ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY

# Евразийский кардиологический журнал

# EURASIAN HEART JOURNAL

EURASIAN HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685

1/2014

- Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии ESH и ESC (перевод российского медицинского общества по артериальной гипертонии)
- Антагонисты рецепторов эндотелина в лечении ЛАГ
- Прогноз тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий
- Парасимпатическая иннервация сердца, ишемия и реперфузия миокарда
- Фиброз в ремоделировании миокарда

# EURASIAN HEART JOURNAL

## Евразийский кардиологический журнал

**1/2014**


### EDITOR-IN-CHIEF

Chazov E. I.

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чазов Е. И.

### DEPUTY EDITORS

Kurbanov R. D. (Tashkent , Uzbekistan)
Martinov A. I. (Moscow, Russia)
Mrotchek A. G. (Minsk, Belarus)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)
Мартынов А. И. (Москва, Россия)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

### CONSULTING EDITORS

Nakonetchnikov S. N. (Moscow, Russia)
Shek A. B. (Tashkent, Uzbekistan)

### КОНСУЛЬТАНТЫ

Наконечников С. Н. (Москва, Россия)
Шек А. Б. (Ташкент, Узбекистан)

### ASSOCIATE EDITORS

Adamyan K. G. (Yerevan, Armenia)
Azizov V. A. (Baku, Azerbaijan)
Aktchurin R. S. (Moscow, Russia)
Bulgak A.G. (Minsk, Belarus)
Baygenzhin A. K. (Astana, Kazakhstan)
Dzhumagulova A. S. (Bishkek, Kyrgyzstan)
Kovalenko V. N. (Kiev, Ukraine)
Karpov Y. A. (Moscow, Russia)
Popovitch M.I. (Kishinev, Moldova)
Rakhimov Z.Y. (Dushanbe, Tajikistan)
Tsinamdzgvrishvili B.V. (Tbilisi, Georgia)
Khodjakuliev B. G. (Ashgabat, Turkmenistan)
Chazova I. E. (Moscow, Russia)
Shlyakhto E. V. (St. Petersburg, Russia)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)
Азизов В. А. (Баку, Азербайджан)
Акчурин Р. С. (Москва, Россия)
Булгак А.Г. (Минск, Беларусь)
Байгенжин А. К. (Астана, Казахстан)
Джумагулова А. С. (Бишкек, Киргизия)
Коваленко В. Н. (Киев, Украина)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Попович М. И. (Кишинев, Молдова)
Рахимов З. Я. (Душанбе, Таджикистан)
Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)
Ходжакулиев Б. Г. (Ашхабад, Туркмения)
Чазова И. Е. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

### EDITORIAL BOARD

Aliavy A. L. (Tashkent, Uzbekistan)
Annaniyazova S.A. (Ashgabat, Turkmenistan)
Bekbosinova M. S. (Astana, Kazakhstan)
Zelvean P. A. (Yerevan, Armenia)
Lausyavitchus A. (Vilnius, Lithuania)
Manak N. A. (Minsk, Belarus)
Tyurina T. V. (St. Petersburg, Russia)
Ordzhonikidze S.P. (Tbilisi, Georgia)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аляви А. Л. (Ташкент, Узбекистан)
Аннаниязова С. А. (Ашхабад ,Туркмения)
Бекбосынова М. С. (Астана, Казахстан)
Зелвеян П. А. (Ереван, Армения)
Лаусявичус А. (Вильнюс, Литва)
Манак Н. А. (Минск, Беларусь)
Тюрина Т. В. (Санкт-Петербург, Россия)
Орджоникидзе С. (Тбилиси, Грузия)



### EDITORIAL OFFICE

Russian Cardiological Research
-and-Production Complex Ministry
of health of the Russian Federation
Address: 121552, Moscow,
3td Tcherepkovskaya, 15a

Tel: +7 (495) 414-62-70
Fax: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru
ecj@cardioweb.ru

### ОФИС РЕДАКЦИИ

Российский кардиологический
научно-производственный
комплекс МЗ РФ
Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а

Тел.: +7 (495) 414-62-70
Факс: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru
ecj@cardioweb.ru



**Издатель ООО «ИнтерМедсервис»**

e-mail: intermed_08@mail.ru
Рецензируемый журнал; зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.
Регистрационный номер ПИ №ФС77-43372
Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" – 34137
Периодичность издания – 4 раза в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

# Содержание

**РЕКОМЕНДАЦИИ ESH И ESC 2013 Г. ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ПЕРЕВОД РМОАГ)** 4

**2013 ESH/ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION**

**1.** ВВЕДЕНИЕ **5**
Introduction

**2.** ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ **7**
Epidemiological aspects

**3.** ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ **12**
Diagnostic evaluation

**4.** ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ **31**
Treatment approach

**5.** ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ **38**
Treatment strategies

**6.** ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ **51**
Treatment strategies in special conditions

**7.** КОРРЕКЦИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА **69**
Treatment of associated risk factors

**8.** ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ **71**
Follow-up

**9.** УЛУЧШЕНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИИ **73**
Improvement of blood pressure control in hypertension

**10.** КОМПЛЕКСНОЕ ВЕДЕНИЕ ГИПЕРТОНИИ КАК ЗАБОЛЕВАНИЯ **75**
Hypertension disease management

**11.** ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ И НЕОБХОДИМОСТЬ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ **77**
Gaps in evidence and need for future trials

СОКРАЩЕНИЯ **78**
Abbreviation

## Оригинальные статьи / Original papers

1. ***Мрочек А.Г., Булгак А.Г.,Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Гурин А.В.*** **81**
МЕХАНИЗМЫ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА СЕРДЦЕ В РАЗВИТИИ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДИСТАНТНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

***Mrochek A.G., Bulgak A.G., Basalay M.V., Barsukevich V.C., Gurin A.V.***
MECHANISMS OF PARASYMPATHETIC INFLUENCES ON THE HEART IN THE DEVELOPMENT OF OF THE EFFECT ANTIISCHEMIC DISTANT CONDITIONING MYOCARDIUM

2. ***Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С.*** **90**
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩИМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

***Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Irisov D.B., KhusanovSh.S.***
PREDICTION OF THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH LONG-LASTING ATRIAL FIBRILLATION

3. ***Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н., Чазова И. Е.*** **95**
АМБРИЗЕНТАН: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОМОЩЬЮ СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ ЭНДОТЕЛИНА

***Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I. E.***
AMBRISENTAN: THE POSSIBILITY OF THE TREATMENT FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE SELECTIVE BLOCKADE OF THE ENDOTHELIN SYSTEM

4. ***Ахмедова Д.М., Ходжакулиев Б.Г.*** **109**
ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМНОЙ ФРАКЦИИ КОЛЛАГЕНА В РАЗВИТИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

***Ahmedova D.M., Hojakuliyev B.G.***
VALUE OF VOLUME FRACTION OF COLLAGEN IN DEVELOPMENT OF MYOCARDIUM REMODELING ATTHE PATIENTS WITH INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY

5. ***Мершин К.В., Мартынюк Т.В.*** **113**
МЕСТО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

***Mershin K.V., Martynuk T.V.***
MEDICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

## Юбилейные даты / Anniversaries

***К 65-летнему юбилею академика В.Н. Коваленко*** **119**

***On the 65th anniversary of Vladimir N. Kovalenko***

## Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий / Current events, information, schedule of scientific activities

# РЕКОМЕНДАЦИИ ESH И ESC 2013 г. ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

**Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)**

**Авторы (члены рабочей группы):**

G. Mancia (сопредседатель) (Италия),
R. Fagard (сопредседатель) (Бельгия),
K. Narkiewicz (координатор) (Польша),
J. Redon (координатор раздела) (Испания),
A. Zanchetti (координатор) (Италия),
M. Bohm (Германия),
T. Christiaens (Бельгия),
R. Cifkova (Республика Чехия),
G. De Backer (Бельгия),
A. Dominiczak (Великобритания),
M. Galderisi (Италия),
D. E. Grobbee (Нидерланды),
T. Jaarsma (Швеция),
P. Kirchhof (Германия/Великобритания),
S. E. Kjeldsen (Норвегия),
S. Laurent (Франция),
A. J. Manolis (Греция),
P. M. Nilsson (Швеция),
L. M. Ruilope (Испания),
R. E. Schmieder (Германия),
P. A. Sirnes (Норвегия),
P. Sleight (Великобритания),
M. Viigimaa (Эстония),
B. Waeber (Швейцария),
F. Zannad (Франция)

**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, артериальное давление, измерение артериального давления, сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистый риск, аппаратная терапия, динамическое наблюдение, рекомендации, гипертония, образ жизни, поражение органов-мишеней.

Полное или частичное воспроизведение данных материалов допускается только с письменного разрешения Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Все права защищены. 2013 г.
Journal of Hypertension 2013; 31(7):1281-1357

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1 Принципы

Рекомендации по артериальной гипертонии (АГ) от 2013 г., разработанные Европейским обществом гипертонии (ESH) и Европейским кардиологическим обществом (ESC), являются продолжением рекомендаций, выпущенных совместно двумя этими организациями в 2003 и в 2007 гг. [1,2]. Публикация нового документа через 6 лет после предыдущего представляется своевременной, потому что за это время были проведены важные исследования, опубликовано много новых данных, как по диагностике, так и по лечению пациентов с повышенным артериальным давлением (АД), что продиктовало необходимость уточнений, модификации и расширения прежних рекомендаций.

Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по-прежнему соответствуют определенным фундаментальным принципам, которые легли в основу рекомендаций 2003 и 2007 гг., а именно: (I) основывать рекомендации на адекватно выполненных исследованиях, найденных в ходе всестороннего анализа литературы, (II) наиболее приоритетными считать данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов таких исследований, но не пренебрегать (особенно при обсуждении вопросов диагностики) результатами обсервационных и других исследований надлежащего научного качества, и (III) в соответствии с рекомендациями ESC указывать класс научных доказательств и рекомендаций по основным вопросам диагностики и лечения, как это сделано в европейских рекомендациях по другим заболеваниям (таблица 1 и 2). Хотя в рекомендациях 2003 и 2007 гг. этого не было, в настоящее время указывать класс конкретной рекомендации и уровень ее доказательности считается очень важным, так как это дает заинтересованному читателю некую стандартизованную основу, позволяющую сравнивать состояние научного знания в разных областях медицины. Кроме того, было решено, что с помощью такого подхода можно эффективнее обращать внимание врачей на те рекомендации, которые основываются только на мнении экспертов, но не на доказательных данных. В медицине это встречается не так уж редко, потому что по многим вопросам повседневной медицинской практики достоверных научных данных не существует. Вследствие этого некоторые рекомендации вынужденно проистекают из соображений здравого смысла и личного клинического опыта – хотя и то, и другое могут быть ошибочными. Понимание этого поможет не воспринимать рекомендации как императивные и будет способствовать проведению исследований по тем аспектам гипертонии, где превалируют мнения, но не доказательные данные. Четвертый принцип, соответствующий образовательной цели, заключается в предоставлении большого числа таблиц и наборов четких рекомендаций, к которым врачи смогли бы просто и быстро обращаться в повседневной практике.

Европейские члены рабочей группы, отвечавшей за рекомендации по АГ от 2013 г., были назначены ESH и ESC с учетом их признанной квалификации и отсутствия существенных конфликтов интересов [справки о декларации интересов можно посмотреть на вебсайтых ESC (www.escardio.org/guidelines) и ESH (www.eshonline.org)]. Каждому члену группы было дано конкретное задание по написанию определенного раздела,

**Таблица 1. Классы рекомендаций**

| Классы рекомендаций | Определение | Предлагаемая формулировка |
|---|---|---|
| Класс I | Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезна, эффективна, имеет преимущества | Рекомендуется/ показан |
| Класс II | Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры | |
| Класс IIa | Большинство данных/мнений говорит о пользе / эффективности | Целесообразно применять |
| Класс IIb | Данные / мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности | Можно применять |
| Класс III | Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред | Не рекомендуется |

**Таблица 2. Уровни доказательности**

| | |
|---|---|
| **Уровень доказательности A** | Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов |
| **Уровень доказательности B** | Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований |
| **Уровень доказательности C** | Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры |

который далее рассматривался тремя координаторами, а затем – двумя председателями, один – от ESH, а другой – от ESC. Итоговый текст вырабатывали примерно в течение 18 месяцев, в течение которых члены рабочей группы несколько раз собирались и в периоды между заседаниями вели интенсивную переписку друг с другом. Перед публикацией данный документ был дважды рассмотрен 42 европейскими специалистами, половина из которых была выбрана ESH, половина - ESC. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что выпущенные в 2013 г. рекомендации ESH/ESC по АГ практически полностью отражают современное состояние проблемы, так, как оно видится европейским исследователям и врачам. Расходы на проведение заседаний и остальную работу были поделены между ESH и ESC.

## 1.2 Новые аспекты

В связи с появлением новых данных по нескольким аспектам диагностики и лечения АГ, настоящие рекомендации во многих отношениях отличаются от предыдущих [2]. Далее перечислены некоторые наиболее важные различия.

1. Эпидемиологические данные по гипертонии и контролю АД в странах Европы.
2. Усиление прогностического значения домашнего мониторирования артериального давления (ДМАД) и его роли в диагностике и лечении гипертонии, в дополнение к суточному амбулаторному мониторированию артериального давления (СМАД).
3. Обновление данных о прогностическом значении ночного АД, «гипертонии белого халата» и маскированной гипертонии.
4. Усиление акцента на учет величины АД, сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней и клинических осложнений для оценки общего сердечно-сосудистого риска.
5. Обновление данных о прогностическом значении бессимптомного поражения органов-мишеней, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, глаза и головной мозг.
6. Пересмотр риска избыточной массы тела и целевого значения индекса массы тела (ИМТ) при АГ.
7. АГ у пациентов молодого возраста.
8. Начало антигипертензивной терапии. Повышение доказательности критериев и воздержание от медикаментозной терапии при высоком нормальном АД.
9. Целевые значения для терапии АД. Повышение доказательности критериев и унифицированные целевые значения систолического артериального давления (САД) (<140 мм рт. ст.) у пациентов из группы как с высоким, так и с низким сердечно-сосудистым риском.
10. Свободный подход к начальной монотерапии, без какого-либо ранжирования препаратов.
11. Пересмотренная схема предпочтительных комбинаций из двух препаратов.
12. Новые алгоритмы терапии для достижения целевого АД.
13. Расширенный раздел по тактике лечения в особых ситуациях.
14. Пересмотренные рекомендации по лечению гипертонии у больных пожилого и старческого возраста.
15. Медикаментозная терапия лиц старше 80 лет.
16. Особое внимание к резистентной АГ и новым подходам к ее лечению.
17. Усиление внимания к терапии с учетом поражения органов-мишеней
18. Новые подходы к постоянной терапии АГ

# 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

## 2.1 Связь артериального давления с поражением сердечно-сосудистой системы и почек

Связь между значением АД и сердечно-сосудистыми, почечными осложнениями и смертностью изучалась в большом числе обсервационных (наблюдательных) исследований [3]. Их результаты, подробно описанные в рекомендациях ESH/ESC 2003 и 2007 гг. [1,2], можно кратко обобщить следующим образом:

1. Офисное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий [инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и периферическим поражением артерий (ППА)], а также с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [3–5]. Это верно для всех возрастных и этнических групп [6,7].

2. Эта связь с АД начинается с высоких значений и продолжается до относительно низких значений – 110-115 мм рт. ст. для САД и 70-75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД). У лиц старше 50 лет САД оказывается лучшим предиктором клинических событий, чем ДАД [8,9]. По имеющимся сообщениям, у лиц пожилого и старческого возраста возможную дополнительную прогностическую роль играет пульсовое давление (разность между САД и ДАД) [10]. Об этом говорит также особенно высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с повышенным САД и нормальным или низким ДАД [изолированная систолическая АГ (ИСАГ)] [11].

3. В непрерывной связи с клиническими событиями находятся также значения АД, измеренные вне офиса, например, полученные в ходе СМАД и ДМАД (см. раздел 3.1.2).

4. Взаимосвязь сердечно-соудистой заболеваемости и смертности изменяется в зависимости от наличия других сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Метаболические факторы риска при высоком АД встречаются чаще, чем при низком [12,13].

## 2.2 Определение и классификация гипертонии

Непрерывный характер связи между АД и сердечно-сосудистыми и почечными событиями затрудняет выбор четкой границы среди значений АД, которая отделяла бы нормотонию от гипертонии. Это тем более трудно из-за того, что в общей популяции распределение значений САД и ДАД носит унимодальный характер [14]. Однако на практике границы значения АД используются всегда – как для упрощения диагностики, так и для принятия терапевтический решений. Рекомендованная классификация, по сравнению с рекомендациями ESH/ESC 2003 и 2007 гг., не изменилась (таблица 3). АГ определяется как значение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. Это подтверждается данными РКИ о пользе терапевтического снижения АД, начиная с этих показателей (см. разделы 4.1 и 4.2). У лиц молодого, среднего и пожилого возраста применяется одинаковая классификация, а для детей и подростков, у которых исследования интервенционного типа не проводились, приняты иные критерии, основанные на процентилях. Подробное описание классификации АД у мальчиков и девочек в зависимости от возраста и роста можно найти в отчете ESH по диагностике, обследованию и лечению высокого АД у детей и подростков [15].

## 2.3 Распространенность гипертонии

Сравнительных данных по распространенности АГ и временной динамике показателей АД в разных странах Европы немного [16]. В целом, распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения. По-видимому, в разных странах также имеются заметные различия средних значений АД, без каких-либо системных тенденций к изменению АД за последние десять лет [17–37].

**Таблица 3. Определения и классификация офисных показателей артериального давления (мм рт.ст.)[a]**

| Категория | Систолическое | | Диастолическое |
|---|---|---|---|
| Оптимальное | <120 | и | <80 |
| Нормальное | 120–129 | и/или | 80–84 |
| Высокое нормальное | 130–139 | и/или | 85–89 |
| АГ 1 степени | 140–159 | и/или | 90–99 |
| АГ 2 степени | 160–179 | и/или | 100–109 |
| АГ 3 степени | ≥180 | и/или | ≥110 |
| Изолированная систолическая АГ | ≥140 | и | <90 |

*[a] Категория артериального давления (АД) определяется по наивысшему значению, не важно – систолическому или диастолическому. Изолированной систолической АГ следует присваивать степень 1, 2 или 3 в зависимости от того, в какой из указанных диапазонов попадают значения систолического АД.*

| Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания | Артериальное давление (мм рт.ст.) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Высокое нормальное САД 130- 130 или ДАД 85-89 | АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99 | АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109 | АГ 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110 |
| Других факторов риска нет | | Низкий риск | Средний риск | Высокий риск |
| 1-2 фактора риска | Низкий риск | Средний риск | Средний и высокий риск | Высокий риск |
| 3 и более факторов риска | Низкий и средний риск | Средний и высокий риск | Высокий риск | Высокий риск |
| Поражение органов-мише-ней, ХБП 3 ст. или диабет | Средний и вы-сокий риск | Высокий риск | Высокий риск | Высокий и очень высокий риск |
| Клинически манифе-стные сердечно-сосу-дистые заболе-вания, ХБП ≥ 4 ст. или диабет с поражением органов-мише-ней или факторами риска | Очень высокий риск | Очень высокий риск | Очень высокий риск | Очень высокий риск |

*АД = артериальное давление, АГ = артериальная гипертония, ХБП = хроническая болезнь почек; ДАД = диастолическое артериальное давление, САД = систолическое артериальное давление*

В связи с трудностями в получении сопоставимых результатах в разных странах и в разное время, было выдвинуто предложение опираться на некий суррогатный показатель АГ [38]. Хорошим кандидатом на роль такого показателя является инсульт, так как общепризнано, что АГ является самой важной его причиной. Описана тесная зависимость между распространенностью АГ и смертностью от инсульта [39]. Частота инсульта и динамика смертности от него в Европе были проанализированы по статистическим данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ). В странах Запада отмечается тенденция к снижению этого показателя, в отличие от восточно-европейских стран, где смертность от инсульта явно растет [40].

## 2.4 Гипертония и общий сердечно-сосудистый риск

Длительное время в рекомендации по АГ единственными или основными параметрами, определяющими необходимость и вид терапии, были только значения АД. В 1994 г. ESC, ESH и Европейское общество по атеросклерозу (EAS) разработали совместные рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике [41], где подчеркнули, что профилактика ИБС должна проводиться с учетом количественной оценки общего (или суммарного) сердечно-сосудистого риска. В настоящее время этот подход общепринят и уже входил в рекомендации ESH/ESC по АГ от 2003 и 2007 гг. [1,2]. Данная концепция основана на том факте, что лишь у небольшой части популяции лиц с гипертонией имеется только повышение АД, у большинства же обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые факторы риска. Более того, одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может взаимоусиливать друг друга, и в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности. Наконец, у лиц из категории высокого риска тактика антигипертензивной терапии (начало и интенсивность лечения, использований комбинаций препаратов и т.д., см. разделы 4, 5, 6 и 7), а также других видов лечения может отличаться от таковой у пациентов из группы низкого риска. Есть данные о том, что у больных из группы высокого риска достичь контроля АД труднее, и они чаще нуждаются в назначении антигипертензивной медикаментозной терапии в сочетании с другими препаратами, например, вместе с активной гиполипидемической терапией. Для получения максимальной экономической эффективности лечения АГ подходы к лечению должны учитывать не только уровни АД, но и общий сердечно-сосудистый риск.

### 2.4.1 Оценка общего сердечно-сосудистого риска

В определенных подгруппах больных, например, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ИБС или резко выраженные отдельные факторы риска, оценка общего сердечно-сосудистого риска представляет собой простую задачу. При всех упомянутых состояниях суммарный сердечно-сосудистый риск высокий или очень высокий, что диктует необходимость проведения интенсивных мер по его снижению. Однако большое число больных АГ не входит ни в одну из вышеупомянутых категорий. По этой причине для отнесения больных в группы низкого, среднего, высокого или очень высокого риска необходимо пользоваться моделями для расчета общего сердечно-сосудистого риска, что дает возможность соответствующей адаптации терапевтических подходов.

