фоновой гистограммой распределения исходного ДАД. Частота — 1/4 количество участников в каждой точке на фоновой гистограмме. Голубая область вокруг кривой регрессии — 95% доверительный интервал (ДИ) [McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1717].

мендации (см. далее раздел «Рекомендации») [6, 11, 12]. Основываясь на данных реестра IDACO (International Database on Ambulatory BP in Relation to Cardiovascular Outcomes), суточное мониторирование артериального давления (как в домашних условиях, так и в амбулаторных) должно стать рутинной процедурой у пожилых людей с артериальной гипертензией; артериальная гипертензия «белого халата» (только в кабинете) и замаскированная (только вне кабинета)

та) настолько распространены среди пожилых людей, что стандартные показания офисного АД сами по себе будут способствовать либо чрезмерному, либо недостаточному лечению артериальной гипертензии у трех из четырех пациентов [91]. Аналогично недавнее исследование Masked Hypertension Study показало, что у 1 из 8 взрослых американцев (17 млн человек) и 1 из 3 лиц старше 75 лет наблюдается замаскированная гипертензия [105].

Кроме того, амбулаторное мониторирование имеет решающее значение для выявления гипотензии после приема пищи и ортостатической гипотензии, которые часто встречаются у пожилых людей, страдающих артериальной гипертензией (рис. 47.9). Контроль течения гипотензии после приема пищи проблематичен. Полезными принципами лечения являются частое употребление небольших низкоуглеводных блюд, кофеина во время еды, а также умеренное потребление соли. Если такие немедикаментозные действия оказываются недостаточными, следует добавить флудрокортизон (Флоринеф, Florinef), однако он может вызывать или усугублять гипертензию в положении лежа, которую можно устранить путем подъема изголовья кровати (используя 6-дюймовый блок из шлакобетона для получения 30-градусного наклона головы), а также применением БРА короткого действия в низких дозах (лозартан, 25–50 мг) перед сном [106]. Эти данные недостаточны того, чтобы рекомендовать мидодрин, агонист α -адренорецепторов, для лечения ортостатической гипотензии, хотя недавние данные свидетельствуют, что абдоминальная компрессионная одежда и дроксидопа являются наиболее эффективными и безопасными подходами для лечения тяжелой ортостатической гипотензии [107–109].

Несколько согласованных экспертных заключений, включая канадские рекомендации 2016 г., рекомендуют начинать терапию изолированной систолической гипертензии с любого из трех препаратов первой линии БКК, ингибиторов АПФ или БРА, делая при этом наибольший акцент на тиазидных диуретиках [11]. Большинство пациентов нуждается в комбинированной терапии двумя или тремя лекарственными средствами, поэтому особо важно постепенно подбирать дозу для пожилых пациентов и часто проверять наличие ортостатической гипотензии и нежелательные лекарственные реакции, особенно гипонатриемию, вызванную тиазидами [74, 75], которые проявляются