Для расчета общего сердечно-сосудистого риска разработано несколько компьютерных методик [41–48]. Недавно был опубликован обзор их значения и ограничений [49]. Модель систематической оценки коронарного риска (SCORE) была разработана по результатам крупных европейских когортных исследований. Она позволяет рассчитать риск смерти от сердечно-сосудистых (не только коронарных) заболеваний в ближайшие 10 лет на основании возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД [43]. С по-

**Таблица 4. Факторы (помимо офисного АД), влияющие на прогноз; использованы для стратификации общего сердечно-сосудистого риска на рисунке 1.**

| **Факторы риска** |
|---|
| Мужской пол |
| Возраст (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин) |
| Курение |
| Дислипидемия |
| Общий холестерин >4.9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности >3.0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или |
| Холестерин липопротеинов высокой плотности: <1.0 ммоль/л (40 мг/дл), у мужчин, <1.2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин и/или |
| Триглицериды >1.7 ммоль/л (150 мг/дл) |
| Глюкоза плазмы натощак 5.6–6.9 ммоль/л (102–125 мг/дл) |
| Нарушение толерантности к глюкозе |
| Ожирение [ИМТ ≥30 кг/м$^2$] |
| Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥102 см у мужчин, ≥88 см у женщин) (для лиц европейской расы) |
| Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин) |
| **Бессимптомное поражение органов-мишеней** |
| Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥60 мм рт.ст. |
| Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >3.5 мВ, RaVL >1.1 мВ; индекс Корнелла >244 мв х мсек) или |
| Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс МЛЖ: >115 г/м$^2$ у мужчин, 5 г/м$^2$ у женщин (ППТ)][a] |
| Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа >0.9 мм) или бляшка |
| Скорость каротидно-феморальной пульсовой волны >10 м/сек |
| Лодыжечно-плечевой индекс <0.9 |
| ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1.73 м$^2$ (ППТ) |
| Микроальбуминурия (30–300 мг в сутки) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3.4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи) |
| **Сахарный диабет** |
| Глюкоза плазмы натощак ≥7.0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или |
| HbA1c >7% (53 ммоль/моль) и/или |
| Глюкоза плазмы после нагрузки >11.0 ммоль/л (198 мг/дл) |
| **Уже имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания** |
| Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака |
| ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ |
| Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса |
| Клинически манифестное поражение периферических артерий |
| ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1.73м$^2$ (ППТ); протеинурия (>300 мг в сутки) |
| Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва |

*ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МЛЖ – масса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство*

[a] *Риск максимален при концентрической ГЛЖ: повышение индекса МЛЖ при отношении толщины стенки к радиусу, равном 0.42.*

мощью моделт SCORE таблицы риска были адаптированы для отдельных стран, в частности, для многих стран Европы. Подготовлено два набора таблиц и для международного использования: один – для стран с высоким риском, второй – для стран с низким риском. Создана также электронная интерактивная версия SCORE, известная как «Heart Score» («сердечный балл») (см. на www.heartscore.org), которая модифицирована и позволяет внести поправку на влияние уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на общий сердечно-сосудистый риск.

Эти таблицы и их электронные версии помогают в оценке риска и ведении больных, но их следует интерпретировать с учетом уровня знаний и опыта врача, особенно с учетом местных условий. Кроме того, вывод о том, что оценка общего сердечно-сосудистого риска сопровождается улучшением клинических исходов, по сравнению с другими подходами, не проходил адекватной проверки.

Риск может превышать тот, что указан в таблицах, у следующих категорий лиц:

1. Ведущих сидячий образ жизни, страдающих центральным ожирением; повышение относительного риска при избыточной массе тела у молодых пациентов выражено сильнее, чем у лиц старшего возраста

2. Социально неблагополучных пациентов и представителей национальных меньшинств

3. Имеющих гипергликемию натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, не удовлетворяющие критериям диагноза диабета

4. Имеющих повышениее уровня триглицеридов, фибриногена, аполипопротеина В, липопротеина(а) и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом

5. Имеющих семейную отягощенность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям (ранее 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин).

В модели SCORE общий сердечно-сосудистый риск выражается в виде абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Поскольку абсолютный общий сердечно-сосудистый риск сильно зависит от возраста, у молодых пациентов он может быть низким даже при сочетании высокого АД с другими факторами риска. Однако при неадекватном лечении подобное состояние годы спустя может трансформироваться в отчасти необратимое состояние высокого риска. У лиц молодого возраста терапевтические решения лучше принимать по результатам количественной оценки относительного риска или путем определения «сердечного возраста» и «сосудистого возраста». Таблица относительного риска, которая помогает при консультировании молодых пациентов, приведена в Объединенных рекомендациях Европейских обществ по профилактике ИБС в клинической практике [50].

Следует еще раз подчеркнуть большое значение диагностики поражения органов-мишеней, поскольку связанные с АГ бессимптомные изменения в нескольких органах указывают на прогрессирование сердечно-сосудистого континуума, что сильно повышает риск выше того уровня, который зависит только от факторов риска. Выявлению бессимптомного поражения органов-мишеней [51–53] посвящен отдельный раздел (раздел 3.7), в котором обсуждаются доказательства дополнительного риска, сопутствующего каждому субклиническому нарушению.

Более десяти лет в международных рекомендациях по лечению АГ (ВОЗ, 1999; ВОЗ/Международное общество гипертонии, 2003; рекомендации ESH/ESC 2003 и 2007 гг.) [1,2,54,55] сердечно-сосудистый риск подразделяется на различные категории с учетом величины АД, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП). Этого же принципа придерживаются рекомендации ESC по профилактике от 2012 г. [50]. Классификация на низкий, средний, высокий и очень высокий риск в настоящих рекомендациях сохранена и означает 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности, в соответствии с определением, данным в рекомендациях ESC по профилактике от 2012 г. (рисунок 1) [50]. Факторы, на основании которых проведена стратификация риска, представлены в таблице 4.

Рисунок 1. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска, в зависимости от САД, ДАД, наличия факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, стадии ХБП или клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц с высоким нормальным давлением в офисе, но повышенными значениями АД вне офиса (маскированная гипертония), сердечно-сосудистый риск находится в диапазоне, соответствующем АГ. Пациенты с высоким офисным, но нормальным внеофисным АД («гипертония белого халата»), особенно если у них нет диабета, поражения органов мишеней, сердечно-сосудистых болезней или ХБП, имеют более низкий риск, чем пациенты со стойкой АГ и такими же показателями офисного АД.

## 2.4.2 Ограничения

Следует признать, что все существующие на сегодня модели оценки сердечно-сосудистого риска имеют ограничения. Значение поражения органов-мишеней для расчета общего риска зависит от того, насколько тщательно оценено это поражение с применением доступных методов обследования. Нельзя не упомянуть также и о концептуальных ограничениях. Никогда не надо забывать, что расчет общего сердечно-сосудистого риска нужен только для того, чтобы наилучшим образом использовать ограниченные ресурсы для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, то есть, привести превентивные меры в соответствие с повышением риска. Однако стратификация абсолютного риска часто используется в частном или государственном здравоохранении для того, чтобы поставить «барьер», ниже которого лечение не рекомендуется. Следует помнить, что любой порог для определения высокого общего сердечно-сосудистого риска произволен, как и выбор отправной точки, выше которой будут проводиться интенсивные лечебные мероприятия, а ниже – вообще никаких мероприятий. Наконец, на общий сердечно-сосудистый риск сильно влияет возраст. Это влияние настолько выражено, что молодые взрослые (особенно женщины) вряд ли попадут в группу высокого риска, даже если у них будет больше одного важного фактора риска и очевидное увеличение относитель-

ного риска. В отличие от этого, многие мужчины старческого возраста (>70 лет) попадают в группу высокого риска, имея при этом очень небольшое его повышение, по сравнению со своими сверстниками. Из-за этого большая часть ресурсов концентрируется на помощи пожилым людям, у которых возможный остаток жизни относительно непродолжителен, несмотря на вмешательства. Напротив, молодым пациентам с высоким относительным риском уделяется недостаточно внимания, хотя длительное существование фактора риска в отсутствие вмешательства может в среднем возрасте привести к формированию высокого и отчасти необратимого риска и потенциально укоротить продолжительность жизни, которая без такого риска могла бы быть больше.

## 2.4.3 Краткий обзор рекомендаций по оценке общего сердечно-сосудистого риска

**Оценка общего сердечно-сосудистого риска**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| У бессимптомных больных АГ без сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и диабета минимальным требованием является стратификация риска с помощью модели SCORE | I | B | 43 |
| Поскольку есть данные о том, что поражение органов-мишеней является предиктором сердечно-сосудистой смертности независимо от SCORE, целесообразно выявление поражения органов-мишеней, особенно у лиц из группы среднего риска | IIa | B | 51, 53 |
| Решения о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска | I | B | 41, 42, 50 |

*ХБП – хроническая болезнь почек, SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation (систематическая оценка коронарного риска)*

*[a] Класс рекомендации*

*[b] Уровень доказательности*

*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

# 3. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В ходе начального обследования больного АГ следует (I) подтвердить диагноз АГ, (II) установить причины вторичной АГ и (III) оценить сердечно-сосудистый риск, поражение органов-мишеней и сопутствующие проблемы со здоровьем. Для этого необходимо измерить АД, собрать медицинский анамнез, включая семейный, провести физикальное и лабораторное обследование, а также дополнительные диагностические тесты. Некоторые из этих методов обследования нужны всем пациентам, другие – только особым группах больных.

## 3.1 Измерение артериального давления

### 3.1.1 Артериальное давление, измеренное в кабинете врача или клинике

В настоящее во многих (хотя и не во всех) европейских странах измерять АД ртутным сфигмоманометром больше не разрешается. Вместо него используются аускультативные или осциллометрические полуавтоматические сфигмоманометры. Они должны быть валидизированы по стандартным протоколам, а их точность следует периодически проверять путем калибровки в технической лаборатории [56].

АД лучше измерять на плече, при этом размеры манжетки и ее полости для нагнетания воздуха должны быть адаптированы к окружности руки. При выявлении значимой (> 10 мм рт.ст.) и постоянной разницы САД на двух руках, что, как показано, сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска [57], следует опираться на результаты измерения на руке с более высокими значениями АД. Разница результатов измерения АД на двух руках имеет значение, если она выявлена при одновременном измерении на обеих руках. Если же разница между руками получается при последовательном измерении АД, она может быть обусловлена вариабельностью АД. У пожилых, у больных диабетом и при других состояниях, когда часто имеется или предполагается ортостатическая гипотония, рекомендуется измерять АД через 1 минуту и 3 минуты пребывания в вертикальном положении. Ортостатическая гипотония определяется как снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. или ДАД более чем на 10 мм рт. ст. через 3 минуты пребывания в положении стоя. Показана, что она сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечной сосудистых событий [58,59]. Если есть возможность провести автоматические повторные измерения АД в офисе, в положении больного сидя, в отдельной комнате, то эта процедура может считаться одним из способов улучшения воспроизводимости и приближения офисных показателей АД к дневным показателям СМАД или ДМАД, хотя она и менее информативна [60,61].

Измерению АД всегда должно сопутствовать измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), так как ЧСС в покое является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ряде заболеваний, включая АГ [62,63]. Инструкции по правильному офисному измерению АД представлены в таблице 5.

### 3.1.2 Артериальное давление, измеренное вне офиса

Главное преимущество внеофисного измерения АД заключается в том, что оно дает большое число измерений АД вне

**Таблица 5. Офисное измерение АД**

| При измерении АД в офисе, следует соблюдать следующие правила: |
|---|
| • Перед измерением АД дайте больному посидеть несколько минут в спокойной обстановке. |
| • Измерьте АД, по крайней мере, два раза с интервалом в 1-2 минуты, в положении сидя; если первые два значения существенно различаются, повторите измерения. Если считаете нужным, рассчитайте среднее значение АД. |
| • Для повышения точности измерений у больных с аритмиями, например, с фибрилляцией предсердий, выполняйте повторные измерения АД |
| • Используйте стандартную манжету шириной 12-13 см и длиной 35 см. Однако следует иметь манжеты большего и меньшего размера, соответственно, для полных (окружность плеча > 32 см) и худых рук |
| • Манжета должна находиться на уровне сердца независимо от положения пациента. |
| • При использовании аускультативного метода систолическое и диастолическое АД фиксируют в фазы I и V (исчезновение) тонов Короткова, соответственно. |
| • При первом визите следует измерить АД на обеих руках, чтобы выявить его возможную разницу. В этом случае ориентируются на более высокое значение АД. |
| • У пожилых людей, больных сахарным диабетом и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерить АД через 1 и 3 минуты после пребывания в положении стоя. |
| • Если АД измеряется обычным сфигмоманометром, измерьте частоту сердечных сокращений путем пальпации пульса (не менее 30 секунд) после повторного измерения АД в положении сидя. |

*АД – артериальное давление.*

лечебного учреждения, что более надежно отражает реальное АД, чем офисные измерения. Внеофисное АД обычно оценивают с помощью СМАД или ДМАД, которое обычно выполняется пациентом самостоятельно.

В дополнение к рекомендациям по офисному измерению АД, к двум этим видам мониторирования АД можно применить несколько общих принципов и замечаний [64–67]:

1. Больному нужно подробно объяснить правила процедуры, дать письменные и устные указания. Кроме того, самостоятельно измерение АД требует необходимого обучения под наблюдением медицинского персонала.

2. При интерпретации результатов следует учитывать, что воспроизводимость внеофисного измерения АД достаточно хорошая для среднесуточных, дневных и ночных значений АД, но хуже для более коротких отрезков времени (менее суток) и для более сложных расчетных показателей [68]

3. СМАД и ДМАД дают несколько разную информацию о АД у конкретного больного, поэтому два этих метода следует рассматривать как взаимодополняющие, а не взаимоисключающие. Результаты измерений, полученные в ходе СМАД и ДМАД, находятся друг с другом в слабой или умеренной корреляции.

4. Значения офисного АД обычно выше, чем амбулаторного и домашнего АД, причем эта разница тем больше, чем выше офисные значения АД. Отрезные значения домашнего и амбулаторного АД для диагностики АГ, предложенные Рабочей группой ESH по мониторированию АД, даны в таблице 6 [64–67].

5. Приборы для измерения АД должны быть откалиброваны и валидированы в соответствии с международными стандартными протоколами, должны проходить регулярное техническое обслуживание и калибровку не реже чем каждые 6 месяцев. Данные о валидации можно получить на специализированных вебсайтах.

**Таблица 6. Определение артериальной гипертонии по офисным и внеофисным значениям артериального давления**

| Категория | Систолическое АД (мм рт.ст.) | | Диастолическое АД (мм рт.ст.) |
|---|---|---|---|
| Офисное АД | ≥140 | и/или | ≥90 |
| Амбулаторное АД | | | |
| Дневное (бодрствование) | ≥135 | и/или | ≥85 |
| Ночное (сон) | ≥120 | и/или | ≥70 |
| Суточное | ≥130 | и/или | ≥80 |
| Домашнее АД | ≥135 | и/или | ≥85 |

*АД – артериальное давление*

## 3.1.2.1. Амбулаторное мониторирование артериального давления

### 3.1.2.1.1. Методологические аспекты

Рабочая группа ESH по мониторированию артериального давления проработала ряд методологических аспектов [64,65]. СМАД проводится с помощью портативного прибора для измерения АД, который пациент носит (обычно не на ведущей руке) в течение 24-25 часов, поэтому оно дает информацию об АД на фоне дневной активности и ночью во время сна. В тот момент, когда портативный монитор надевают на пациента, разница между начальными значениями АД и значениями АД, измеренными оператором, не должна превышать 5 мм рт. ст. Если эта разница больше, то манжетку СМАД следует снять и надеть заново. Пациенту рекомендуют заниматься своими обычными повседневными делами, воздерживаясь от больших нагрузок, а в моменты раздувания манжетки останавливаться, перестать разговаривать и держать руку с манжеткой на уровне сердца. Пациента просят записывать в дневник информацию о симптомах и о событиях, которые могут повлиять на АД, а также время приема препаратов, еды, отхода ко сну и пробуждения. В клинической практике измерения АД обычно осуществляются с интервалами 15 минут днем и с интервалами 30 минут ночью. Следует избегать слишком больших интервалов между измерениями, так как это уменьшает точность среднесуточных значений АД [69]. Рекомендуется проводить измерения в дневное и ночное время с одинаковой частотой, например, каждые 20 минут. Затем показатели загружаются в компьютер, после чего можно выполнить разные виды анализа. Должно быть правильно выполнено не менее 70% измерений АД и днем, и ночью, иначе мониторирование придется повторять. Что делать с измерениями-артефактами и крайними (выпадающими) значениями, остается предметом дискуссий. Однако если получено достаточное количество адекватных измерений, то их редактирование необязательно, и удалению подлежат только явно неверные показатели. Следует отметить, что неточные данные могут быть получены при выраженных нарушениях сердечного ритма [70].

### 3.1.2.1.2 Дневные, ночные и суточные показатели артериального давления

В дополнение к визуальному графическому изображению наиболее часто в клинической практике используются среднедневные, средненочные и среднесуточные значения АД. Среднедневные и средненочные показатели АД можно рассчитать по дневнику, с учетом времени пробуждения и отхода ко сну. Существует и другой подход – расчет за короткие фиксированные отрезки времени, из которых удаляют периоды, когда пациент вставал и ложился, которые у разных больных разные. Так, например, было показано, что средние значения АД с 10 ч. утра до 8 ч. вечера и с полуночи до 6 ч. утра хорошо коррелируют с реальными значениями АД во время бодрствования и сна [71]. Были предложения опираться и на другие короткие фиксированные промежутки времени, например, с 9 ч. утра до 9 ч. вечера и с 1 ч. ночи до 6 ч. утра. Если в дневное и ночное время используются разные интервалы, а также для поправки на пропущенные значения, то во избежание завышения среднесуточного значения АД рекомендуется взвешивать среднесуточное АД против интервалов между успешными измерениями или рассчитывать среднее из средних измерений за каждый час из 24 часов [72].

Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и среднедневным АД. В норме в ночные часы АД снижается («диппинг»). Хотя степень ночного снижения в общей популяции имеет нормальное распределение, в целом, снижение ночного АД более чем на 10%

от дневных показателей (соотношение ночного к дневному АД менее 0,9) произвольно выбрано в качестве отрезной точки, которая относит пациентов к «дипперам». Недавно были предложены новые категории «диппинга»: ночное повышение АД (отношение >1.0); легкий «диппинг» (отношение от 0.9 до <1.0); просто «диппинг» (отношение от 0.8 до <0.9) и чрезвычайно выраженный «диппинг» (отношение <0.8). Следует помнить, что воспроизводимость типа «диппинга» невелика [73,74]. Возможными причинами отсутствия ночного снижения АД являются нарушения сна, обструктивное апноэ сна, ожирение, большое потребление соли соль-зависимыми пациентами, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция, хроническая болезнь почек (ХБП), диабетическая нейропатия и старческий возраст.

### 3.1.2.1.3 Дополнительные методы анализа

По результатам СМАД можно рассчитать ряд дополнительных индексов [75–81]. К ним относятся: вариабельность АД [75], утренний пик АД [76,77,81], нагрузка давлением [78] и амбулаторный индекс жесткости артерий [79,80]. Однако их дополнительное прогностическое значение пока неясно, поэтому к ним нужно относиться, как к экспериментальным, и не применять в клинической практике. Некоторые из этих индексов подробно обсуждаются в документах о рекомендациях ESH [64,65], включая информацию по применению компьютерных программ СМАД в клинической практике, необходимость стандартизованного клинического отчета, отчета-интерпретации, отчета о динамике для сравнения данных регистрации АД, полученных в разное время, и научно-исследовательского отчета, в котором указывается ряд дополнительных параметров типа вышеуказанных.

### 3.1.2.1.4 Прогностическая значимость амбулаторного АД

Несколько исследований показали, что амбулаторное АД лучше, чем офисное АД, коррелирует с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличением толщины комплекса интима-медия сонной артерии и другими маркерами поражения органов-мишеней у больных АГ [82,83]. Кроме того, неоднократно показано, что среднесуточное АД лучше коррелирует с заболеваемостью и смертностью, чем офисное АД [84–87]. Опубликованы исследования, в которых правильно измеренное офисное АД обладало такой же прогностической силой, как амбулаторное АД [87]. Однако данные опубликованных мета-анализов, обсервационных наблюдений и обобщенные данные отдельных исследований [88–90] показали, что амбулаторное АД в целом является более чувствительным, чем офисное, предиктором риска клинических сердечно-сосудистых исходов, таких как коронарная заболеваемость и смертность, частота инсульта и смертность от него. Преимущество амбулаторного измерения АД было показано в общей популяции, у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и не леченых больных АГ, у пациентов из группы высокого риска и у страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [89–93]. В тех исследованиях, где в одной и той же статистической модели учитывали и дневное, и ночное АД, было установлено, что ночное АД - более сильный предиктор, чем дневное [90,94]. Отношение ночного АД к дневному – значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов, однако оно дает немногим больше прогностической информации, чем среднесуточное АД [94,95]. Что касается типа «диппинга», то наиболее подтвержденным следует считать тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [89,91,92,95,96]. Однако недостаточная воспроизводимость этого феномена ограничивает надежность результатов, подсчитанных по небольшим межгрупповым различиям в степени ночной гипотензии [89,91,92,95]. У лиц с чрезвычайно выраженным «диппингом» может повышаться частота инсульта [97]. Однако данные по повышению сердечно-сосудистого риска у лиц с чрезвычайно выраженным «диппингом» непостоянны, поэтому клиническое значение этого феномена не определено [89,95].

## 3.1.2.2 Домашнее мониторирование артериального давления

### 3.1.2.2.1 Методологические аспекты

Рабочая группа ESH по мониторированию артериального давления разработала ряд рекомендаций по ДМАД [66,67]. Обычно ДМАД подразумевает самостоятельное измерение АД больным, хотя некоторым пациентам может потребоваться помощь подготовленного медицинского работника. В настоящее время пользоваться приборами, которые надеваются пациенту на запястье, не рекомендуется. Однако их применение может быть оправдано у тучных лиц с очень большой окружностью плеча. В рамках диагностического обследования АД следует измерять ежедневно в течение минимум 3-4 дней, а лучше – на протяжении 7 дней подряд, по утрам и по вечерам. Измерение АД проводится в тихом помещении, в положении больного сидя, с опорой на спину и опорой для руки, после 5 минут пребывания в покое. Каждый раз следует выполнять два измерения с интервалом между ними в 1-2 минуты; сразу же после каждого измерения результаты вносятся в стандартный дневник. Однако значениям АД, записанным пациентом, не всегда можно верить; в этом плане целесообразно сохранять их в памяти прибора для измерения АД. Домашнее АД – это среднее этих результатов, за исключением первого дня мониторирования. Еще более полезным могут стать телемониторинг и приложения для ДМАД к смартфонам [98,99]. Интерпретация полученных результатов всегда должна осуществляться под тесным руководством врача.

По сравнению с офисным АД, ДМАД дает множество значений за несколько дней или даже за более продолжительное время, причем эти значения получены в привычной для пациента обстановке. По сравнению со СМАД, ДМАД предоставляет данные за длительное время, позволяет оценить вариабельность АД в разные дни, более дешево [100], более доступно и его легче повторить. Однако, в отличие от СМАД, оно не дает информации об АД во время обычной повседневной активности и во время сна, а также не позволяет количественно оценить вариабельность АД за короткие промежутки времени [101].

### 3.1.2.2.2 Прогностическая значимость домашнего АД

Домашнее АД сильнее коррелирует с вызванным АГ поражением органов мишеней, в частности, с ГЛЖ, чем офисное АД [82,83]. Последние мета-анализы небольшого числа проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, свидетельствуют о том, что домашнее АД гораздо лучше помогает прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем офисное АД [102,103]. Исследования, в которых выполнялось и СМАД, и ДМАД, показывают, что домашнее АД как минимум столь же хорошо коррелирует с поражением органов-мишеней, как амбулаторное АД [82,83], и что прогностическая значимость домашнего АД сходна с таковой амбулаторного АД после внесения поправки на пол и возраст [104,105].

## 3.1.3 Изолированная офисная гипертония (или «гипертония белого халата») и маскированная гипертония (или изолированная амбулаторная гипертония)

Офисное АД обычно бывает выше, чем АД, измеренное вне лечебного учреждения, что связано с определенной настороженностью больного, тревогой или условнорефлекторной реакцией на необычную ситуацию [106]; может играть роль и феномен «регрессии к среднему». Хотя на офисные и внеофисные результаты измерения АД может влиять несколько факторов [107], обычно разницу между двумя видами измерений называют (хотя иногда и несколько неверно) «эффектом белого халата» [107,108]. Термины «изолированная гипертония белого халата», или «изолированная офисная АГ», или «изолированная клиническая АГ» относятся к состоянию, при котором при повторных посещениях лечебного учреждения АД оказывается повышенным, а вне его, при СМАД или ДМАД, - нормальным. И наоборот, АД может быть нормальным в офисе и патологически повышенным вне лечебного учреждения - это называется «маскированной» или «изолированной амбулаторной гипертонией». Термины «истинная» или «стойкая» нормотония и «стойкая гипертония» используются в тех случаях, когда при обоих видах измерения показатели АД получаются, соответственно, нормальными или патологическими. В то время как отрезными значениями для офисного АД считаются общепринятые 140/90 мм рт.ст., в большинстве исследований по «гипертонии белого халата» и «маскированной гипертонии» использовался критерий 135/85 мм рт.ст. для внеофисного дневного и домашнего АД и 130/80 мм рт.ст. - для суточного АД. Примечательно, что определения «гипертонии белого халата» или «маскированной гипертонии», диагностированных методом СМАД или ДМАД, совпадают не полностью [101]. Рекомендуется оставлять термины «гипертония белого халата» и «маскированная гипертония» в резерве для использования у не леченых пациентов.

### 3.1.3.1 «Гипертония белого халата»

По данным четырех популяционных исследований, суммарная распространенность «гипертонии белого халата» в среднем достигает 13% (диапазон 9–16%), а ее максимальная распространенность в этих работах - 32% (диапазон 25–46%) от всех больных АГ [109]. Распространенность «гипертонии белого халата» увеличивается с возрастом, она чаще отмечается у женщин и у некурящих лиц. Ее распространенность ниже при наличии поражения органов-мишеней или в тех случаях, когда проводится повторное измерение офисного АД, а также, если АД измеряет медицинская сестра или другой медицинский персонал [110,111]. Кроме того, распространённость связана и с уровнем офисного АД: например, при АГ 1 степени процент «гипертонии белого халата» достигает 55%, а при АГ 3 степени – только 10% [110]. Поражение органов-мишеней при «гипертонии белого халата» встречается реже, чем при стойкой АГ; проспективные исследования показали, что это верно и для сердечно-сосудистых событий [105,109,112,113]. Можно ли отнести лиц с «гипертонией белого халата» к истинным нормотоникам – вопрос, который все еще остается предметом дебатов. В некоторых исследованиях было установлено, что отдаленный сердечно-сосудистый риск при этом состоянии находится в промежуточном положении между риском, свойственным стойкой АГ и истинной нормотонии [105]. В то же время, в мета-анализах, в которые были внесены поправки на пол, возраст и другие вмешивающиеся факторы, сердечно-сосудистый риск существенно не отличался от такового при истинной нормотонии [109,112,113]. Поскольку пациенты с «гипертонией белого халата» часто получают терапию, то существует вероятность, что снижение клинического АД ведет к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий [112]. Кроме того, по сравнению с истинными нормотониками, у пациентов с «гипертонией белого халата» (1) внеофисные значения АД выше [105,109], (2) чаще обнаруживается бессимптомное поражение органов-мишеней, например, ГЛЖ [114] и (3) у них чаще имеются метаболические факторы риска и отдаленный риск развития диабета и прогрессирования к стойкой АГ [115,116]. Рекомендуется подтверждать диагноз «гипертонии белого халата» не позднее, чем через 3–6 месяцев и тщательно обследовать и наблюдать этих пациентов, включая повторные внеофисные измерения АД (см. раздел 6.1).

### 3.1.3.2 Маскированная гипертония

В популяционных исследованиях распространенность маскированной АГ достигает в среднем 13% (диапазон 10–17%) [109]. К более высоким значениям внеофисного АД, по сравнению с офисным, может привести ряд факторов, таких как молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, физическая активность, гипертония, вызванная физическими нагрузками, тревога, стресс на работе, ожирение, диабет, ХБП и отягощенный по АГ семейный анамнез. Распространенность этого состояния выше, если офисное АД находится в высоком нормальном диапазоне [117]. Маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития диабета и стойкой АГ [114–119]. Мета-анализы проспективных исследований показывают, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ

примерно в два раза выше, чем при истинной нормотонии, уравниваясь с таковой при стойкой АГ [109,112,117]. Это может отчасти объясняться тем, что маскированная АГ зачастую остается не диагностированной и не лечится. У больных диабетом маскированная АГ сопровождается повышением риска нефропатии, особенно при повышении АД преимущественно в ночное время [120,121].

## 3.1.4 Клинические показания к амбулаторному измерению артериального давления

В настоящее время общепризнано, что внеофисное АД – это важное дополнение к стандартному офисному измерению, но последнее остается «золотым стандартом» скрининга, диагностики и лечения АГ. Однако проверенное временем значение офисного АД нужно сопоставлять с его существенными ограничениями. Это привело к тому, что все чаще измерение внеофисного АД считается важным в процессе лечения АГ. Хотя между СМАД и ДМАД есть важные различия, выбор между этими двумя методами, в первую очередь, будет зависеть от их доступности, простоты исполнения, стоимости и, в ряде случаев, предпочтений пациента. Для первоначального обследования больного в условиях первичной медицинской помощи, возможно, лучше подходит ДМАД, а в условиях специализированной помощи – СМАД. Однако если ДМАД дает пограничные или патологические результаты, то их рекомендуется подтверждать с помощью СМАД [122], которое сейчас считается референсным методом внеофисного измерения АД с дополнительным преимуществом – оценкой АД в ночное время. Кроме того, большинство больных, если не все, должны быть хорошо знакомы с самостоятельным измерениям АД. Это необходимо для оптимизации динамического наблюдения, для которого ДМАД подходит лучше, чем СМАД. Однако иногда самостоятельное ДМАД невыполнимо из-за когнитивных нарушений или физических ограничений, либо оно может быть противопоказано в связи с наличием у больного тревоги или навязчивостей; в таких случаях предпочтительно СМАД. Состояния, которые считаются клиническими показаниями к внеофисному измерению АД в целях диагностики, перечислены в таблице 7.

## 3.1.5 Артериальное давление во время физической нагрузки и лабораторного стресса

При динамической и статической физической нагрузке АД повышается, причем систолическое – сильнее, чем диастолическое [123]. В пробах с физической нагрузкой обычно используют динамический вид нагрузок - либо на велоэргометре, либо на беговой дорожке (тредмиле). Примечательно, что неинвазивными методами можно надежно измерить только САД. В настоящее время согласия по вопросу о нормальной реакции АД на динамическую физическую нагрузку нет. В ряде исследований за «гипертонию физической нагрузки» принимали значения САД выше >210 мм рт. ст. у мужчин и выше >190 мм рт. ст. у женщин, однако использовались также и другие определения избыточного ответа АД на физическую нагрузку [124,125]. Повышение САД в ходе фиксированной субмаксимальной нагрузки коррелирует с

**Таблица 7. Клинические показания к внеофисному измерению артериального давления в диагностических целях**

| |
|---|
| **Клинические показания к ДМАД или СМАД** |
| • Подозрение на «гипертонию белого халата» |
| – АГ 1 степени в офисе |
| – Высокое офисное АД у лиц без бессимптомного поражения органов-мишеней и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском |
| • Подозрение на маскированную АГ |
| – Высокое нормальное АД в офисе |
| – Нормальное офисное АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском |
| • Выявление «эффекта белого халата» у больных АГ |
| • Значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача |
| • Вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна |
| • Повышение офисного АД или подозрение на преэклампсию у беременных |
| • Выявление истинной и ложной резистентной АГ |
| **Специфические показания к СМАД** |
| • Выраженные расхождения между офисным и домашним АД |
| • Оценка «диппинга» |
| • Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у больных с апноэ сна, ХБП или диабетом |
| • Оценка вариабельности АД |

*СМАД – суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ДМАД – домашнее мониторирование артериального давления.*

уровнем АД до нагрузки, возрастом, артериальной жесткостью и абдоминальным ожирением. У женщин оно выражено несколько сильнее, чем у мужчин, а у тренированных лиц – меньше, чем у не тренированных [123–127]. Большинство исследований (но не все) показали, что избыточное повышение АД во время физической нагрузки является предиктором развития АГ у нормотоников, независимо от значения АД в покое [123,124,128]. Однако проводить пробы с физической нагрузкой для прогнозирования будущего развития АГ не рекомендуется в связи с рядом ограничений, таких как отсутствие стандартизации методики и определений. Существуют разногласия и в отношении связи повышения АД при нагрузке с поражением органов-мишеней, таким как ГЛЖ, после поправки на АД в покое и другие кофакторы, причем как у нормотоников, так и у гипертоников [123,124]. Нет единообразия и в результатах изучения прогностической значимости АД при физической нагрузке [125]. Это может быть обусловлено тем, что во время динамической нагрузки два гемодинамических компонента АД изменяются в противоположных направлениях: системное сосудистое сопротивление уменьшается, а сердечный выброс возрастает. Вероятно, что решающим прогностическим фактором является невыраженное снижение системного сосудистого сопротивления во время нагрузки, отражающее структурные и патофизиологические изменения артерий и артериол [123,129]. Приведет ли нарушение дилатации артерий к избыточному повышению АД или нет, может зависеть от «сердечного возраста», как минимум, отчасти. У нормотоников и пациентов с мягкой АГ, характеризующихся адекватным повышением сердечного выброса, избыточная реакция АД служит предиктором худших отдаленных исходов [125,130]. Если АД в покое нормальное, то гипертония, вызванная физическими нагрузками, может рассматриваться как показание к СМАД, так как она ассоциирована с наличием маскированной АГ [131]. С другой стороны, если АГ сопутствует нарушение сердечной функции и недостаточное увеличение сердечного выброса при физической нагрузке, то прогностическое значение АД во время физической нагрузки может пропадать [129]. Наконец, более высокое АД при физической нагрузке может сопровождаться даже лучшим прогнозом, например, как это имеет место у лиц в возрасте 75 лет [132], у пациентов с подозрением на заболевания сердца [133] или с сердечной недостаточностью [134], у которых более высокое АД при нагрузке говорит об относительно сохранной систолической функции сердца [125]. В заключение следует отметить, что совокупность имеющихся данных ставит под вопрос клиническую целесообразность измерения АД в пробах с физической нагрузкой в диагностических и прогностических целях у больных АГ. Однако пробы с физической нагрузкой могут быть полезными в качестве общих прогностических индикаторов, при этом переносимость физической нагрузки и данные электрокардиографии (ЭКГ), а также аномальная реакция АД могут продиктовать необходимость проведения СМАД.

Для создания ситуации психического стресса в эксперименте и изучения реакции на него АД использовался ряд задач – математических, технических или логических [123]. Однако эти лабораторные стресс-тесты в целом не отражают стрессы повседневной жизни, они не проходили надлежащей стандартизации, недостаточно воспроизводимы, а корреляции реакции АД с различными стрессорами носят ограниченный характер. Кроме того, результаты изучения независимой связи между реакцией АД на психические стрессоры и будущим развитием АГ противоречивы. Если такая связь и обнаруживалось, то процент вариации, который она объясняла в дополнение к другим факторам, обычно был небольшим [123,135]. В недавно опубликованном мета-анализе было высказано предположение, что более выраженная реакция на острый психический стресс неблагоприятно влияет на будущий сердечно-сосудистый риск – комбинацию из повышенного АД, гипертонии, массы левого желудочка (МЛЖ), субклинического атеросклероза и клинических сердечно-сосудистых событий [136]. Все эти результаты, вместе взятые, говорят о том, что измерение АД в ходе экспериментального психического стресса в настоящее время клинически нецелесообразно.

## 3.1.6 Центральное артериальное давление

Измерение центрального АД у больных АГ вызывает все больший интерес в связи с тем, что оно может иметь иное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и по-другому реагирует на антигипертензивные препараты, чем АД, измеренное на руке. Форма волны артериального давления складывается из давления приходящей волны, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [137]. Ее следует анализировать на центральном уровне, т.е., в восходящей аорте, так как она отражает истинную нагрузку, приходящуюся на сердце, головной мозг, почки и крупные артерии. Феномен отраженной волны можно количественно оценить с помощью индекса усиления, который рассчитывается как разница между первым и вторым систолическими пиками, выраженная в процентах к пульсовому давлению, лучше с поправкой на частоту сердечных сокращений. Из-за различного наложения приходящей и отраженной волн давления в артериальном русле систолическое и пульсовое давление в аорте может отличаться от измеренного стандартным способом давления в плечевой артерии. В последние годы было разработано несколько методов измерения центрального систолического или пульсового давления по волне давления в плечевой артерии, включая метод аппланационной тонометрии и трансферной функции. Эти методы были критически проанализированы в согласительном экспертном документе [138].

Эпидемиологические исследования начала 2000-х гг. показали, что индекс центрального усиления и пульсовое давление, непосредственно измеренные путем тонометрии на сонной артерии, являются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с ТСБП [139]. Недавно опубликованный мета-анализ подтвердил эти результаты для нескольких популяций больных [140]. Однако в большинстве исследований добавленная прогностическая ценность центрального АД, по сравнению с АД в плечевой артерии, оказалась либо пограничной, либо статистически незначимой [140].

Таким образом, в текущих рекомендациях, как и в предыдущих [2,141], считается, что, хотя измерение центрального АД и индекса усиления представляет большой интерес для развития механистических методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, прежде чем рекомендовать их рутинное клиническое применение, требуется дополнительное изучение. Единственным исключением может быть изолированная систолическая АГ у молодых: у некоторых из таких пациентов повышение САД на уровне плечевой артерии может

быть обусловлено большим усилением волны центрального давления, в то время как само центральное АД нормальное [142].

## 3.2 Медицинский анамнез

При сборе медицинского анамнеза следует установить время постановки первого диагноза АГ, значения АД в прошлом и в настоящее время и оценить предыдущую антигипертензивную терапию. Особое внимание следует уделять указаниям на вторичные причины АГ. Женщин следует опросить о наличии гипертонии во время беременности. АГ сопровождается повышенным риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт, периферическое поражение артерий, сердечно-сосудистая смерть), даже при наличии сопутствующих заболеваний. Вот почему у всех больных нужно тщательно собирать анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, оценивать общий сердечно-сосудистый риск, включая такие сопутствующие заболевания как диабет, клинически манифестную сердечную недостаточность или указания на нее в анамнезе, ИБС, периферическое

**Таблица 8. Сбор индивидуального и семейного медицинского анамнеза**

| |
|---|
| **1. Длительность и прежние значения повышенного АД, включая домашние** |
| **2. Вторичная гипертония** |
| а) семейный анамнез ХБП (поликистоз почек) |
| б) наличие в анамнезе болезней почек, инфекций мочевых путей, гематурии, злоупотребления обезболивающими (паренхиматозные заболевания почек) |
| в) прием лекарств, таких как пероральные контрацептивы, солодка, карбеноксолоны, сосудосуживающие капли в нос, кокаин, амфетамины, глюко- и минералокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, циклоспорин |
| г) повторные эпизоды потливость, головной боли, тревоги, сердцебиения (феохромоцитома) |
| д) периодическая мышечная слабость и судороги (гиперальдостеронизм) |
| е) симптомы, позволяющие предполагать заболевания щитовидной железы |
| **3. Факторы риска** |
| а) семейный и личный анамнез АГ и сердечно-сосудистых заболеваний |
| б) семейный и личный анамнез дислипидемии |
| в) семейный и личный анамнез сахарного диабета (препараты, показатели гликемии, полиурия) |
| г) курение |
| д) особенности питания |
| е) динамика массы тела, ожирение |
| ж) уровень физической активности |
| з) храп, апноэ во сне (сбор информации также от партнера) |
| и) низкая масса тела при рождении |
| **4. Анамнез и симптомы поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых заболеваний** |
| а) головной мозг и зрение: головная боль, головокружение, нарушение зрения, ТИА, чувствительные или двигательные нарушения, инсульт, реваскуляризация сонной артерии |
| б) сердце: боль в груди, одышка, отек лодыжек, инфаркт миокарда, реваскуляризация, обмороки, сердцебиения в анамнезе, аритмии, особенно фибрилляция предсердий |
| в) почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия |
| г) периферические артерии: холодные конечности, перемежающаяся хромота, расстояние безболевой ходьбы, периферическая реваскуляризация |
| д) храп, хронические заболевания легких, апноэ сна |
| е) когнитивная дисфункция |
| **5. Лечение АГ** |
| а) текущая антигипертензивная терапия |
| б) предшествующая антигипертензивная терапия |
| в) данные о приверженности или недостаточной приверженности к лечению |
| г) эффективность и побочные эффекты препаратов. |

*АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ТИА – транзиторная ишемическая атака.*

поражение артерий, клапанные пороки сердца, сердцебиения, синкопальные состояния, неврологические нарушения, особенно инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА). При сборе анамнеза ХБП нужно установить характер и длительность заболевания почек. Необходимо установить факт злоупотребления никотином и признаки дислипидемии. Семейный анамнез ранней АГ и/или ранних сердечно-сосудистых заболеваний – важный первый признак семейной (генетической) предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, который может говорить о целесообразности выполнения генетических анализов по клиническим показаниям. Подробности сбора семейного и медицинского анамнеза представлены в таблице 8.

## 3.3 Физикальное обследование

Цель физикального обследования – поставить или подтвердить диагноз АГ, измерить АД в настоящее время, провести скрининг на вторичные причины АГ и уточнить общий сердечно-сосудистый риск. АД следует измерять в соответствии с указаниями раздела 3.1.1, и повторить измерение для подтверждения диагноза АГ. Хотя бы однократно АД нужно измерить на обеих руках. Разница результатов измерения САД на двух руках >20 мм рт.ст. и/или ДАД >10 мм рт. ст. (если она подтвердится) должна быть основанием для дальнейшего поиска сосудистых аномалий. Всем больным следует выполнить аускультацию сонных артерий, сердца и почечных артерий. При наличии шумов необходимо дополнительное обследование (ультразвуковое исследование сонных артерий, эхокардиография, ультразвуковое исследование почечных сосудов, в зависимости от локализации шума). В положении стоя следует измерить окружность талии, массу тела и рост и рассчитать ИМТ. Пальпация пульса и аускультация сердца может выявить аритмии. У всех больных следует измерить частоту сердечных сокращений в покое. Наличие тахикардии указывает на повышенный риск заболевания сердца. Неритмичный пульс должен вызвать подозрение на фибрилляцию предсердий, включая бессимптомную фибрилляцию предсердий. Детали физикального обследования обобщены в таблице 9.

## 3.4 Краткий обзор рекомендаций по измерению артериального давления, сбору анамнеза и физикальному обследованию

## 3.5 Лабораторное и инструментальное обследование

Лабораторное и инструментальное обследование направлено на получение данных о наличии дополнительных факторов риска, вторичной АГ и поражения органов-мишеней. Иссле-

**Таблица 9. Физикальное обследование на предмет вторичной АГ, поражения органов-мишеней и ожирения**

| |
|---|
| **Симптомы, позволяющие предполагать вторичную АГ** |
| • Признаки синдрома Кушинга |
| • Кожные проявления нейрофиброматоза (феохромоцитома) |
| • Увеличение почек при пальпации (поликистоз) |
| • Наличие шумов в проекции почечных артерий (реноваскулярная гипертония) |
| • Шумы в сердце и в грудной клетке (коарктация и другие заболевания аорты, поражение артерий верхних конечностей) |
| • Ослабление и замедление пульсации на бедренной артерии, снижения АД в бедренной артерии, в сравнении с АД, одновременно измеренным на плечевой артерии (коарктация и другие заболевания аорты, поражение артерий нижних конечностей) |
| • Разница АД на правой и левой руке (коарктация аорты, стеноз подключичной артерии) |
| **Признаки поражения органов-мишеней** |
| • Головной мозг: двигательные или чувствительные нарушения |
| • Сетчатка: изменения на глазном дне |
| • Сердце: частота сердечных сокращений, наличие III или IV тона, шумы, нарушения ритма, локализация верхушечного толчка, хрипы в легких, периферические отеки |
| • Периферические артерии: отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, холодные конечности, ишемические язвы на коже |
| • Сонные артерии: систолический шум |
| **Признаки ожирения** |
| • Масса тела и рост |
| • Расчет ИМТ: масса тела /рост2 (кг/м$^2$) |
| • Окружность талии, измеренная в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошной кости |

*АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.*

**Лечение гипертонии, анамнез и физикальное обследование**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Для подтверждения диагноза, выявления причин вторичной гипертонии, сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней и других сердечно-сосудистых заболеваний у всех больных АГ рекомендуется собрать всесторонний медицинский анамнез и провести физикальное обследование | I | C | - |
| Для оценки семейной предрасположенности к АГ и сердечно-сосудистым заболеваниям рекомендуется собрать семейный анамнез | I | B | 143, 144 |
| Для скрининга и диагностики АГ рекомендуется офисное измерение АД | I | B | 3 |
| Диагноз АГ рекомендуется ставить по результатам не менее чем двукратного измерения АД (за один визит) в ходе не менее чем двух визитов | I | C | - |
| У всех больным АГ рекомендуется пальпировать пульс в покое для измерения частоты сердечных сокращений и выявления аритмий, особенно фибрилляции предсердий | I | B | 62, 63 |
| Внеофисное измерение АД целесообразно выполнять для подтверждения диагноза АГ, установления типа АГ, выявления эпизодов гипотонии и максимально точного прогнозирования сердечно-сосудистого риска | IIa | B | 89, 90, 103, 105, 109, 113, 117 |
| Для внеофисного измерения АД можно использовать СМАД или ДМАД, в зависимости от показания, доступности, простоты, стоимости и, при необходимости, предпочтений пациента | | | |

*СМАД – суточное амбулаторное мониторирование АД;*
*АД – артериальное давление, ДМАД – домашнее мониторирование АД*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

дования должны проводиться в порядке от самых простых к самым сложным. Подробности лабораторных исследований представлены в таблице 10.