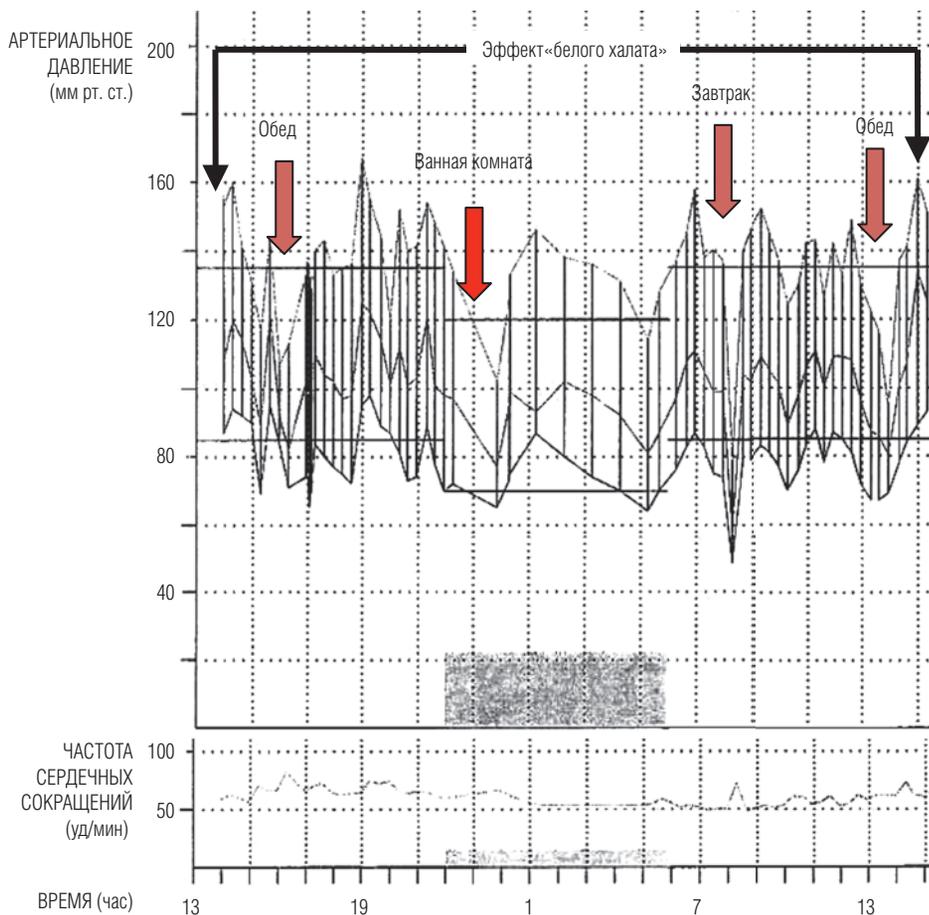


РИС. 47.9 Ортостатическая гипотензия и гипотензия после приема пищи при амбулаторном мониторинге АД. 24-часовая регистрация амбулаторного АД у 70-летней женщины, направленной на обследование лабильной гипертензии и головокружения. Стрелки указывают на повторяющиеся случаи гипотензии после приема пищи и один случай ортостатической гипотензии, когда пациент шел в ванную комнату после сна в течение 90 мин. Эффект «белого халата» наблюдался, когда пациент пришел в клинику, чтобы установить, а затем снять регистрирующее устройство.

часто. В среднем пожилые пациенты принимают более шести рецептурных лекарственных средств, что увеличивает опасность насчет полипрогмазии, обуславливая нарушения режима терапии и потенциальных лекарственных взаимодействий. Схемы приема комбинированных лекарственных средств или лекарственная форма и рецептура, предусматривающая меньшую частоту приема, могут упростить лечение и способствовать приверженности. Терапия должна носить индивидуальный характер и основываться в большей степени на общем состоянии человека, чем на его календарном возрасте (см. далее раздел «Клинический подход к обследованию и ведению амбулаторных пациентов с гипертонической болезнью»).

Гипертензия при гипертрофии левого желудочка

Более трети пациентов с артериальной гипертензией к моменту постановки диагноза имеют ГЛЖ, обнаруживаемую с помощью электрокардиографии, что относит их в группу повышенного риска развития гипертонических осложнений, включая СН, инсульт, внезапную смерть и фибрилляцию предсердий. Исследование LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) включало только пациентов с подтвержденной с помощью электрокардиографии ГЛЖ и показало большую эффективность терапии с использованием БРА и гидрохлортиазида, чем

β -блокатора и гидрохлортиазида, в отношении ослабления ГЛЖ и профилактики ССЗ, особенно инсульта. Последующие метаанализы подтвердили превосходство БРА для ослабления ГЛЖ [6]. β -Блокаторы наименее эффективны; α -, а не β -адренорецепторы опосредуют трофическое действие катехоламинов на кардиомиоциты.

Гипертензия у пациентов с сахарным диабетом и нормальной функцией почек

У больных, страдающих сахарным диабетом, часто возникает гипертензия. Убедительных доказательств, подтверждающих показания к применению блокаторов РАС при сахарном диабете типа 2, не существует [59]. Антигипертензивную терапию следует начинать с одного или нескольких препаратов выбора. Если необходима дополнительная терапия для контроля гипертензии, то стоит применять селективные β -блокаторы, поскольку они не усугубляют толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) показало, что добавление алискирена к фоновой терапии с использованием ингибитора АПФ или БРА увеличивает частоту возникновения гиперкалиемии и гипотензии, не оказывая положительного эффекта на СС систему; такие результаты привели к особому предупреждению против данной формы двойной блокады РАС [62].