## 3.6 Генетические исследования

У больных АГ часто имеется отягощенный по гипертонии семейный анамнез [143,144]. Наследуемость АГ в большинстве исследований колебалась от 35% до 50% [145]. Подтверждено и наследование особенностей амбулаторного АД [146]. Описано несколько редких моногенных форм АГ, например, гиперальдостеронизм, отвечающий на терапию глюкокортикоидами, синдром Лиддла и другие, при которых патогенез гипертонии полностью связан с мутацией одного гена и определяет выбор наилучшего метода лечения [147]. Эссенциальная АГ – крайне неоднородное состояние с многофакторной этиологией. Несколько исследований по изучению всего генома и их мета-анализы указывают на существование, в общей сложности, 29 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с систолическим и/диастолическим АД [148]. Эти данные, возможно, внесут полезный вклад в расчет баллов сердечно-сосудистого риска.

## 3.7 Выявление бессимптомного поражения органов-мишеней

В связи с важностью бессимптомного поражения органов мишеней как промежуточного этапа сердечно-сосудистого континуума и детерминанты общего сердечно-сосудистого риска, необходимо тщательно выявлять признаки поражения органов, используя, по показаниям, соответствующие методики (таблица 10). Следует отметить, что в настоящее время накоплено очень много доказательств важнейшей роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным АД и без него. Серьезным аргументом за целесообразность выявления поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике является тот факт, что любой из четырех маркеров органного поражения (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны [СПВ], ГЛЖ и бляшки в сонных артериях) являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [51–53], хотя желательно иметь больше данных крупных исследований на разных группах больных. Целесообразно также отметить, что риск возрастает с увеличением числа пораженных органов [51].

### 3.7.1 Сердце

#### 3.7.1.1 Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях должна быть частью рутинного обследования всех больных АГ. Ее чувствительность в плане выявления ГЛЖ невелика. Тем не менее, в обсервационных и клинических исследованиях было показано, что ГЛЖ, установленная по индексу Соколова-Лайона (SV1 + RV5 >3.5 мВ), модифицированному индексу Соколова-

**Таблица 10. Лабораторные и инструментальные методы обследования**

| |
|---|
| **Рутинные тесты** |
| • Гемоглобин и/или гематокрит |
| • Глюкозы плазмы натощак |
| • Общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности в сыворотке |
| • Триглицериды сыворотки натощак |
| • Калий и натрий сыворотки |
| • Мочевая кислота сыворотки |
| • Креатинин сыворотки (с расчетом СКФ) |
| • Анализ мочи с микроскопией осадка, белок в моче по тест-полоске, анализ на микроальбуминурию |
| • ЭКГ в 12 отведениях |
| **Дополнительные методы обследования, с учетом анамнеза, данных физикального обследования и результатов рутинных лабораторных анализов** |
| • Гликированный гемоглобин (HbA1c), если глюкоза плазмы натощак > 5.6 ммоль/л (102 мг/дл) или если ранее был поставлен диагноз диабета |
| • Количественная оценка протеинурии (при положительном результате на белок по тест-полоске); калий и натрий в моче и их соотношение |
| • Домашнее и суточное амбулаторное мониторирование АД |
| • Эхокардиография |
| • Холтеровское ЭКГ-мониторирование (в случае аритмий) |
| • Ультразвуковое исследование сонных артерий |
| • Ультразвуковое исследование периферических артерий/брюшной полости |
| • Измерение скорости пульсовой волны |
| • Лодыжечно-плечевой индекс |
| • Фундоскопия |
| **Расширенное обследование (обычно проводится соответствующими специалистами)** |
| • Углубленный поиск признаков поражения головного мозга, сердца, почек и сосудов, обязателен при резистентной и осложненной АГ |
| • Поиск причин вторичной АГ, если на то указывают данные анамнеза, физикального обследования или рутинные и дополнительные методы исследования |

*АД – артериальное давление, ЭКГ – электрокардиограмма, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.*

Лайона (самый большой зубец S + самый большой зубец R >3.5 мВ), RaVL >1.1 мВ или индексу Корнелла (произведение амплитуды и длительности комплекса QRS >244 мВ х мсек), является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [149]. В соответствии с этим, регистрация ЭКГ имеет значение, как минимум, у пациентов старше 55 лет [150,151]. Кроме того, с помощью ЭКГ можно выявить пациентов с признаками перегрузки левого желудочка, что означает более выраженный риск [149,150,152], с ишемией, нарушениями проводимости, дилатацией левого предсердия и аритмиями, включая фибрилляцию предсердий. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру показано при подозрении на аритмии и возможные эпизоды ишемии миокарда. Фибрилляция предсердий – очень частая и широко распространенная причина сердечно-сосудистых осложнений [153,154], особенно инсульта, у больных АГ [153]. Раннее выявление фибрилляции предсердий могло бы способствовать профилактике инсультов за счет назначения, по показаниям, соответствующей антикоагулянтной терапии.

### 3.7.1.2 Эхокардиография

Хотя эхокардиография и не лишена определенных технических ограничений, она более чувствительна, чем ЭКГ, в диагностике ГЛЖ и помогает уточнить сердечно-сосудистый и почечный риск [155–157]. Следовательно, эхокардиография позволяет точнее стратифицировать общий риск и выбрать схему лечения [158]. Адекватное исследование левого желудочка у больных АГ включает измерение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, конечного диастолического размера левого желудочка. Определение индекса массы левого желудочка (МЛЖ) с поправкой на размеры тела позволяет выявить ГЛЖ, а расчет относительной толщины стенки или соотношения толщины стенки к радиусу (2 х толщина задней стенки/конечный диастолический размер) характеризует геометрию желудочка (концентрическая или эксцентрическая гипертрофия). В настоящее время МЛЖ рассчитывают по формуле Американского эхокардиографического общества [159]. Хотя связь

между МЛЖ и сердечно-сосудистым риском непрерывна, общепринятыми критериями диагностики явной ГЛЖ являются значения индекса массы более 95 г/м2 у женщин и 115 г/м$^2$ (ППТ) у мужчин [159]. У лиц с ожирением и избыточной массой тела, для соотношения МЛЖ с размерами тела и во избежание гиподиагностики ГЛЖ [159], при расчете МЛЖ используется поправка на рост, возведенный в степень 1.7 или 2.7 [160,161]. Недавно было показано, что оптимальным является аллометрический коэффициент поправки на рост в степени 1.7 (г/м1.7) и что у мужчин и женщин следует использовать разные отрезные точки [160]. Соотнесение МЛЖ с ростом в степени 2.7 может вести к гипердиагностике ГЛЖ у лиц маленького роста и к гиподиагностике – у высоких людей [160]. Повышенную частоту сердечно-сосудистых заболеваний можно прогнозировать при концентрической гипертрофии левого желудочка (отношение толщины стенки к радиусу левого желудочка ≥0,42 при наличии увеличенной МЛЖ), при эксцентрической гипертрофии (увеличение массы миокарда при отношении толщины стенки к радиусу <0,42) и концентрическом ремоделировании (отношение толщины стенки к радиусу ≥0,42 при нормальной МЛЖ). Однако самым сильным предиктором повышенного риска является концентрическая ГЛЖ [162–164].

АГ сопровождается нарушением процессов расслабления и наполнения левого желудочка, что обычно обозначают как «диастолическая дисфункция». Вызванная АГ диастолическая дисфункция ассоциирована с концентрической гипертрофией и сама по себе может индуцировать появление симптомов и признаков сердечной недостаточности, даже при все еще нормальной фракции выброса (ФВ) (сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса) [165]. Характеристики трансмитрального кровотока, определенного с помощью допплерографии, помогают количественно оценить нарушение наполнения и предсказать последующее развитие сердечной недостаточности и общую смертность [166,167], однако этого недостаточно для полной стратификации клинического состояния и прогноза АГ [166,167]. Согласно последним рекомендациям по эхокардиографии [168], ее следует сочетать с пульсовой тканевой допплерографией митрального отверстия. Для гипертонического поражения сердца типично снижение ранней скорости диастолического наполнения (e'), определенной методом тканевой допплерографии. Зачастую септальная e' снижена в большей степени, чем латеральная e'. Диагностика и определение выраженности диастолической дисфункции основаны на показателе e' (среднее из показателей в септальной и латеральной части митрального отверстия) и дополнительных измерениях, включая отношение трансмитрального E к e'(соотношение E/e') и размер левого предсердия [168]. В одном из крупных эпидемиологических исследований это отношение было важным предиктором [169]. Показатели скорости e' и отношения E/e' в высшей степени зависят от возраста и несколько в меньшей степени – от пола [170]. По отношению E/e' можно выявить увеличение давления заполнения левого желудочка. Прогностическое значение скорости e' у больных АГ общепризнано [171], а значение отношения E/e' выше >13 [168] ассоциировано у больных АГ с повышением сердечного риска, независимо от МЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ [171]. Выявление дилатации левого предсердия может предоставить дополнительную информацию и является необходимой предпосылкой для диагностики диастолической дисфункции. Размер левого предсердия лучше всего оценивать по его индексированному объему, или иОЛП [159]. Показано, что иОЛП >34 мл/м$^2$ является независимым предиктором смерти, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта [172].

Диапазоны нормальных значений и критерии диагностики гипертонического поражения сердца по эхокардиографическим показателям представлены в таблице 11. Чаще всего для оценки ГЛЖ при АГ используется расчет частного от деления МЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ), что практически позволяет устранить влияние размеров тела и ожирения на МЛЖ. Несмотря на то, что эти показатели в основном были получены в контрольных популяциях при очевидной возможности систематической ошибки, эти параметры рекомендованы Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии и применяются в большинстве учреждений, где проводится эхокардиография. Вскоре появятся данные, полученные на больших общих популяциях и в различных этнических группах.

**Таблица 11. Отрезные значения параметров, используемых для оценки ремоделирования левого желудочка и диастолической функции у больных АГ. По Lang et al. [159] и Nagueh et al. [168]**

| Показатель | Отклонение от нормы |
|---|---|
| Индекс массы левого желудочка (г/м$^2$) | >95 (женщины)<br>> 115 (мужчины |
| Относительная толщина стенки | >0.42 |
| Диастолическая функция: | |
| Септальная скорость e' (см/сек) | <8 |
| Латеральная скорость e' (см/сек) | <10 |
| Объемный индекс левого предсердия (мл/м$^2$) | ≥34 |
| Давление наполнения левого желудочка: | |
| Среднее отношение E/e' | ≥13 |

Для оценки субклинической систолической дисфункции методом мозаичной эхокардиографии можно количественно оценить функцию продольного сокращения (продольное напряжение), что помогает выявить субклиническую систолическую дисфункцию у впервые выявленных больных АГ без ГЛЖ [173,174]. Однако оценка систолической функции левого желудочка при гипертонической кардиопатии не дает дополнительной прогностической информации, по сравнению с расчетом индекса МЛЖ, по крайней мере, при нормальной фракции выброса.

В клинической практике эхокардиографию целесообразно проводить больным АГ в разных клинических ситуациях и с различными целями. У больных АГ со средним общим сердечно-сосудистым риском она помогает точнее оценить риск благодаря обнаружению ГЛЖ, которая не выявляется на ЭКГ. У больных АГ с ЭКГ признаками ГЛЖ она дает более точную количественную оценку гипертрофии и определяет ее геометрический тип и риск. У больных АГ с кардиальными симптомами она помогает выявить основное заболевание. Очевидно, что эхокардиография, включая оценку восходящего отдела аорты и сосудистый скрининг, может иметь существенное диагностическое значение у большинства больных АГ. В иде-

але ее нужно рекомендовать для начального обследования всех больных АГ. Однако более широкое или более узкое применение данного метода будет зависеть от его доступности и стоимости.

### 3.7.1.3 Магнитнорезонансная томография сердца

Магнитнорезонансная томография (МРТ) сердца может рассматриваться как метод оценки размера и массы левого желудочка в тех случаях, когда эхокардиография технически невыполнима, а также если визуализация с отсроченным усилением даст информацию, имеющую значение для выбора лечения [175,176].

### 3.7.1.4 Ишемия миокарда

Для диагностики ишемии миокарда у больных АГ с ГЛЖ в резерве есть специальные процедуры [177]. Эта диагностика особенно трудна, так как АГ уменьшает специфичность стресс-эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии [178]. Если результаты пробы с физической нагрузкой демонстрируют нормальную переносимость аэробной нагрузки без существенных изменений ЭКГ, то это имеет достаточную отрицательную прогностическую ценность у больных без выраженных симптомов, характерных для ИБС с окклюзией. Если результаты ЭКГ с физической нагрузкой положительны или не могут быть интерпретированы (неоднозначны), то для надежной диагностики ишемии миокарда требуется методика, позволяющая визуализировать появление ишемии, например, стресс-МРТ сердца, перфузионная сцинтиграфия или стресс-эхокардиография [178–180]. Индуцированные стрессом нарушения подвижности стенок желудочка высокоспецифичны для стеноза эпикардиальных артерий, подтвержденного ангиографически. В то же время, нарушение перфузии миокарда часто обнаруживается на ангиограммах нормальных коронарных артерий при сопутствующих ГЛЖ и/или нарушении коронарной микроциркуляции [177]. Недавно было высказано предположение, что с помощью двойной эхокардиографической визуализации локальной подвижности стенок и трансторакальной допплерометрии коронарного резерва левой передней нисходящей артерии можно дифференцировать обструктивную ИБС (сниженный коронарный резерв плюс индуцируемые нарушения подвижности стенки) от изолированного нарушения коронарной микроциркуляции (сниженный коронарный резерв без нарушения подвижности стенок желудочка) [180]. Показано, что резерв коронарного кровотока <1.91 при АГ имеет независимое прогностическое значение [181,182].

## 3.7.2 Кровеносные сосуды

### 3.7.2.1 Сонные артерии

Ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медия (КИМ) и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как инсульт, так и инфаркт миокарда, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [51,183–186]. Это верно как для значения толщины КИМ на уровне бифуркации сонной артерии (что отражает главным образом атеросклероз), так и для значения КИМ на уровне общей сонной артерии (что отражает в основном сосудистую гипертрофию). Связь между КИМ сонных артерий и сердечно-сосудистыми событиями носит непрерывный характер, поэтому выбор порогового значения для более высокого сердечно-сосудистого риска является несколько произвольным. Хотя в рекомендациях 2007 г. [2] КИМ сонной артерии >0.9 мм считался консервативным показателем существующих аномалий, в исследовании сердечно-сосудистого здоровья (Cardiovascular Health Study) у пациентов старческого возраста пороговое значение этого показателя, указывающее на высокий сердечно-сосудистый риск, было выше, как и у больных среднего возраста в Европейском исследовании лацидипина при атеросклерозе (ELSA) (1.06 и 1.16 мм, соответственно) [184,186]. О наличии бляшки говорит КИМ >1.5 мм или локальное увеличение толщины на 0.5 мм или на 50%, по сравнению со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии [187]. Хотя бляшка является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [51,183–185,188], в территориальном исследовании риска атеросклероза (ARIC) наличие бляшки и увеличение КИМ сонной артерии мало что добавляли друг к другу в плане прогнозирования сердечно-сосудистых событий и реклассификации больных в другую категорию риска [185]. В недавно выполненном систематическом обзоре был сделан вывод, что скрининговое исследование сонных артерий может иметь дополнительное прогностическое значение в основном у лиц с промежуточным сердечно-сосудистым риском, не имеющих симптомов [189].

### 3.7.2.2 Скорость пульсовой волны

Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами ИСАГ и возрастания пульсового давления при старении [190]. Скорость каротидно-феморальной пульсовой волны (СПВ) – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [138]. Хотя связь между аортальной жесткостью и клиническими событиями носит непрерывный характер, в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. пороговое значение >12 м/сек было предложено в качестве консервативного показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ среднего возраста [2]. В недавно вышедшем согласительном заявлении это пороговое значение было скорректировано до 10 м/сек [191], с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий и принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое проходит волна давления (т.е., 0.8 х 12 м/сек или 10 м/сек). Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [192,193]. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ, в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фрэмингэмский балл риска [51,52,194,195]. Кроме того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска [51,195,196].

### 3.7.2.3 Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) может измеряться либо автоматически, с помощью приборов, либо с помощью допплерометра с непрерывной волной и сфигмоманометра для измерения АД. Низкий ЛПИ (<0.9) указывает на поражение периферических артерий и на выраженный атеросклероз в целом [197], является предиктором сердечно-сосудистых событий [198] и ассоциирован примерно с двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий, по сравнению с общими показателями в каждой фрэмингэмской категории риска [198]. Кроме того, в проспективных исследованиях установлено, что даже бессимптомное ППА, диагностированное по низкому ЛПИ, у мужчин сопровождается 20% частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет [198,199]. Однако ЛПИ более целесообразно определять для диагностики ППА у лиц с высокой вероятностью ППА.

### 3.7.2.4 Другие методы

Хотя измерения КИМ сонной артерии, аортальной жесткости или ЛПИ целесообразны для выделения больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском, некоторые другие методы, которые используются в научных исследованиях для обнаружения сосудистого поражения органов-мишеней, нельзя рекомендовать для клинического применения. В мелких артериях подкожной клетчатки, полученной при биопсии ягодичной области, можно выявить увеличение соотношения «стенка-просвет». Эти измерения могут продемонстрировать ранние изменения при диабете и АГ и обладают предикторной значимостью в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [199–202], однако инвазивный характер данного метода делает его неподходящим для общего употребления. В проспективных исследованиях также было доказано, что увеличение содержания кальция в коронарных сосудах является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и высоко надежным способом классификации взрослых лиц, не имеющих симптомов, на группы среднего или высокого сердечно-сосудистого риска [203,204]. Однако ограниченная доступность и высокая стоимость необходимых для этого процедур представляют серьезную проблему. Эндотелиальная дисфункция также помогает прогнозировать исходы у больных с рядом сердечно-сосудистых заболеваний [205], хотя данных по АГ пока довольно мало [206]. Кроме того, методики изучения эндотелиальной реактивности с разными стимулами очень трудоемки, требуют больших временных затрат и часто инвазивны.

## 3.7.3 Почки

Диагноз обусловленного АГ поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [207]. Сразу же при выявлении ХБП ее классифицируют в зависимости от рСКФ, которую рассчитывают по сокращенной формуле из исследования по модификацит питания при заболеваниях почек (MDRD) [208], по формуле Кокрофта-Голта или, с совсем недавнего времени, по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI) [209], для чего нужно знать возраст, пол, расу и уровень креатинина сыворотки. При рСКФ менее 60 мл/миг/1.73 м$^2$ выделяют три стадии ХБП: 3 стадию (СКФ 30–60 мл/мин/1.73 м2) и 4 и 5 стадии (СКФ менее 30 и 15 мл/мин/1.73 м2, соответственно) [210]. Эти формулы помогают выявить легкую степень нарушения функции почек, когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [211]. Ухудшение функции почек и возрастание сердечно-сосудистого риска подтверждается данными о повышении сывороточных уровней цистатина С [212]. Иногда небольшое (до 20%) повышение уровня креатинина в сыворотке может отмечаться после назначения или повышения дозы антигипертензивных препаратов, особенно ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), однако его не следует расценивать как симптом прогрессирующего ухудшения функции почек. У нелеченых больных АГ часто отмечается гиперурикемия (особенно при преэклампсии), которая, как показано, коррелирует со снижением почечного кровотока и нефросклерозом [213].

В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение рСКФ указывают на ухудшение функции почек, повышения мочевой экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Показано, что микроальбуминурия служит предиктором развития явной диабетической нефропатии у больных диабетом 1 и 2 типов [214], в то время как наличие явной протеинурии в целом указывает на уже сформировавшееся поражение паренхимы почек [215]. Было показано, что у больных АГ с диабетом и без него микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения [216], является предиктором сердечно-сосудистых событий [217–225]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи >3.9 мг/г у мужчин и >7.5 мг/г у женщин, с другой [224,226]. Как в общей популяции, так и у больных диабетом одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение рСКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [227,228]. Пороговое значение микроальбуминурии выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [228].

В заключение следует отметить, что обнаружение нарушенной функции почек у больного АГ, выражающееся в виде любого из упомянутых выше нарушений, представляет собой очень мощный и часто встречающийся предиктор будущей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [218,229– 233]. По этой причине рассчитывать СКФ и определять микроальбуминурию рекомендуется у всех больных АГ.

## 3.7.4 Исследование глазного дна

Традиционная классификация гипертонической ретинопатии по данным осмотра глазного дна базируется на пионерской работе Keith, Wagener и Barker, опубликованной в 1939 г., а ее прогностическое значение у больных АГ было подтверждено документально [234]. Ретинопатия III степени (кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы, твердые экссудаты, мягкие, или «ватные», экссудаты) и IV степени (симптомы III степени и отек соска зрительного нерва и/или макулярный отек) указывает на тяжелую гипертониче-

скую ретинопатию, которая является сильным предиктором смертности [234,235]. Изменения I степени (фокальное или распространенное сужение артериол) и II степени (симптом артериовенозного перекреста) говорят о ранней стадии гипертонической ретинопатии; ее прогностическое значение для сердечно-сосудистой смертности в целом меньше, и данные на этот счет противоречивы [236,237]. Большинство исследований опиралось на фотографии глазного дна, которые оценивали офтальмологи, что является более чувствительным методом диагностики, чем прямая офтальмоскопия, которую выполняет врач общей практики [238]. Высказывалась критика в отношении воспроизводимости диагнозов ретинопатии I и II степени: даже если заключения давали опытные специалисты, отмечался высокий процент расхождения диагнозов как между разными исследователями, так и диагнозов у одного и того же исследователя (в отличие от диагнозов более тяжелых стадий гипертонической ретинопатии) [239,240].

Связь между калибром сосудов сетчатки и будущими инсультами была проанализирована в систематическом обзоре и мета-анализе: расширение венул сетчатки было предиктором инсульта, в то время как калибр артериол сетчатки не был ассоциирован с инсультом [241]. Сужение артериол и венул сетчатки, как и изменения капилляров в других отделах сосудистого русла [242,243], может быть ранним структурным нарушением при АГ, однако его дополнительное значение для выявления больных группы риска по другим видам поражения органов-мишеней еще не установлено [243–244]. Соотношение артериол и венул сетчатки было предиктором инсульта и сердечно-сосудистой заболеваемости, однако его широкому клиническому использованию воспрепятствовало то, что на это отношение могут влиять сопутствующие изменения диаметра венул и методика оценки (необходимость цифровых фото, референс-центра для интерпретации фотографий сетчатки) [245–248]. В настоящее время изучаются новые подходы к оценке соотношения «стенка – просвет» артериол сетчатки, которые помогают непосредственно измерить степень сосудистого ремоделирования на ранних и поздних стадиях АГ [249].

## 3.7.5 Головной мозг

Помимо хорошо известного влияния АГ на развитие клинически манифестного инсульта, она также сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, которое выявляется только при проведении МРТ головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [250,251]. Наиболее типичными проявлениями поражения мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые обнаруживаются почти у всех пожилых больных АГ [250], хотя в разной степени, а также скрытые инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты). Частота таких инфарктов варьирует от 10% до 30% [252]. Недавно были идентифицированы очаги другого типа, которые представляют собой микрокровоизлияния и обнаруживаются примерно у 5% пациентов. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и скрытых мозговых инфарктов сопровождается повышением риска инсульта, когнитивных нарушений и деменции [250,252–254]. МРТ, выполненное больным АГ без явных сердечно-сосудистых заболеваний, показало, что скрытые цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко обнаруживаются в отсутствие при-

**Таблица 12. Прогностическая ценность, доступность, воспроизводимость и соотношение «стоимости – эффективности» некоторых маркеров органного поражения**

| Маркер | Ценность как сердечно-сосудистого предиктора | Доступность | Воспроизводимость | Соотношение «стоимости – эффективности» |
|---|---|---|---|---|
| Электрокардиография | +++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| Эхокардиография плюс допплерография | ++++ | +++ | +++ | +++ |
| Расчетная скорость клу-бочковой фильтрации | +++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| Микроальбуминурия | +++ | ++++ | ++ | ++++ |
| Толщина интимы-медии и бляшки в сонных артериях | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Жесткость артерий (скорость пульсовой волны) | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Лодыжечно-плечевой индекс | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Осмотр глазного дна | +++ | ++++ | ++ | +++ |
| *Дополнительные методы* | | | | |
| Индекс коронарного кальция | ++ | + | +++ | + |
| Эндотелиальная дисфункция | ++ | + | + | + |
| Лакуны/очаги в белом веществе головного мозга | ++ | + | +++ | + |
| Магнитнорезонансная томография сердца | ++ | + | +++ | ++ |

*Баллы даны от + до ++++*

знаков поражения других органов [255]. Недостаточность доступность и высокая стоимость не позволяют широко применять МРТ для обследования пожилых больных АГ. Однако у всех больных АГ с неврологическими нарушениями и, в частности, с ухудшением памяти, следует искать гиперинтенсивные очаги в белом веществе и скрытые мозговые инфаркты [255–257]. Поскольку когнитивные нарушения в пожилом и старческого возрасти, по крайней мере, отчасти, связаны с АГ [258,259], в ходе клинического обследования больного АГ пожилого и старческого возраста следует применять соответствующие тесты для оценки когнитивных функций.

### 3.7.6 Клиническое значение и ограничения

В таблице 12 обобщены данные о прогностической сердечно-сосудистой ценности, доступности, воспроизводимости результатов и соотношения «стоимости – эффективности» методов обследования, направленных на выявление поражения органов-мишеней. В таблице обобщена рекомендованная тактика поиска поражения органов-мишеней.

### 3.7.7 Краткий обзор рекомендаций по выявлению бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек

## 3.8 Выявление вторичной гипертонии

У относительно небольшой доли взрослых больных АГ можно обнаружить конкретную и потенциально обратимую причину повышения АД. Однако из-за большой суммарной распространенности АГ, вторичные ее формы могут иметь место у миллионов людей во всем мире. При адекватной диагностике и лечении больных с вторичными формами АГ можно полностью излечить или, по крайней мере, добиться улучшения контроля АД и снижения сердечно-сосудистого риска. В связи с этим, в качестве разумной меры предосторожности, всем больным нужно проводить простой скрининг на вторичные формы АГ. Этот скрининг включает сбор клинического анамнеза, физикальное обследование и рутинные лабораторные анализы (таблицы 8 – 10). Кроме того, на вторичную форму АГ может указывать резко выраженное повышение АД, внезапное начало или ухудшение течения АГ, плохой ответ АД на медикаментозную терапию и поражение органов-мишеней, не соответствующее длительности АГ. Если по результатам первичного обследования возникнет подозрение на вторичную форму АГ, то могут понадобиться специфические диагностические процедуры, указанные в таблице 13. Диагностику вторичных форм АГ, особенно при подозрении на эндокринную АГ, предпочтительно осуществлять в специализированных центрах.

**Выявление бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| **Сердце** | | | |
| ЭКГ рекомендуется всем больным АГ для выявления ГЛЖ, дилатации левого предсердия, аритмий или сопутствующих болезней сердца | I | B | 149, 150, 151, 154 |
| Всем больных с анамнезом или данными физикального обследования, указывающими на значимые нарушения ритма, целесообразно выполнять длительное мониторирование ЭКГ, а при подозрении на аритмии во время физической нагрузки – ЭКГ-тесты с физической нагрузкой | IIa | C | - |
| Эхокардиографию целесообразно выполнять для уточнения сердечно-сосудистого риска и подтверждения электрокардиографического диагноза ГЛЖ, дилатации левого предсердия или предполагаемых заболеваний сердца (при наличии подозрения на них) | IIa | B | 156, 158, 160, 163, 164 |
| Во всех случаях, когда анамнез заставляет предполагать ишемию миокарда, рекомендуется проведение ЭКГ-тестов с физической нагрузкой; при положительном или сомнительном результате рекомендуется проводить визуализирующий стресс-тест (стресс-эхокардиографию, стресс-МРТ или стресс-радиоизотопную сцинтиграфию сердца) | I | C | - |
| **Артерии** | | | |
| Ультразвуковое сканирование целесообразно для выявления гипертрофии сосудов или бессимптомного атеросклероза, особенно у больных пожилого и старческого возраста | IIa | B | 51, 183–185, 188 |
| Измерение каротидно-феморальной СПВ целесообразно для выявления жесткости крупных артерий | IIa | B | 51, 138, 192-195 |
| Для диагностики ППА целесообразно определить лодыжечно-плечевой индекс | IIa | B | 198, 199 |
| **Почки** | | | |
| Все больных АГ рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке и рассчитывать СКФd | I | B | 228, 231, 233 |
| Всем больным АГ рекомендуется определять протеинурию (по тест-полоске) | I | B | 203, 210 |
| Рекомендуется определять микроальбуминурию и ее соотношение с мочевой экскрецией креатинина (в пятне мочи) | I | B | 222, 223, 225, 228 |
| **Осмотр глазного дна (фундоскопия)** | | | |
| Исследование сетчатки целесообразно у больных трудно контролируемой или резистентной АГ, для обнаружения кровоизлияний, экссудатов и отека сосков зрительного нерва, которые сопровождаются повышением сердечно-сосудистого риска | IIa | C | - |
| Исследование сетчатки не рекомендуется больным мягкой и умеренной АГ, не страдающим диабетом, за исключением молодых пациентов | III | C | - |
| **Головной мозг** | | | |
| У больных АГ с когнитивными нарушениями может быть целесообразным проведение магнитнорезонансной или компьютерной томографии головного мозга для выявления скрытых мозговых инфарктов, лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и очагов в белом веществе | IIb | C | - |

*ЭКГ – электрокардиограмма, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МРТ – магниторезонансная томография, ППА – поражение периферических артерий, СПВ – скорость пульсовой волны*

*[a] Класс рекомендации*

*[b] Уровень доказательности*

*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

*[d] В настоящее время рекомендуется пользоваться формулой MDRD, однако есть и новые методы, например, CKD-EPI, направленные на повышение точности оценки СКФ.*

**Таблица 13. Клинические показания и диагностика вторичной гипертонии**

| Клинические показания | | | Диагностика | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Частые причины** | **Анамнез** | **Физикальное обследование** | **Лабораторное и инструментальное обследование** | **Обследование первой линии** | **Дополнительные / подтверждающие методы обследования** |
| Паренхиматозные заболевания почек | Инфекции или обструкция мочевых путей, гематурия, злоупотребление обезболивающими, семейная отягощенность по поликистозу почек | Образования брюшной полости (при поликистозе почек) | Белок, эритроциты или лейкоциты в моче, снижение СКФ | Ультразвуковое исследование почек | Подробное обследование по поводу заболевания почек |
| Стеноз почечной артерии | Фибромускулярная дисплазия: раннее начало АГ, особенно у женщин. Атеросклеротический стеноз: внезапное начало АГ, ухудшение или нарастающие проблемы с контролем АД, внезапный отек легких | Шум в проекции почечной артерии | Разница длины почек >1.5 см (УЗИ почек), быстрое ухудшение функции почек (спонтанное или при назначении ингибиторов РАС) | Дуплексная допплероультрасонография почек | Магнитнорезонансная ангиография, мультиспиральная компьютерная томография, внутриартериальная цифровая субтракционная ангиография |
| Первичный гиперальдостеронизи | Мышечная слабость, семейная отягощенность по ранней АГ и цереброваскулярным событиям в возрасте до 40 лет | Аритмии (при тяжелой гипокалиемии) | Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная приемом диуретиков), случайное обнаружение образования в надпочечнике | Отношение альдостерона к ренину в стандартизованных условиях (коррекция гипокалиемии и отмена препаратов, влияющих на РААС) | Подтверждающие пробы (с пероральной нагрузкой натрием, с инфузией физ. раствора, с подавлением флудрокортизоном, проба с каптоприлом), КТ надпочечников, селективный забор крови из вен надпочечников |
| Редкие причины | | | | | |
| Феохромоцитома | Пароксизмальная АГ или кризы на фоне постоянной АГ; головная боль, потливость, сердцебиение, бледность; семейный анамнез, отягощенный по феохромоцитоме | Кожные проявления нейрофиброматоза (пятна цвета «кофе с молоком», нейрофибромы) | Случайное обнаружение образования в надпочечнике (или, в некоторых случаях, вне надпочечников) | Определение фракция метанефринов в моче или свободных метанефринов в плазме | КТ или МРТ брюшной полости и таза; сцинтиграфия с 123I - мета-йодобензилгуанидином; генетический скрининг на патологические мутации |
| Синдром Кушинга | Быстрая прибавка массы тела, полиурия, полидипсия, психические нарушения | Характерный внешний вид (центральное ожирение, матронизм, «климактерический горбик», стрии, гирсутизм) | Гипергликемия | Суточная экскреция кортизола с мочой | Пробы с дексаметазоном |

*КТ – компьютерная томография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МРТ – магнитнорезонансная томография, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система*

# ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

## Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией:[1-4]

- Повышает переносимость физических нагрузок[1,2]
- Улучшает ФК ЛГ[1-3]
- Повышает выживаемость[1,4]
- Хорошо переносится[1]

**Начать и продолжить с уверенностью**

**Ревацио®**
силденафила цитрат
**таблетки 20 мг**

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®**
**Торговое название:** РЕВАЦИО®
**Международное непатентованное название:** силденафил
**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, Вено-окклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились). **С осторожностью:** I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и α-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь, рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит, неуточненная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа, неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморроидит, вздутие живота, сухость во рту, алопеция, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом РЕВАЦИО® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом). При совместном применении препарата РЕВАЦИО® с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

**Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г. и 10.10.2013 г.)**

**Литература:** **1.** Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздрав-соцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г. и 04.10.2013 г. **2.** Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353:2148-2157. **3.** Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) – June 2010. **4.** Lewis J. Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest; Prepublished online May 5, 2011; DOI 10.1378/chest.10-0969.

ООО «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

WRUREVAD14013 Реклама.

На правах рекламы RU.04.TRA.2013.05

# Траклир: вернуть жизнь пациентам с легочной артериальной гипертензией

Вернуться во II функциональный класс

Вернуться к повседневной активности

ACTELION

Траклир®
БОЗЕНТАН ТАБЛЕТКИ

# 4. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

## 4.1 Доказательства необходимости терапевтического снижения высокого артериального давления

Доказательства снижения риска основных клинических сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых причин смерти) у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии были получены в ряде РКИ (большинство из них – плацебо-контролируемые), выполненных в период с 1965 по 1995 гг. Мета-анализ этих исследований [260] был проанализирован в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [1]. Это подтверждается также тем, что уменьшение вызванного АГ поражения органов-мишеней (ГЛЖ, протеинурия) может сопровождаться снижением частоты фатальных и нефатальных исходов [261,262], хотя подобные доказательства явно косвенны и получены в процессе не запланированного протоколами корреляционного анализа рандомизированных данных.

Тем не менее, рандомизированные исследования с оценкой твердых клинических сердечно-сосудистых конечных точек имеют и определенные ограничения, которые были рассмотрены в предыдущих рекомендациях ESH/ESC [2]. Чтобы ограничить число включаемых в исследования больных, в них обычно набирают пациентов высокого риска (старческого возраста, с сопутствующими или перенесенными заболеваниями). По практическим соображениям длительность контролируемых исследований должна быть не очень большой (в лучшем случае от 3 до 6 лет, причем среднее время до конечной точки обычно вполовину меньше). Вот почему рекомендации по пожизненному лечению основаны на существенной экстраполяции данных, полученных за промежутки гораздо более короткие, чем ожидаемая продолжительность жизни большинства больных. Подтверждение концепции о том, что преимущества терапии, выявленные в первые несколько лет, сохранятся на протяжении более длительного времени, было получено в обсервационных исследованиях длительностью несколько десятилетий [263].

Приводимые далее рекомендации основаны на имеющихся доказательных данных рандомизированных исследований. Они сфокусированы на важных для медицинской практики вопросах: (I) когда начинать фармакотерапию, (II) каких целевых значений АД следует достигать с помощью терапии у больных АГ с разным сердечно-сосудистым риском, (III) какова должна быть тактика лечения и выбор препаратов у больных АГ с разными клиническими характеристиками.

## 4.2 Когда начинать медикаментозную антигипертензивную терапию

### 4.2.1 Предыдущие рекомендации

В документе ESH/ESC 2007 г. [2], как и во многих других научных рекомендациях [54,55,264], указывалось на необходимость назначения антигипертензивных препаратов больным с АГ 1 степени даже при отсутствии других факторов риска или поражения органов-мишеней, но при условии, что немедикаментозная терапия оказалась безуспешной. Эта рекомендация относилась также и к больным АГ старческого возраста. Кроме того, в документе 2007 г. [2] рекомендовался более низкий порог для назначения антигипертензивной фармакотерапии больным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП, а также указывалось на то, что эти пациенты нуждаются в лечении, даже если их АД находится в высоком нормальном диапазоне (130–139/85–89 мм рт. ст.). Эти положения были пересмотрены в документе рабочей группы ESH от 2009 г. [141] на основании всестороннего анализа доказательных данных [265]. Далее обобщаются заключения, сделанные для настоящих рекомендаций.

### 4.2.2 Гипертония 2 и 3 степени и гипертония 1 степени высокого риска

РКИ, давшие бесспорные доказательства в пользу антигипертензивной терапии [260] (см. раздел 4.1), проводились в основном у больных с САД >160 мм рт.ст. или ДАД >100 мм рт.ст., которые по современной классификации относятся к АГ 2 и 3 степени. Кроме того, в эти РКИ вошло некоторое количество пациентов с АГ 1 степени высокого риска. Несмотря на определенные трудности с приложением новых классификаций к старым исследованиям, доказательства в пользу фармакотерапии больных с выраженным повышением АД или больных АГ с высоким общим сердечно-сосудистым риском остаются абсолютно убедительными. У таких больных АД представляет собой существенный компонент общего риска и поэтому оправдывает быстрое терапевтическое вмешательство.

### 4.2.3 Гипертония 1 степени низкого и среднего риска

Доказательств в пользу медикаментозной терапии у таких больных крайне мало, так как ни одно из исследований не было специально посвящено этой категории лиц. В некоторых ранних исследованиях по «мягкой» АГ использовалась другая классификация (основанная только на величине ДАД) [266–268] или в них включали только пациентов высокого риска [268]. В более позднем исследовании влияния фелодипина на снижение частоты клинических событий (FEVER) больных переводили с предшествующей терапии на рандомизированную, поэтому точно определить исходную степень АГ было невозможно; кроме того, туда вошли больные как с осложненной, так и с неосложненной АГ [269]. Результаты недавнего дополнительного анализа исследования FEVER, с исключением из него всех больных с уже имевшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или диабетом, подтвердили существенный преимущества более интенсивного снижения АД, включая

пациентов, имевших САД на момент рандомизации ниже медианного значения (153 мм рт.ст.) [270]. Поскольку к моменту рандомизации все больные получали только гидрохлортиазид по 12.5 мг в сутки, вполне вероятно, что, если бы они не лечились, то попали бы в диапазон САД, определяющий АГ 1 степени, или были бы очень близки к этому диапазону. В целом, в ряде исследований было показано значительное уменьшение частоты инсульта у больных с низким и средним сердечно-сосудистым риском (8–16% основных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет), у которых исходные значения АД были близки или попадали в диапазон АГ 1 степени [266,267,270]. Недавно опубликованный кохрановский мета-анализ (2012-CD006742), в который вошли пациенты, строго соответствующие критериям АГ 1 степени низкого риска, также выявил тенденцию к снижению частоты инсульта на фоне активного лечения, однако поскольку число больных было очень небольшим (вполовину меньше, чем в публикациях 266, 267), статистическая значимость не была достигнута.

В недавно опубликованных рекомендациях также подчеркивалась нехватка данных по лечению АГ 1 степени [271] и целесообразность лечения только после подтверждения АГ с помощью СМАД, причем только тех больных АГ 1 степени, у которых есть признаки поражения органов-мишеней или высокий общий сердечно-сосудистый риск. Остается не доказанным, оправдано ли систематическое лишение пациентов с «гипертонией белого халата» возможных преимуществ терапии. Дополнительные аргументы в пользу лечения больных АГ даже при низком и среднем уровне риска таковы: (I) выжидательная тактика повышает общий риск, а терапия часто не может полностью устранить высокий риск [272], (II) в настоящее время существует большое число безопасных антигипертензивных препаратов, поэтому лечение можно персонализировать так, чтобы оно обладало максимально возможной эффективностью и переносимостью, (III) у многих антигипертензивных препаратов уже истекли сроки патентов, поэтому они дешевы и обладают хорошим соотношением «стоимости – пользы».

## 4.2.4 Изолированная систолическая гипертония у молодых

У некоторых молодых здоровых мужчин имеется повышение САД на плечевой артерии (>140 мм рт. ст.) при нормальных значениях ДАД (<90 мм рт. ст.). Как упоминалось в разделе 3.1, центральное АД у таких людей иногда нормальное. Нет никаких доказательств того, что антигипертензивная терапия принесет им какую-то пользу. Напротив, существуют проспективные данные, что подобное состояние необязательно будет переходить в систолическую/диастолическую АГ [142]. Следовательно, этим молодым лицам можно только рекомендовать изменение образа жизни, но в связи с ограниченностью и противоречивостью имеющихся данных, их нужно тщательно наблюдать.

## 4.2.5 Гипертония 1 степени у пожилых

Хотя в 2007 г. ESH/ESC (и другие ассоциации) рекомендовали лечить больных с АГ 1 степени независимо от возраста [2,273], приходится признать, что все исследования, показавшие преимущества антигипертензивной терапии у пожилых, проводились у больных с САД >160 мм рт. ст. (2 и 3 степеней) [141,265].

## 4.2.6 Высокое нормальное артериальное давление

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. предлагалось начинать антигипертензивную медикаментозную терапию при высоких нормальных значениях АД (130–139/8589 мм рт.ст.) у больных высокого и очень высокого риска, обусловленного диабетом или сопутствующими сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями [2]. В пересмотренном документе 2009 г. упоминалось, что доказательства обоснованности такого раннего вмешательства в лучшем случае скудны [141,265]. Что касается диабета, то доказательные данные ограничиваются следующими: (I) небольшое исследование адекватного контроля артериального давления при диабете (ABCD) у нормотензивных больных, в котором использовалось необычное определение «нормотонии» (САД <160 мм рт. ст.), показало эффект терапии только в отношении одной из нескольких вторичных сердечно-сосудистых конечных точек [274], и (II) анализ подгрупп в двух исследованиях [275,276] выявил отсутствие статистически значимых различий у нормотоников (многие из них получали терапию) и у больных АГ (тест на гомогенность). Кроме того, в двух исследованиях назначение рамиприла или валсартана пациентам с предиабетом или метаболическим синдромом и исходным высоким нормальным АД не сопровождалось значимым улучшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, по сравнению с плацебо [277,278]. В одно из двух исследований, продемонстрировавших уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий при снижении АД у больных с инсультом в анамнезе, вошло лишь 16% больных с нормотонией [279]. В то же время, субанализ результатов второго исследования выявил существенные преимущества лишь у больных с исходным САД >140 мм рт.ст., причем в большинстве случаев уже на фоне антигипертензивной терапии [280]. Обзор плацебо-контролируемых исследований антигипертензивной терапии у коронарных больных представил разные результаты в разных работах [265]. В большинстве этих исследований препараты после рандомизации добавляли к уже проводившейся антигипертензивной терапии, поэтому относить таких пациентов к нормотоникам нельзя [265]. Это же соображение относится к недавно опубликованным крупным мета-анализам, выявившим пользу от антигипертензивной терапии у лиц с исходным САД выше и ниже 140 мм рт. ст., так как огромное большинство этих пациентов участвовало в исследованиях, где они уже исходно получали антигипертензивную терапию [281–284]. Правда, две работы показали, что прием антигипертензивных препаратов лицами с высоким нормальным АД в течение ряда лет может замедлить переход в АГ [285,286], но как долго сохраняется этот эффект раннего вмешательства, может ли оно также замедлить развитие конечных точек и быть экономически эффективным, еще предстоит установить.

## 4.2.7 Краткий обзор рекомендаций по назначению антигипертензивной медикаментозной терапии

Рекомендации по назначениюу антигипертензивной фармакотерапии представлены на рисунке 2 и далее.

| Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или заболевания | Артериальное давление (мм рт.ст.) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Высокое нормальное САД 130-130 или ДАД 85-89 | АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99 | АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109 | АГ 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110 |
| Других факторов риска нет | • Коррекция АД не требуется | • Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев<br>• Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни в течение нескольких недель<br>• Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90 |
| 1-2 фактора риска | • Изменение образа жизни<br>• Коррекция АД не требуется | • Изменение образа жизни в течение нескольких недель<br>• Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни в течение нескольких недель<br>• Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90 |
| 3 и более факторов риска | • Изменение образа жизни<br>• Коррекция АД не требуется | • Изменение образа жизни в течение нескольких недель<br>• Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90 |
| Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или Диабет | • Изменение образа жизни<br>• Коррекция АД не требуется | • Изменение образа жизни<br>• Назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Назначить фармакотерапию, цель <140/90 | Изменение образа жизни<br>• Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90 |
| Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП ≥ 4 ст. или диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска | • Изменение образа жизни<br>• Коррекция АД не требуется | • Изменение образа жизни<br>• Назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Назначить фармакотерапию, цель <140/90 | • Изменение образа жизни<br>• Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90 |

*АД = артериальное давление, АГ = артериальная гипертония, ХБП = хроническая болезнь почек; ДАД = диастолическое артериальное давление, САД = систолическое артериальное давление*

*Рисунок 2. Начало изменения образа жизни и антигипертензивной фармакотерапии. Указаны также цели терапии. Цвета – см. рисунок 1. Доказательства того, что у больных диабетом оптимальное целевое ДАД находится в диапазоне от 80 до 85 мм рт.ст., см. в разделе 6.6. При высоком нормальном давлении целесообразность медикаментозной терапии следует рассматривать при наличии повышенного внеофисного АД (маскированная АГ). Об отсутствии доказательств в пользу назначения медикаментозной терапии молодым пациентам с изолированной систолической АГ см. в разделе 4.2.4.*

## 4.3 Целевые показатели артериального давления

4.3.1 Значения, данные в предшествующих рекомендациях

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [2], так же, как и в других, были даны два разных целевых значения АД, а именно - <140/90 мм рт. ст. для больных АГ низкого и среднего риска и <130/80 мм рт.ст. для больных АГ высокого риска (с диабетом, сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и почечными заболеваниями). Позднее в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний для больных диабетом было рекомендовано целевое значение <140/80 мм рт. ст. [50]. Тщательный анализ существующих доказательных данных [265] привел к пересмотру некоторых из этих рекомендаций [141], о чем подробно говорится далее.

## 4.3.2 Больные гипертонией низкого и среднего риска

В трех исследованиях [266,268,269] снижение САД до уровня менее 140 мм рт.ст. сопровождалось значимым снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, по сравнению с таковыми в контрольной группе с уровнем САД >140 мм рт.ст. В двух из указанных исследований [268,269] сердечно-сосудистый риск в группе менее интенсивной терапии был высоким (>20% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет). Недавно проведенный раздел анализа исследования FEVER показал уменьшение частоты сердечно-сосудистых исходов за 10 лет при уровне САД до 137 мм рт. ст., по сравнению с 142 мм рт. ст., у больных без сердечно-сосудистых заболеваний

и диабета, имевших сердечно-сосудистый риск от 11% до 17% [270].

## 4.3.3 Гипертония у лиц пожилого и старческого возраста

В большом числе рандомизированных исследований антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста (включая одно - у больных АГ в возрасте ±80 лет) [287] при снижении АД отмечалось улучшение сердечно-сосудистых исходов, но среднее реально достигнутое САД при этом никогда не находилось ниже <140 мм рт.ст. [265]. И наоборот, в двух недавно проведенных японских исследованиях со сравнением более интенсивной и менее интенсивной антигипертензивной терапии не удалось доказать преимущества снижения среднего САД до 136 и 137 мм рт. ст., в сравнении с 145 и 142 мм рт. ст. [288,289]. С другой стороны, анализ подгруппы больных старческого возраста в исследовании FEVER выявил уменьшение числа сердечно-сосудистых событий при снижении САД чуть ниже 140 мм рт.ст., по сравнению их частотой при САД, равном 145 мм рт.ст. [270].

## 4.3.4 Пациенты высокого риска

При пересмотре рекомендаций ESH/ESC в 2009 г. [141] были учтены результаты всестороннего анализа данных РКИ [265], который показал, что прежние рекомендации [2] по снижению АД до <130/80 мм рт.ст. у больных диабетом или у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых и почечных заболеваний не подтверждаются результатами доказательных РКИ.

### 4.3.4.1 Сахарный диабет

Снижение АД сопровождается заметным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий, что было установлено: (I) у больных диабетом, которые входили в ряд исследований [270,275,290–292], (II) в двух исследованиях, целиком посвященных именно этим больным [276,293], и (III) в недавно опубликованном мета-анализе [294]. В двух исследованиях [290,293] положительный эффект отмечался при снижении ДАД до 80–85 мм рт.ст., в то время как никогда и ни в одном из исследований САД не снижалось до уровня менее 130 мм рт.ст. Единственное исследование у больных диабетом, в котором в группе интенсивной терапии были достигнуты значения САД чуть ниже 130 мм рт. ст., это было исследование ABCD у «нормотензивных» больных – очень маленькое исследование, в котором не было получено стойкого уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (они были лишь вторичной конечной точкой) [274]. В намного более крупном исследовании ACCORD (хотя его статистическая мощность была несколько недостаточной) не удалось выявить значительное уменьшение частоты основных сердечно-сосудистых событий у больных диабетом при снижении САД до среднего уровня 119 мм рт.ст., по сравнению с таковой при среднем уровне САД 133 мм рт. ст. [295].

**Назначение антигипертензивной медикаментозной терапии**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Больным АГ 2 и 3 степени с любым уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуется быстрое начало медикаментозной терапии - через несколько недель или одновременно с началом изменения образа жизни | I | A | 260, 265, 284 |
| Медикаментозная антигипертензивная терапия также рекомендуется при наличии высокого общего сердечно-сосудистого риска, обусловленного поражением органов-мишеней, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями или ХБП, даже при АГ 1 степени | I | B | 260, 284 |
| Целесообразно рассмотреть назначение антигипертензивной медикаментозной терапии также у больных АГ 1 степени с низким и средним риском, если АД остается в этом диапазоне на протяжении нескольких посещений врача или АД повышено по амбулаторным критериям и остается повышенным, несмотря на внедрение изменений в образ жизни на протяжении достаточного отрезка времени | IIa | B | 266, 267 |
| У больных АГ старческого возраста медикаментозная терапия рекомендуется при САД ≥160 мм рт.ст. | I | A | 141, 265 |
| Больным старческого возраста (по крайней мере, до 80 лет) можно назначать антигипертензивную медикаментозную терапию также при САД в диапазоне 140–159 мм рт.ст., при условии ее хорошей переносимости | IIb | C | - |
| Пока не будут получены достаточные доказательства, не рекомендуется назначать антигипертензивную медикаментозную терапию при высоком нормальном АД | III | A | 265 |
| Отсутствие доказательств также не позволяет рекомендовать назначение антигипертензивной медикаментозной терапии у молодых пациентов с изолированным повышением САД на плечевой артерии, однако таким пациентам следует рекомендовать изменение образа жизни и тщательно наблюдать их | III | A | 142 |

*АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление*
*[a] Класс рекомендации,*
*[b] Уровень доказательности,*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

### 4.3.4.2 Сердечно-сосудистые события в анамнезе

В двух исследованиях у больных, уже перенесших цереброваскулярные события [279,296], более агрессивное снижение АД сопровождалось существенным снижением частоты инсульта и сердечно-сосудистых событий, однако при этом средний уровень САД не опускался ниже 130 мм рт. ст.. В третьем, намного более крупном, исследовании при сравнении групп с САД 136 и 140 мм рт. ст. обнаружить различия в конечных точках не удалось [297]. Что касается ряда исследований у больных, ранее перенесших коронарные события, то значения САД менее 130 мм рт.ст. были достигнуты на фоне интенсивной терапии лишь в 5 из них. При этом результаты исследований были неоднородными: в одном из них отмечалось значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий [298], во втором – значимое снижение этого показатели при лечении только одним из двух антигипертензивных препаратов [299], в трех остальных исследованиях значимого снижения частоты клинических сердечно-сосудистых конечных точек не произошло [300–302].

### 4.3.4.3 Заболевания почек

У больных ХБП – с диабетом или без него – есть две цели лечения: (I) профилактика сердечно-сосудистых событий (это самое частое осложнение ХБП) и (II) профилактика или замедление дальнейшего ухудшения функции почек. К сожалению, доказательных данных для выбора целевых значений АД у этих пациентов крайне мало. Ситуация усложняется отсутствием четкого понимания, какова роль снижения АД как такового, а каковы специфические эффекты ингибиторов РАС [303]. В трех исследованиях у больных ХБП, причем почти все они были без диабета [304–306], пациенты, рандомизированные в группу более низкого целевого АД (125–130 мм рт. ст.), значимо не отличались по частоте ТСБП и смертности от пациентов, рандомизированных в группу более высокого целевого АД (<140 мм рт. ст.). Только при более длительном динамическом наблюдении в двух работах отмечалась тенденция к уменьшению частоты клинических событий, более заметная у больных с протеинурией [307,308]. Два больших исследования у больных диабетической нефропатией оказались неинформативными в отношении предполагаемых преимуществ целевого САД ниже 130 мм рт. ст. [309,310], так как в группах более интенсивной терапии удалось достичь средних показателей лишь 140 и 143 мм рт.ст. Лишь в недавно проведенном кооперативном исследовании было отмечено снижение частоты почечных событий (снижение СКФ и ТСБП) у детей, рандомизированных в группу с целевым значением АД ниже 50-го перцентиля, по сравнению с группой, где АД было выше [311], однако эти значения АД у детей вряд ли можно сравнивать с показателями у взрослых. Кроме того, следует учесть, что в исследовании ACCORD, хотя рСКФ исходно была нормальной, более интенсивное снижение АД (119/67 против 134/73 мм рт.ст.) сопровождалось почти удвоением числа случаев с падением рСКФ до <30 мл/мин/1.73 м2 [295]. Наконец, в последнем мета-анализе исследований, изучавших разные целевые значения АД у больных ХБП, не удалось продемонстрировать четких преимуществ более низких целевых показателей ни по сердечно-сосудистым, ни по почечным клиническим конечным точкам [312,313].

### 4.3.5 Сравнение концепции «чем ниже, тем лучше» и J-образной кривой

Концепция «чем ниже достигнутые уровни САД и ДАД, тем лучше исход» основана на прямой связи между АД и частотой конечных точек, вплоть до значений САД 115 мм рт.ст. и ДАД 75 мм рт. ст.. Эта связь была описана в крупном мета-анализе данных по 1 миллиону человек, исходно не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями и находившихся под наблюдением около 14 лет [3], - ситуация, не совсем обычная для исследований по АГ. Данная концепция основана на предположении, что связь исходов с АД, включая его наименьшие значения, наблюдается и в том случае, если снижение АД вызвано медикаментозной терапией, а также из предположения, что эта связь у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями совпадает с описанной закономерностью у людей без сердечно-сосудистой патологии. В отсутствие исследований, которые специально изучали бы низкие диапазоны САД (см. выше), единственные данные в пользу концепции «чем ниже, тем лучше» взяты из мета-анализа рандомизированных исследований. Этот анализ показал, снижение САД до среднего уровня 126 мм рт.ст., по сравнению с 131 мм рт.ст., сопровождается таким же процентным улучшением, как снижение САД до 140 мм рт.ст., по сравнению с 145 мм рт.ст. [281]. Конечно, это был не запланированный протоколом анализ, в котором эффект рандомизации был утерян из-за разбивки больных на такие категории АД, которые на этапе рандомизации не рассматривались. Доказать концепцию «чем ниже, тем лучше» трудно еще и в связи с тем, что кривая зависимости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий от уровня АД может становиться более плоской в диапазоне низких значений АД, поэтому для демонстрации преимуществ требуются намного более крупные и продолжительные исследования, чем проведенные до сих пор. Это соответствует полулогарифмическому характеру указанной связи, установленному в обсервационных исследованиях [3], а также ставит вопрос о том, стоит ли маленькое преимущество больших усилий.

Альтернативой концепции «чем ниже, тем лучше» является гипотеза J-образной связи, согласно которой преимущества от снижения САД или ДАД до явно низких значений будут меньше, чем от их снижения до средних значений. Эта гипотеза остается очень популярной по ряду причин: (I) здравый смысл подсказывает, что должно существовать некое пороговое значение АД, ниже которого выживаемость ухудшается, (II) физиология говорит, что существует порог низкого (как и высокого) АД для ауторегуляции органного кровотока, причем при заболеваниях сосудов этот порог может повышаться, (III) все еще сохраняется старая точка зрения, что высокое АД – это компенсаторный механизм сохранения органных функций («эссенциальная» природа гипертонии) [314]. Для адекватного изучения J-образной кривой необходимо сравнение трех целевых значений АД. Подобная попытка предпринималась только в исследовании оптимальной терапии гипертонии (HOT) у больных АГ низкого риска и с использованием целевых значений по ДАД [290]. Из-за отсутствия прямых доказательств пришлось обращаться к косвенным наблюдениям по связи исходов с достигнутым АД; с этой точки зрения был проанализирован ряд исследований, обзор результатов ко-

торых был недавно опубликован [314]. В результате анализа некоторых исследований был сделан вывод, что J-образная кривая не существует [280,290,315], в то время как другие авторы приходили к заключению о том, что она все же есть [316–319], хотя в некоторых работах она обнаруживалась и у пациентов из групп плацебо [320,321]. Кроме того, в двух недавних исследованиях более интенсивного и менее интенсивного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности с помощью статинов также была обнаружена J-образная зависимость между АД и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, хотя протоколы этих исследований не предусматривали вмешательств, направленных на снижение АД [322,323]. Подход, который использовался для изучения J-кривой, рождает интересные гипотезы, но имеет и явные ограничения: (I) он превращает рандомизированное исследование в обсервационное, (II) число больных и клинических событий в группах с наименьшим АД обычно очень маленькое, (III) у пациентов в группах с наименьшим АД часто имеется повышенный исходный риск и, несмотря на статистические поправки, нельзя исключить обратное направление причинно-следственной связи, (IV) «надир» САД и ДАД (те их значения, с которых начинается повышение риска) в разных исследованиях очень разнятся, даже в тех случаях, когда исходный сердечно-сосудистый риск одинаков [314]. Анализ некоторых исследований даже позволил предположить возможное существование J-образной кривой для коронарных событий, но не для инсультов, однако к такому предположению позволяют прийти не все работы [317,318,324– 326]. Следует рассмотреть вопрос о том, является ли высокий риск для пациентов более опасным, чем избыточное снижение АД. Ограничения современного подхода к изучению концепции J-образной кривой, очевидно, относятся и к мета-анализам этих данных [327]. Однако гипотеза J-кривой очень важна: она патофизиологически обоснована, и ее следует изучить в исследовании с адекватным дизайном.

## 4.3.6 Доказательства выбора целевых значений АД, полученные в исследованиях поражения органов-мишеней

Было бы интересно извлечь определенное обоснование для выбора целевого АД из исследований поражения органов-мишеней, но, к сожалению, подобную информацию следует интерпретировать крайне осторожно. Действительно, исследования, в которых конечными точками является поражение органов-мишеней, часто не обладают достаточной статистической мощностью для надежного измерения эффекта в отношении сердечно-сосудистых исходов, а предоставляемые ими данные о фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событиях подвержены эффектам случайности. Например, исследование у 1100 больных АГ без диабета, наблюдавшихся в течение 2 лет, показало, что более строгий контроль АД (около 132/77 мм рт.ст.) сопровождается не столь частым появлением ГЛЖ (по ЭКГ), чем менее строгий контроль АД (около 136/79 мм рт.ст.). Одновременно в этом исследовании было выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий (хотя в общей сложности было зафиксировано лишь 40 событий, относящихся к твердой конечной точке) [328]. С другой стороны, недавно опубликованное рандомизированное исследование с применением олмесартана для профилактики диабетической микроальбуминурии (ROADMAP) [329] у больных диабетом показало значимое снижение частоты впервые возникшей микроальбуминурии на фоне более интенсивной терапии (олмесартан против плацебо), однако в этой группе более интенсивной терапии отмечалась и более высокая частота сердечно-сосудистых конечных точек [329]. Из-за малого числа сердечно-сосудистых событий в двух этих исследованиях вполне вероятно, что и увеличение, и снижение их частоты носит случайный характер. Кроме того, динамика поражения органов-мишеней и клинических событий в крупных исследованиях не совпадала. Так, в исследовании лозартана для снижения конечных точек у больных гипертонией (LIFE) обратное развитие ГЛЖ находилось в линейной связи с изменением АД на фоне лечения (чем ниже, тем лучше) [330]. В то же время, в этом же исследовании связь между достигнутыми значениями АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью носила J-образный характер [319]. В исследовании по влиянию монотерапии телмисартаном и комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом на конечные точки (ONTARGET) наименьшие значения АД, достигнутые при приеме комбинации рамиприла и телмисартана, сопровождались снижением протеинурии, но повышением риска острой почечной недостаточности и отсутствием динамики сердечно-сосудистого риска [331]. Клиническое значение вызванных терапией изменений в поражении органов-мишеней далее обсуждается в разделе 8.4.

## 4.3.7 Сравнение целевых значений АД в клинике, в домашних условиях и при амбулаторном мониторировании

Пока в рандомизированных исследованиях с клиническими конечными точкам не было получено никаких прямых доказательств, какие значения АД нужно считать целевыми при проведении домашнего или амбулаторного мониторирования АД [332]. Есть определенные данные, что при эффективном снижении офисного АД отличия внеофисных показателей могут быть не слишком большими [333]. Результаты внеофисного измерения АД всегда должны интерпретироваться вместе с клиническими измерениями. Однако следует отметить, что коррекция лечения при одинаковых целевых значениях амбулаторного и домашнего АД ведет в итоге к менее интенсивной антигипертензивной терапии, причем без существенных различий в поражении органов-мишеней [334–336]. Меньшая стоимость препаратов при проведении внеофисных измерений АД частично нивелировалась другими расходами в группах домашнего контроля АД [335,336].

## 4.3.8 Краткий обзор рекомендаций по целевым значениям АД у больных гипертонией

Рекомендации по целевым значениям АД представлены на рисунке 2 и далее.

**Целевые значения артериального давления у больных АГ**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Целевое значение САД <140 мм рт.ст. | | | |
| а) рекомендуется больным с низким и средним сердечно-сосудистым риском | I | B | 266, 269, 270 |
| б) рекомендуется больным диабетом | I | A | 270, 275, 276 |
| в) целесообразно у больных, перенесших инсульт или ТИА | IIa | B | 296, 297 |
| г) целесообразно у больных ХБП | IIa | B | 141, 265 |
| д) целесообразно у больных ХБП диабетической и недиабетической этиологии | IIa | B | 312, 313 |
| Существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем САД ≥160 мм рт.ст. снижение САД до 140 – 150 мм рт. ст. | I | A | 265 |
| У больных АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, может быть целесообразным снижение САД до <140 мм рт.ст., в то время как у пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД следует выбирать в зависимости от индивидуальной переносимости | IIb | C | - |
| У лиц старше 80 лет с исходным САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снижать САД до 140 – 150 мм рт.ст., при условии, что они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья | I | B | 287 |
| В качестве целевого значения ДАД всегда рекомендуется <90 мм рт.ст., кроме больных диабетом, для которых рекомендуются целевые значения <85 мм рт.ст. Тем не менее, следует учитывать, что значения ДАД от 80 до 85 мм рт.ст. безопасны и хорошо переносятся | I | A | 269, 290, 293 |

*ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака*

*[a] Класс рекомендации*

*[b] Уровень доказательности*

*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

# 5. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

## 5.1 Изменение образа жизни

Надлежащие изменения образа жизни – краеугольный камень профилактики АГ. Они важны и для ее лечения, хотя изменения в образе жизни никогда не должны становиться поводом для откладывания медикаментозной терапии у больных из категории высокого риска. Клинические исследования показывают, что направленные на снижение АД изменения в образе жизни по эффективности могут равняться лекарственной монотерапии [337], хотя их основным недостатком является снижение приверженности к ним со временем, для преодоления чего требуются специальные усилия. Адекватные изменения образа жизни могут безопасно и эффективно отсрочить или предотвратить развитие АГ у лиц, не страдающих гипертонией, отсрочить или устранить необходимость фармакотерапии у больных АГ 1 степени и внести вклад в снижение АД у больных АГ, уже получающих антигипертензивные препараты, позволяя уменьшить их число и дозы [338]. Помимо гипотензивного эффекта, изменения в образе жизни помогают контролировать другие сердечно-сосудистые факторы риска и патологические состояния [50].

К рекомендованным изменениям образа жизни с доказанным снижающим действием на АД относятся: (I) ограничение соли, (II) не более чем умеренное употребление алкоголя, (III) большое потребление овощей и фруктов, низкожировая и другие виды диеты, (IV) снижение и удержание массы тела и (V) регулярные физические нагрузки [339]. Кроме того, абсолютно обязательной является настоятельная рекомендация отказа от курения для уменьшения сердечно-сосудистого риска, а также в связи с тем, что табакокурение обладает острым прессорным эффектом, который может повышать амбулаторное дневное АД [340–342].

### 5.1.1 Ограничение потребления соли

Существуют доказательства причинно-следственной связи между потреблением соли и АД, а также того, что избыточное потребление соли может играть роль в развитии резистентной АГ. Механизмы, связывающие потребление соли с повышением АД, заключаются в увеличении внеклеточного объема жидкости и периферического сосудистого сопротивления, отчасти из-за симпатической активации [343]. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сутки. Его уменьшение примерно до 5 г/сутки ведет к весьма скромному снижению САД (1-2 мм рт. ст.) у лиц с нормальным АД и дает несколько более выраженный эффект (4-5 мм рт. ст.) у больных АГ [339,344,345]. По этой причине населению в целом рекомендуется потребление соли в количестве 5-6 г в сутки. Влияние ограничения натрия более выражено у лиц негроидной расы, в пожилом и старческом возрасте, у пациентов с диабетом, метаболическим синдромом или ХБП. Ограничение соли может привести к уменьшению числа принимаемых антигипертензивных препаратов и их доз [345,346].

Влияние снижения потребления соли с пищей на сердечно-сосудистые события остается неясным [347–350]. Длительное динамическое наблюдение в рамках исследования по профилактике гипертонии (TOHP) показало, что меньшее потребление соли ассоциировано с меньшим риском сердечно-сосудистых событий [351]. В целом, нет никаких доказательств, что снижение потребления соли с высокого до умеренного может причинить какой-либо вред [352].

Добиться достаточного ограничения соли конкретным пациентом совсем нелегко. Следует рекомендовать воздерживаться от подсаливания пищи и употребления соленостей. Уменьшение потребления соли на уровне популяции остается одним из приоритетов здравоохранения, однако требует совместных усилий пищевой промышленности, правительств и общественности в целом, так как 80% потребления соли приходится на так называемую «скрытую соль». Согласно проведенным расчётам, уменьшение добавления соли в процессе производства хлеба, мясопродуктов и сыра, маргарина и крупяных изделий приведет к увеличению числа лет с поправкой на качество (QALY) [353].

### 5.1.2 Умеренное потребление алкоголя

Связь между употреблением алкоголя, уровнями АД и распространенностью АГ линейная. Регулярный прием алкоголя повышение АД у больных АГ, получающих терапию [354]. В то время как умеренное потребление может быть безвредным, переход от умеренного к избыточному приему алкогольных напитков сопровождается повышением как АД, так и риска инсульта. В исследовании по профилактике и лечению гипертонии (PATHS) изучали, как уменьшение потребления алкоголя влияет на АД. В группе, снизившей потребление алкоголя, к концу 6 месяцев снижение АД было на 1.2/0.7 мм рт.ст. больше, чем в контрольной группе [355]. Ни одно из исследований не было специально спланировано для оценки эффекта уменьшения потребления алкоголя на сердечно-сосудистые конечные точки. Мужчинам с АГ, употребляющим алкоголь, следует рекомендовать ограничить его прием до 20-30 г в сутки (по этанолу), а женщинам с АГ – до 10-20 г в сутки. Суммарное потребление алкоголя в неделю не должно превышать 140 г у мужчин и 80 г у женщин.

### 5.1.3 Другие изменения питания

Больным АГ следует рекомендовать употребление овощей, молочных продуктов с низким содержанием жиров, пищевых и растворимых волокон (клетчатки), круп и цельных злаков, а также белков растительного происхождения из источников, бедных насыщенными жирами и холестерином. Рекомендуются также свежие фрукты, хотя пациентам с избыточной массой тела эту рекомендацию надо давать с осторожностью, так как иногда фрукты содержат много углеводов, что может способствовать прибавке массы тела [339,356]. В последние

годы особый интерес привлекает средиземноморская диета. В ряде исследований и мета-анализов был сделан вывод о положительном влиянии средиземноморской диеты на сердечно-сосудистую систему [357,358]. Больным АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300-400 г в сутки овощей и фруктов. Показано, что соевое молоко способствует снижению АД, по сравнению с пастеризованным коровьим молоком [359]. Коррекции питания должны сопутствовать другие изменения образа жизни. У больных с повышенным АГ применение диетических подходов к коррекции гипертонии (исследование DASH) в комбинации с физической нагрузкой сопровождалось более выраженным снижением АД и уменьшением ГЛЖ, чем только диета DASH [360]. Что касается употребления кофе, то недавний систематический обзор показал, что качество большинства проведенных исследований (10 РКИ и 5 когортных) недостаточно высоко, чтобы на их основании можно было разрешать или запрещать кофе применительно к АГ [361].

## 5.1.4 Снижение массы тела

АГ тесно связана с избыточной массой тела [362], а снижение массы тела сопровождается снижением АД. В мета-анализе среднее снижение САД и ДАД при среднем снижении массы тела на 5.1 кг составило, соответственно, 4.4 и 3.6 мм рт.ст. [363]. Снижение массы тела рекомендуется больным АГ с избыточной массой тела и ожирением в целях контроля факторов риска, однако для многих пациентов вполне разумной целью может быть просто стабилизация веса. Данные обсервационных исследований указывают на ухудшение прогноза после снижения массы тела у больных с уже имеющимися клинически манифестными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это же, по-видимому, верно для больных пожилого и старческого возраста. Для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД больным АГ рекомендуется поддержание «здоровых показателей» массы тела (ИМТ около 25 кг/м2) и окружности талии (<102 см у мужчин и <88 см у женщин). Следует, однако, отметить, что оптимальные значения ИМТ неясны, судя по результатам двух крупных мета-анализов проспективных обсервационных популяционных исследований с оценкой конечных точек. В программе «Сотрудничество проспективных исследований» был сделан вывод о наименьшей смертности при ИМТ около 22.5–25 кг/м2 [364], в то время как в более позднем мета-анализе наименьшая смертность была констатирована у лиц с избыточной массой тела [365]. Снижение массы тела также улучшает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии и профиль сердечно-сосудистых факторов риска. Для снижения массы тела следует использовать мультидисциплинарный подход, включающий диетические рекомендации и регулярные физические нагрузки. Программы снижения массы тела не слишком успешны, и их влияние на АД, возможно, переоценивается. Кроме того, краткосрочные результаты часто не удается сохранять в течение длительного времени. В систематическом обзоре исследований у больных диабетом [366] среднее снижение массы тела через 1-5 лет составило 1.7 кг. У пациентов с предиабетом сочетание диеты и физической активности приводило к дополнительному снижению массы тела на 2.8 кг через 1 год и еще на 2.6 кг через 2 года. Хотя эти результаты нельзя назвать впечатляющими, они оказались достаточными для предотвращения трансформации предиабета в диабет [367]. По данным исследования мероприятий по поддержанию здоровья при диабете (AHEAD), при уже развившемся сахарном диабете 2 типа преднамеренное снижение массы тела не уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий, поэтому общий контроль факторов риска, вероятно, более значим, чем само по себе снижение массы тела. Снижению массы тела могут способствовать препараты для лечения ожирения, такие как орлистат, и, в большей степени, – бариатрическая хирургия, которая снижает сердечно-сосудистый риск у больных с тяжелым (морбидным) ожирением [368]. Более подробную информацию можно получить в последнем документе, разработанном ESH и Европейской ассоциацией по изучению ожирения [368].

## 5.1.5 Регулярные физические нагрузки

Эпидемиологические исследования позволяют предполагать, что регулярные аэробные физические нагрузки могут быть полезными как для профилактики и лечения АГ, так и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что аэробные нагрузки на выносливость снижают САД и ДАД в покое на 3.0/2.4 мм рт.ст. в общей популяции и даже на 6,9/4,9 мм рт. ст. у больных АГ [369]. В когортных исследованиях было показано, что даже менее интенсивная и продолжительнная, но регулярная физическая активность сопровождается снижением смертности примерно на 20% [370,371], тот же эффект присущ и количественно измеренному состоянию физической тренированности [372]. Больным АГ следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание) продолжительностью не менее 30 минут в течение 5-7 дней в неделю [373]. Показано, что аэробные интервальные тренировки также снижают АД [374]. Недавно вышли обзоры по влиянию на АД других видов физической активности, например, изометрической силовой тренировки (развитие мышечной силы без движений) и динамической силовой тренировки (развитие силы в процессе движения) [375,376]. Динамическим силовым тренировкам сопутствовало выраженное снижение АД, а также улучшение других показателей обмена веществ, поэтому можно рекомендовать выполнение силовых нагрузок 2-3 раза в неделю. Изометрическая силовая нагрузка не рекомендуется, так как исследований на эту тему очень мало.

## 5.1.6 Отказ от курения

Курение – один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической этиологии. Хотя в большинстве европейских стран распространенность курения падает (там, где эффективно действует закон о запрете курения), во многих регионах и возрастных группах курение все еще широко практикуется, главным образом, из-за неодинакового отношения к отказу от курения в связи с разным уровнем образования [377]. Существуют также данные о неблагоприятном влиянии пассивного курения на здоровье [378]. Курение вызывает острое повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания одной сигареты [340] и являются следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний [379].

Параллельно при курении изменяются концентрации катехоламинов в плазме и АД, а также нарушается барорефлекс [379–381]. Исследования с применением СМАД показали, что как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченых больных АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [341,342,382]. Хроническое влияние курения на офисное АД не описано [383], и отказ от курения эти показатели не снижает. Помимо влияния на АД, курение является мощным сердечно-сосудистым фактором риска, и отказ от курения, вероятно, – единственное эффективное мероприятие по коррекции образа жизни, служащее профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда и поражение периферических артерий [384–386]. По той причине при каждом контакте с пациентом следует оценивать статус курения и давать больным АГ рекомендации по отказу от него.

Программы по прекращению курения через 1 год оказываются эффективными всего в 20-30%, даже среди мотивированных пациентов [387]. При необходимости следует рекомендовать препараты, облегчающие отказ от курения, например, заместительную терапию никотином, а также бупропион и вареницилин. Мета-анализ 36 исследований, в которых сравнивались отдаленные показатели отказа от курения при приеме бупропиона в сравнении с плацебо, показали повышение вероятности успеха в 1.69 раза (1.53–1.85) [388]. В то же время, доказательств дополнительного эффекта бупропиона при его добавлении к заместительной терапии никотином недостаточно [389]. Частичный агонист никотиновых рецепторов вареницилин продемонстрировал небольшой дополнительный эффект, в сравнении с заместительной терапией никотином и приемом бупропиона [388]. Однако недавно Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США выпустило предупреждение касательно профиля безопасности вареницилина (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm). Хотя в клинических исследованиях была показана эффективность этих препаратов, они применяются не очень широко из-за побочных эффектов, противопоказаний, низкой приемлемости со стороны больных, высокой стоимости и, во многих странах, отсутствием страхового возмещения.

Предотвращение возврата к курению – краеугольный камень в борьбе с никотиновой зависимостью, однако эта область изучена недостаточно, а существующие данные разочаровывают [388]. Данных в поддержку какого-либо конкретного поведенческого вмешательства крайне мало. Определенных положительных результатов можно ожидать от применения методик, которые фокусируются на выявлении и совладании с ситуациями соблазна закурить, а также от методик, способствующих изменению поведения пациентов, например, мотивирующего интервью. Длительная терапия вареницилином может предотвратить возврат к курению, однако исследования по длительной заместительной терапии никотинсодержащими препаратами не проводились [390].

### 5.1.7 Краткий обзор рекомендаций по внедрению изменения в образе жизни

Перечисленные далее мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больных АГ для снижения АД и/или числа сердечно-сосудистых факторов риска.

## 5.2 Медикаментозная терапия

### 5.2.1 Выбор антигипертензивных препаратов

В рекомендациях ESH/ESC 2003 и 2007 гг. [1,2] было проанализировано большое число рандомизированных исследований антигипертензивной терапии и сделан вывод, что основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового и в основном не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. Хотя время от времени появляются мета-анализы, в которых утверждается превосходство одного класса препаратов перед другим по ряду конечных точек [391–393], это зависит преимущественно от смещенного выбора исследований для анализа. Самые крупные из существующих мета-анализов показывают отсутствие клинически значимых различий между разными классами препаратов [284,394,395]. По этой причине настоящие рекомендации вновь подтверждают, что диуретики (включая

**Внедрение изменений в образе жизни**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b,d] | Уровень[b,e] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|---|
| Рекомендуется ограничить потребление соли до 5–6 г в сутки | I | A | B | 339, 344–346, 351 |
| Рекомендуется ограничить потребление алкоголя до не более чем 20-30 г (по этанолу) в сутки для мужчин и не более чем 10–20 г в сутки для женщин | I | A | B | 339, 354, 355 |
| Рекомендуется увеличить потребление овощей, фруктов, молочных продуктов с низким содержанием жира | I | A | B | 339, 356–358 |
| В отсутствие противопоказаний рекомендуется снижение массы тела до ИМТ 25 кг/м$^2$ и окружность талии до <102 см у мужчин и <88 см у женщин | I | A | B | 339, 363–365 |
| Рекомендуются регулярные физические нагрузки, например, не менее 30 минут умеренной динамической физической активности в течение 5 – 7 дней в неделю | I | A | B | 339, 369, 373, 376 |
| Рекомендуется давать всем курильщикам совет по отказу от курения и предлагать им соответствующие меры помощи | I | A | B | 384–386 |

*ИМТ – индекс массы тела*

*[a] Класс рекомендации, [b] Уровень доказательности, [c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности, [d] На основании влияния на АД и/или профиль сердечно-сосудистых факторов риска,[e] На основании исследований конечных точек*

тиазидные, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина, - все они подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций. Тем не менее, далее обсуждается ряд относительно недавно появившихся аспектов лечения.

## 5.2.1.1 Бета-блокаторы

Причины, по которым, в отличие от некоторых других рекомендаций, бета-блокаторы по-прежнему остаются возможным вариантом антигипертензивной терапии, были представлены в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. и подробно обсуждались в пересмотренном документе 2009 г. [2,141]. Признавая низкое качество доказательных данных, кохрановский мета-анализ (во многом повторивший мета-анализ 2006 г. тех же авторов) [396,397] отметил, что бета-блокаторы могут уступать некоторым (но не всем) другим классам препаратов по ряду конечных точек. Конкретнее, они, по-видимому, уступают антагонистам кальция (но не диуретикам и ингибиторам АПФ) по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий, уступают антагонистам кальция и ингибиторам АПФ по инсультам и эквивалентны антагонистам кальция, ингибиторам АПФ и диуретикам по ИБС. С другой стороны, в крупном мета-анализе, проведенном Law et al., было показано, что начало терапии с бета-блокаторов (I) столь же эффективно, как другие основные классы антигипертензивных средств, предотвращает коронарные исходы и (II) высоко эффективно предотвращает сердечно-сосудистые события у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, и у больных сердечной недостаточностью [284]. В мета-анализе, выполненном сотрудничающей группой исследователей антигипертензивной терапии, также отмечалось, что частота сердечно-сосудистых конечных точек при лечении бета-блокаторами и/или диуретиками или их комбинацией такая же, как при использовании препаратов других классов [394].

Несколько меньшую эффективность бета-блокаторов в плане профилактики инсульта [284] связывали с их меньшей способностью снижать центральное САД и пульсовое давление [398,399]. Однако меньшая профилактическая эффективность в отношении инсульта присуща и ингибиторам АПФ [284], хотя последние, по имеющимся публикациям, снижают центральное АД лучше, чем бета-блокаторы [398]. По-видимому, бета-блокаторы также (I) имеют больше побочных эффектов, хотя в ходе двойных слепых исследований отличия от других препаратов в этом плане оказались менее выраженными, [400] и (II) несколько менее эффективны, чем ингибиторы РАС и антагонисты кальция в плане замедления или отсрочки поражения органов-мишеней, например, ГЛЖ, толщины комплекса интима-медия в сонных артериях, аортальная жесткость и ремоделирование мелких артерий [141]. Кроме того, бета-блокаторы способствуют прибавке массы тела [401] и, особенно в комбинации с диуретиками, способствуют развитию диабета у предрасположенных пациентов [402]. Возможно, последний феномен был преувеличен, в связи с тем, что в анализ всех исследований включали только больных без диабета или с уровнем гликемии <7,0 ммоль/л, игнорируя тот факт, что у существенного числа больных с исходным диагнозом диабета этот диагноз в конце исследования не подтверждался. Это совершенно очевидно уменьшает значение лекарственного диабета и заставляет сомневаться в правильности определения диабета, которое использовалось в вышеупомянутом анализе [403]. Некоторые ограничения традиционных бета-блокаторов отсутствуют у ряда вазодилатирующих бета-блокаторов, таких как целипролол, карведилол и небиволол, шире применяющихся сегодня, лучше снижающих центральное пульсовое давление и аортальную жесткость, чем атенолол или метопролол [404–406], и меньше влияющих на чувствительность к инсулину, чем метопролол [407,408]. Недавно было показано, что небиволол не ухудшает толерантность к глюкозе, в сравнении с плацебо, а также в комбинации с гидрохлортиазидом [409]. И карведилол, и небиволол хорошо проявили себя в РКИ, хотя больше при сердечной недостаточности, чем при АГ [410]. Наконец, недавно было описано, что бета-блокаторы не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при хронической обструктивной болезни легких [411].

## 5.2.1.2 Диуретики

Диуретики оставались краеугольным камнем антигипертензивной терапии как минимум с момента появления первого отчета Объединенного Национального комитета (JNC) в 1977 г. [412] и первого отчета ВОЗ в 1978 г. [413]. В 2003 г. они попрежнему позиционировались как единственные препараты первой линии для начала лечения как в отчете JNC-7 [264], так и рекомендациях ВОЗ/Международного общества гипертонии [55,264]. При широком назначении тиазидных диуретиков следует учитывать наблюдение, сделанное в исследовании по предотвращению сердечно-сосудистых событий на комбинированной терапии у больных систолической гипертонией (ACCOMPLISH) [414]: комбинация диуретиков с ингибитором АПФ менее эффективно уменьшала частоту сердечно-сосудистых событий, чем комбинация того же ингибитора АПФ с антагонистом кальция. Эти интересные результаты исследования ACCOMPLISH будут обсуждаться в разделе 5.2.2, однако они нуждаются в воспроизведении, ведь ни в одном другом рандомизированном исследовании существенное превосходство антагониста кальция перед диуретиком показано не было. Следовательно, данные исследования ACCOMPLISH не выглядят достаточно значимыми, чтобы исключать диуретики из препаратов первой линии.

Кроме того, было оспорено утверждение, что такие диуретики, как хлорталидон или индапамид, более предпочтительны, чем традиционные тиазидные диуретики типа гидрохлортиазида [271]. Утверждалось, что данных, подтверждающих преимущества начальной терапии малыми дозами гидрохлоротиазида в отношении клинических конечных точек, не существует [271]. Однако это мнение не подтвердилось при более всестороннем анализе существующих фактов [332,415]. В мета-анализах, в которых был сделан вывод, что гидрохлортиазид хуже снижает амбулаторное АД, чем другие препараты, или уменьшает частоту конечных точек хуже, чем хлорталидон [416,417], было включено ограниченное число исследований, а прямые сравнительные исследования разных диуретиков в них вообще не вошли (крупных рандомизированных исследований по этому вопросу нет). В исследовании по коррекции множественных факторов риска (MRFIT) сравнение хлорталидона и гидрохлортиазида проводилось без рандомизации; кроме того, хлорталидон применялся в более высоких дозах, чем гидрохлортиазид [418]. Следовательно, рекомендаций по выбору какого-то конкретного препарата из группы диуретиков нет.

Установлено, что спиронолактон оказывает положительный эффект при сердечной недостаточности [419] и, хотя он никогда не изучался в РКИ по АГ, его можно назначать как препарат третьей или четвертой линии (см. раздел 6.14). Он будет эффективен и при лечении недиагностированных случаев первичного гиперальдостеронизма. Эплеренон также продемонстрировал положительный эффект при сердечной недостаточности и может использоваться как альтернатива спиронолактону [420].

## 5.2.1.3 Антагонисты кальция

Те же авторы, которые подняли вопрос о возможном относительном увеличении коронарных событий при лечении антагонистами кальция, впоследствии и сняли с них это подозрение. Результаты некоторых мета-анализов позволяют предполагать, что эти препараты могут быть несколько эффективнее для профилактики инсульта [284,394,421]. Однако остается неясным, с чем это может быть связано: со специфическим протективным влиянием на церебральный кровоток или с несколько лучшим или более равномерным контролем АД при лечении препаратами этого класса [141]. Открытым остаетсяи и вопрос о том, являются ли антагонисты кальция менее эффективными препаратами, чем диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ в плане профилактики развития сердечной недостаточности. В самом крупном из проведенных мета-анализов [284] антагонисты кальция уменьшали развитие новых случаев сердечной недостаточности примерно на 20%, по сравнению с плацебо, но они примерно на 20% уступали диуретикам, бета-блокаторам и ингибиторам АПФ (а это означает, что частота новых случаев сердечной недостаточности уменьшилась не на 24%, а на 19%). Меньший эффект антагонистов кальция на впервые возникшую сердечную недостаточность может также быть следствием дизайна исследований, приведших к такому заключению, согласно которому больным, рандомизированным на прием антагонистов кальция, не назначали или отменяли препараты, крайне важные для лечения сердечной недостаточности, такие как диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ [422]. На деле же во всех исследованиях, дизайн которых разрешал или рекомендовал одновременный прием диуретиков, бета-блокаторов или ингибиторов АПФ [269,299,301, 423], антагонисты кальция не уступали препаратам сравнения по эффективности профилактики сердечной недостаточности. В нескольких контролируемых исследованиях антагонисты кальция продемонстрировали более высокую эффективность, чем бета-блокаторы, в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения гипертрофии левого желудочка (см. разделы 6.11.4 и 6.12.1).

## 5.2.1.4 Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину

Оба класса препаратов относятся к наиболее широко применяющимся для антигипертензивной терапии. Результаты нескольких мета-анализов позволили предположить, что ингибиторы АПФ могут несколько уступать препаратам других классов по профилактике инсульта [284,395,421], а блокаторы рецепторов к ангиотензину могут уступать ингибиторам АПФ по профилактике инфаркта миокарда [424] и снижению общей смертности [393]. Гипотеза, возникшая в ходе этих мета-анализов, не подтвердилась результатами крупного исследования глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом (ONTARGET), в котором проводилось прямое сравнение конечных точек при лечении ингибитором АПФ рамиприлом и блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном (раздел 5.2.2.2). Исследование ONTARGET показало, что телмисартан статистически значимо не уступает рамиприлу по частоте основных сердечных конечных точек, инсультов и по общей смертности. В ходе ONTARGET также была развенчана гипотеза о том, что имеющаяся у телмисартана активность в отношении пролифератор-активируемых пероксисомальных рецепторов (PPAR) может сделать этот препарат более эффективным для профилактики или отсрочивания развития диабета. Частота впервые выявленного диабета в группах телмисартана и рамиприла в исследовании ONTARGET была одинаковой.

Несколько позже появилась гипотеза о связи блокаторов рецептора ангиотензина с развитием онкологических заболеваний [425]. В дальнейшем намного более крупный мета-анализ, куда вошли все основные рандомизированные исследования по всем главным представителям этого класса, не выявил увеличения частоты злокачественных опухолей [426]; впрочем, никаких предпосылок для этого с патогенетической точки зрения и не было [427]. К хорошо известным дополнительным свойствам ингибиторов АПФ и блокаторов рецептора ангиотензина относится только им присущий эффект снижения протеинурии (см. раздел 6.9), а также улучшение исходов при хронической сердечной недостаточности (раздел 6.11.2).

## 5.2.1.5 Ингибиторы ренина

Алискирен, прямой ингибитор ренина, действующий в месте его активации, может применяться для лечения больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Имеющиеся на сегодня данные показывают, что монотерапия алискиреном снижает САД и ДАД у молодых и пожилых больных АГ [428]. Однако его антигипертензивный эффект выше при назначении в комбинации с тиазидным диуретиком, блокатором других звеньев РААС или антагонистом кальция [429,430]. Длительное назначение препарата в рамках комбинированной терапии может благоприятно влиять (I) на бессимптомное поражение органов-мишеней, например, протеинурию [431], или (II) на прогностические биомаркеры сердечной недостаточности, например, натрийуретические пептиды В-типа [432].

Исследований по влиянию алискирена на сердечно-сосудистую и почечную заболеваемость и смертность при АГ нет. Крупномасштабное исследование у больных диабетом – исследование алискирена с кардиоренальными конечными точками при диабете 2 типа (ALTITUDE), в котором алискирен добавляли к блокатору РАС – недавно было прекращено: у этих больных из группы высокого риска сердечно-сосудистых и почечных событий повышалась частота нежелательных явлений, почечных осложнений (ТСБП и почечная летальность), гиперкалиемии и гипотонии [433]. По этой причине данная тактика лечения противопоказана в конкретных ситуациях, сходных с противопоказаниями к применению комбинации ингибитора АПФ и блокатора рецепторов

ангиотензина, установленными исследовании ONTARGET (см. раздел 5.2.2) [331]. Другое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование алискирена для профилактики основных сердечно-сосудистых событий у пожилых (APOLLO), в котором алискирен применяли в виде моно- или комбинированной терапии с тиазидным диуретиком или блокатором кальциевых каналов, также было остановлено, хотя признаков ухудшения в группе алискирена не было. В ближайшем будущем никаких исследований антигипертензивной терапии на основе алискирена с оценкой твердых клинических конечных точек не ожидается. При добавлении алискирена к стандартной терапии сердечной недостаточности положительного эффекта в отношении смертности и госпитализации не наблюдалось [434].

## 5.2.1.6 Другие антигипертензивные препараты

Препараты центрального действия и блокаторы альфа-рецепторов также относятся к эффективным антигипертензивным средствам. В настоящее время они чаще всего назначаются в составе комбинаций из нескольких препаратов. Альфа-блокатор доксазосин использовался для эффективной терапии третьей линии в англо-скандинавском исследовании сердечных исходов (ASCOT). Это будет подробно обсуждаться в разделе по резистентной АГ (6.14).

## 5.2.1.7 Антигипертензивные препараты и межвизитная вариабельность артериального давления

Недавно внимание исследователей привлекла ассоциация между изменчивостью значений АД у одного и того же пациента в ходе разных посещений врача (визитов) на фоне антигипертензивной терапии и частотой сердечно-сосудистых событий, в частности, инсульта у больных из группы высокого риска [435]. У коронарных больных с АГ стабильный контроль АД на разных визитах сопровождается меньшей частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от среднего уровня АД [436]. Однако в исследовании ELSA у больных мягкой АГ с низким сердечно-сосудистым риском предиктором прогрессирования атеросклероза сонных артерий и частоты сердечно-сосудистых событий было среднее АД на фоне лечения, а не межвизитные колебания [437]. Таким образом, нельзя считать однозначно доказанным клиническое значение межвизитной вариабельности АД у пациентов, получающих лечение, по сравнению со средними значениями АД за длительный отрезок времени.

Анализ результатов исследования ASCOT свидетельствуют о том, что межвизитная вариабельность АД при лечении комбинацией антагониста кальция и ингибитора АПФ может быть меньше, чем при комбинированной терапии бета-блокатором и диуретиком [438]. Кроме того, в мета-анализе нескольких

**Таблица 14. Абсолютные и относительные противопоказания к применению антигипертензивных препаратов**

| Препарат | Абсолютное противопоказание | Относительное противопоказание |
|---|---|---|
| Диуретики (тиазидные) | Подагра | Метаболический синдром<br>Нарушение толерантности к глюкозе<br>Беременность<br>Гиперкальциемия<br>Гипокалиемия |
| Бета-блокаторы | Бронхиальная астма<br>АВ блокада (2 или 3 степени) | Метаболический синдром<br>Нарушение толерантности к глюкозе<br>Спортсмены и физически активные пациенты<br>Хроническая обструктивная болезнь легких (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов) |
| Антагонисты кальция (дигидропиридиновые) | | Тахиаритмия<br>Сердечная недостаточность |
| Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) | АВ блокада (2 или 3 степени, трифасцикулярная блокада)<br>Тяжелое нарушение функции левого желудочка<br>Сердечная недостаточность | |
| Ингибиторы АПФ | Беременность<br>Ангионевротический отек<br>Гиперкалиемия<br>Двусторонний стеноз почечных артерий | Женщины, способные к деторождению |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина | Беременность<br>Гиперкалиемия<br>Двусторонний стеноз почечных артерий | Женщины, способные к деторождению |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов | Острая или тяжелая почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин)<br>Гиперкалиемия | |

*АВ – атриовентрикулярная, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации*

исследований было сделано заключение, что межвизитная вариабельность АД более выражена у больных, получающих бета-блокаторы, чем препараты других классов [439,440]. И все же причина, лежащая в основе межвизитной вариабельности АД неизвестна – зависит ли она действительно от фармакотерапии или же является маркером приверженности к лечению Вышеупомянутые мета-анализы основывали свои результаты на вариабельности АД у разных больных (т.е., на диапазоне колебания АД на фоне лечения в группе в целом), но не на вариабельности АД у одного и то же пациента. Использование вариабельности АД у разных больных как суррогатного маркера вариабельности у одного и того же больного в целях классификации антигипертензивных препаратов на препараты с большими или меньшими межвизитными колебаниями АД или с более или менее стабильным контролем АД [439,440] представляется неоправданным, так как существуют расхождения между двумя параметрами [441]. Кроме того, несмотря ни на какие возможные корреляции, два этих типа вариабельности вряд ли отражают одни и те же феномены [442]. В практическом отношении до тех пор, пока в новых крупномасштабных исследованиях не будет проанализирована межвизитная вариабельность АД у одного и того же пациента, вариабельность между разными пациентами не следует использовать как критерий выбора антигипертензивных препаратов. Однако она остается интересным объектом для будущих исследований.

## 5.2.1.8 Нужно ли располагать антигипертензивные препараты в порядке предпочтения?

Как только достигнуто согласие, что: (i) основным механизмом пользы антигипертензивной терапии является само по себе снижение АД (ii) влияние разных препаратов на связанные с АГ исходы одинаково или различается лишь в минимальной степени (iii) предсказать тип исхода у конкретного больного невозможно и (iv) все классы антигипертензивных средств имеют свои преимущества и противопоказания (таблица 14), становится ясно, что универсальное ранжирование препаратов для снижения АД не основано на доказательствах [141,443]. Вместо того, чтобы заниматься универсальным ранжированием, рабочая группа решила подтвердить (с небольшими изменениями) таблицу из рекомендаций ESH/ESC 2007 г. [2] с указанием препаратов, целесообразных в конкретных ситуациях, учитывая при этом, что некоторые классы лекарств использовались предпочтительно в исследованиях конкретных клинических ситуациях или показали более заметную эффективность при конкретных разновидностях

**Таблица 15. Препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах**

| Клиническая ситуация | Препарат |
|---|---|
| **Бессимптомное поражение органов-мишеней** | |
| ГЛЖ | Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА |
| Бессимптомный атеросклероз | Антагонист кальция, ингибитор АПФ |
| Микроальбуминурия | Ингибитор АПФ, БРА |
| Нарушение функции почек | Ингибитор АПФ, БРА |
| Сердечно-сосудистое событие | |
| Инсульт в анамнезе | Любой препарат, эффективно снижающий АД |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА |
| Стенокардия | Бета-блокатор, антагонист кальция |
| **Сердечная недостаточность** | Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов |
| Аневризма аорты | Бета-блокаторы |
| Фибрилляция предсердий, профилактика | БРА, ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов |
| Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков | Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция |
| ТСБП/протеинурия | Ингибитор АПФ, БРА |
| Периферическое поражение артерий | Ингибитор АПФ, антагонист кальция |
| Прочее | |
| ИСАГ (пожилой и старческий возраст) | Диуретик, антагонист кальция |
| Метаболический синдром | Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция |
| Сахарный диабет | Ингибитор АПФ, БРА |
| Беременность | Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция |
| Негроидная раса | Диуретик, антагонист кальция |

*АПФ – ангиотензинпревращающий фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина, АД - артериальное давление, ТСБП – терминальная стадия болезни почек, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка*

поражения органов-мишеней (подробные доказательные данные см. в публикации Mancia et al.) [2] (таблица 15). Нет никаких доказательств того, что препарат следует выбирать с учетом возраста или пола (за исключением мер предосторожности при назначении ингибиторов РАС женщинам, способным к деторождению, из-за возможного тератогенного действия) [444, 445]. В любом случае, врачи должны обращать внимание на побочные эффекты лекарств, даже чисто субъективного характера, так как они сильнейшим образом влияют на приверженность терапии. При необходимости следует корректировать дозы или выбирать другие препараты, чтобы наилучшим образом сочетать эффективность и переносимость.

## 5.2.2 Монотерапия и комбинированная терапия

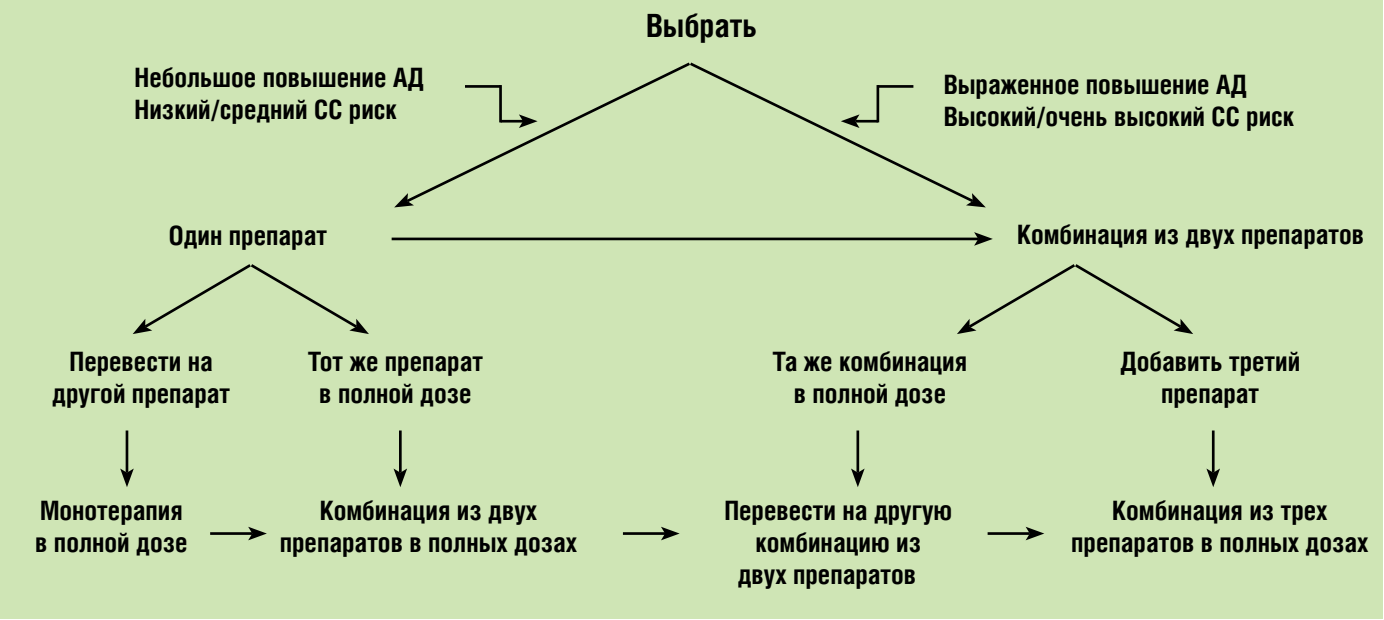
### 5.2.2.1 «За» и «против» двух подходов

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. подчеркивалось, что, независимо от вида препарата, монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ, а большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов [2]. Следовательно, вопрос заключается не в том, нужна ли комбинированная терапия, а в том, нужно ли всегда сначала пробовать монотерапию или же можно начинать лечение с комбинации, и если да, то когда.

Очевидное преимущество начальной монотерапии – это назначение одного препарата, что позволяет оценить именно его эффективность и побочные действия. Недостатки же заключаются в том, что, когда монотерапия неэффективна или недостаточно эффективна, то поиск другой, более эффективной или лучше переносящейся монотерапии, может быть неприятным, разочаровывающим процессом, снижающим приверженность лечению. Кроме того, мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата [446]. Преимущества начальной комбинированной терапии – это более быстрый ответ у большого числа пациентов (что потенциально хорошо для больных высокого риска), более высокая вероятность достижения целевого АД у больных с высокими значениями АД и меньшая вероятность ухудшения приверженности терапии при многочисленных сменах препаратов. Действительно, недавно проведенный опрос показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем больные, которым назначена любая монотерапия [447]. Еще одно преимущество – наличие физиологической и фармакологической синергидности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов и давать более выраженные преимущества, чем один препарат. Недостаток начальной комбинированной фармакотерапии заключается в том, что один из препаратов (неизвестно, какой именно) может быть неэффективным.

В целом, можно еще раз подтвердить предложение, сформулированное в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [2], о целесообразности начала лечения с комбинации препаратов у больных из группы высокого риска или с очень высоким исходным АД.

Если терапию начинают с одного или с комбинации двух препаратов, их дозы можно постепенно увеличивать, при необходимости, до достижения целевого АД. Если на комбинации двух препаратов в полных дозах целевое АД не достигается, можно перевести пациента на другую комбинацию из двух препаратов или добавить третий препарат. Однако в случаях резистентной АГ при добавлении каждого нового препарата нужно внимательно отслеживать результат и любой явно неэффективный или минимально эффективный препарат следует заменять, а не сохранять автоматически в рамках постепенного усиления многокомпонентной фармакотерапии (рисунок 3).




*АД – артериальное давление, СС – сердечно-сосудистый*

*Рисунок 3. Сравнение тактики монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД. Во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, нужно переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике.*

**Таблица 16. Основные лекарственные комбинации, использовавшиеся в исследованиях антигипертензивной терапии в рамках постепенно усиления терапии путем добавления препарата или после рандомизации на применение комбинации**

| Исследование | Препарат сравнения | Тип больных | Разница САД (мм рт. ст.) | Результаты |
|---|---|---|---|---|
| *Комбинация ингибитора АПФ и диуретика* | | | | |
| PROGRESS[296] | Плацебо | Инсульт или ТИА в анамнезе | –9 | Инсульт: -28% (P < 0.001) |
| ADVANCE[276] | Плацебо | Диабет | –5.6 | Микро-/макрососудистые события: –9% (P = 0.04) |
| HYVET287 | Плацебо | Больные АГ в возрасте ≥80 лет | –15 | СС события: –34% (P < 0.001) |
| CAPPP455 | ББ + диуретик | Больные АГ | +3 | СС события: +5% (НЗ) |
| *Комбинация блокатора рецепторов ангиотензина и диуретика* | | | | |
| SCOPE450 | Диуретик + плацебо | Больные АГ в возрасте ≥70 лет | –3.2 | Нефатальные инсульты: –28% (P = 0.04) |
| LIFE457 | ББ + диуретик | Больные АГ с ГЛЖ | –1 | Инсульт: –26% (P < 0.001) |
| *Комбинация антагониста кальция и диуретика* | | | | |
| FEVER269 | Диуретик + плацебо | Больные АГ | –4 | СС события: –27% (P < 0.001) |
| ELSA186 | ББ + диуретик | Больные АГ | 0 | Разница по СС событиям НЗ |
| CONVINCE458 | ББ + диуретик | Больные АГ с факторами риска | 0 | Разница по СС событиям НЗ |
| VALUE456 | БРА + диуретик | Больные АГ высокого риска | –2.2 | СС события: –3% (НЗ) |
| *Комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция* | | | | |
| SystEur451 | Плацебо | Пожилые с ИСАГ | –10 | СС события: –31% (P < 0.001) |
| SystChina452 | Плацебо | Пожилые с ИСАГ | –9 | СС события: –37% (P < 0.004) |
| NORDIL461 | ББ + диуретик | Больные АГ | +3 | Разница по СС событиям НЗ |
| INVEST459 | ББ + диуретик | Больные АГ с ИБС | 0 | Разница по СС событиям НЗ |
| ASCOT423 | ББ + диуретик | Больные АГ с факторами риска | –3 | СС события: –16% (P < 0.001) |
| ACCOMPLISH414 | ИАПФ + диуретик | Больные АГ с факторами риска | –1 | СС события: –21% (P < 0.001) |
| *Комбинация бета-блокатора и диуретика* | | | | |
| Coope & Warrender453 | Плацебо | Пожилые больные АГ | –18 | Инсульт: –42% (P < 0.03) |
| SHEP449 | Плацебо | Пожилые с ИСАГ | –13 | Инсульт: –36% (P < 0.001) |
| STOP454 | Плацебо | Пожилые больные АГ | –23 | СС события: –40%(P = 0.003) |
| STOP 2460 | ИАПФ или АК | Больные АГ | 0 | Разница по СС событиям НЗ |
| CAPPP455 | ИАПФ + диуретик | Больные АГ | –3 | СС события: –5% (НЗ) |
| LIFE457 | БРА + диуретик | Больные АГ с ГЛЖ | +1 | Инсульт: +26% (P < 0.001) |
| ALLHAT448 | ИАПФ + ББ | Больные АГ с факторами риска | –2 | Разница по СС событиям НЗ |
| ALLHAT448 | АК + ББ | Больные АГ с факторами риска | –1 | Разница по СС событиям НЗ |
| CONVINCE458 | АК + диуретик | Больные АГ с факторами риска | 0 | Разница по СС событиям НЗ |
| NORDIL461 | ИАПФ + АК | Больные АГ | –3 | Разница по СС событиям НЗ |
| INVEST459 | ИАПФ + АК | Больные АГ с ИБС | 0 | Разница по СС событиям НЗ |
| ASCOT423 | ИАПФ + АК | Больные АГ с факторами риска | +3 | СС события: +16% (P < 0.001) |
| *Комбинация двух блокаторов РАС /ингибитора АПФ + блокатора рецепторов ангиотензина или блокатора РАС + ингибитора ренина* | | | | |
| ONTARGET463 | ИАПФ или БРА | Больные высокого риска | -3 | Увеличение почечных событий |
| ALTITUDE433 | ИАПФ или БРА | Больные СД высокого риска | - 1.3 | Увеличение почечных событий |

*ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина, ББ – бета-блокатор, АК – антагонист кальция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СС – сердечно-сосудистый, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НЗ – незначима, РАС – ренин-ангиотензиновая система, ТИА – транзиторная ишемическая атака*

## 5.2.2.2 Предпочтительные лекарственные комбинации

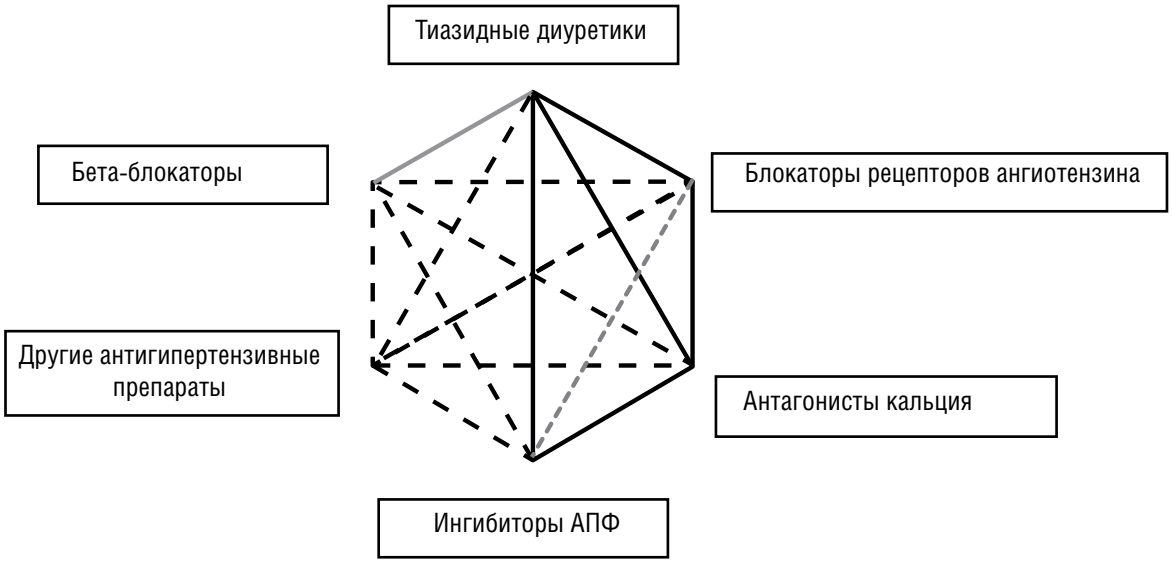
О том, какие комбинации препаратов эффективно снижают сердечно-сосудистые конечные точки, можно судить лишь по косвенным данным рандомизированных исследований. Среди большого числа РКИ по антигипертензивной терапии лишь в трех систематически применялась конкретная комбинация из двух препаратов хотя бы в одной из групп. В исследовании ADVANCE сравнивали комбинацию ингибитора АПФ и диуретика с плацебо (и то, и другое добавляли к уже проводимой фоновой терапии) [276]. В исследовании FEVER сравнивали комбинацию антагониста кальция и диуретика с монотерапией диуретиком (плюс плацебо) [269]. В исследовании ACCOMPLISH сравнивали один и тот же ингибитор АПФ в комбинации либо с диуретиком, либо с антагонистом кальция [414]. Во всех остальных работах лечение в каждой группе начинали с монотерапии, а затем части больных назначали дополнительный препарат (иногда не один). В некоторых исследованиях второй препарат выбирал исследователь среди тех препаратов, которые не использовались в другой терапевтической группе, как это было, например, в исследовании антигипертензивной и гиполипидемической терапии для профилактики инфаркта миокарда (ALLHAT) [448].

С учетом этого важного замечания, из таблицы 16 можно видеть, что, за исключением, блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция (никогда систематически не использовавшихся в исследовании с конечными точками), все комбинации применялись как минимум в одной группе активной терапии в плацебо-контролируемых исследованиях. При этом в группе активной терапии были продемонстрированы существенные преимущества [269,276,287,296,449–454]. В исследованиях со сравнением разных режимов у меньшего или большего процента пациентов применялись все комбинации, без существенных различий в эффективности [186,445,448,455,456,458–461]. Единственным исключением служат два исследования, где большая часть пациентов получала либо комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина и диуретик, либо комбинацию антагониста кальция с ингибиторов АПФ [423,457]. Обе эти комбинации превосходили комбинацию бета-блокатора с диуретиком по снижению числа сердечно-сосудистых событий.

Следует признать, что в ряде других исследований комбинация бета-блокатора с диуретиком была столь же эффективна, как и другие комбинации [448,455,460,461], а в трех исследованиях – более эффективна, чем плацебо [449,453,454]. Однако, на фоне применения комбинации бета-блокатора и диуретика, по-видимому, чаще, чем на других комбинациях, регистрируются новые случаи впервые выявленного диабета у предрасположенных к нему лиц [462].

В единственном исследовании с прямым сравнением двух комбинаций у всех пациентов (ACCOMPLISH) [414] было выявлено значимое превосходство комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция перед комбинацией ингибитора АПФ с диуретиком, хотя АД в двух группах не различалось. Эти неожиданные результаты нуждаются в воспроизведении, так как сравнительные исследования терапии на основе антагониста кальция с терапией на основе диуретика никогда не обнаруживали преимуществ антагониста кальция. Тем не менее, необходимо изучить вероятность того, что результаты исследования ACCOMPLISH могут быть обусловлены более эффективным снижением центрального АД под влиянием блокатора РАС и антагониста кальция [398,399,464].

Единственная комбинация, которую, судя по результатам исследований, рекомендовать нельзя, - это комбинация двух разных блокаторов РАС. Данные исследования ONTARGET [331,463] о том, что комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина сопровождается значительным увеличением числа случаев ТСБП, недавно были подтверждены в исследовании ALTITUDE у больных диабетом [433]. Оно было преждевременно остановлено из-за увеличения числа ТСБП и инсультов в группе, в которой к уже проводимой терапии ингибитором АПФ или блокатором ре-




*АПФ – ангиотензинпревращающий фермент*

*Рисунок 4. Возможные комбинации классов антигипертензивных препаратов. Черные сплошные линии: предпочтительные комбинации, серая сплошная линия – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, серая пунктирная линия – не рекомендуемая комбинация. Хотя верапамил и дилтиазем иногда применяются вместе с бета-блокатором для контроля желудочкового ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий, обычно с бета-блокаторами следует комбинировать только дигидропиридиновые антагонисты кальция.*

цепторов ангиотензина добавляли ингибитор ренина алискирен. Следует, однако, ответить, что уровни АД в исследовании ALTITUDE не столь тщательно мониторировались на предмет развития гипотонии. Наиболее широко используемые двухкомпонентные комбинации препаратов показаны на схеме на рисунке 4.

## 5.2.2.3 Комбинации фиксированных доз или комбинированные препараты

Как и в предыдущих, в рекомендациях ESH/ESC 2013 г. поощряется применение комбинаций из фиксированных доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, так как уменьшение числа таблеток, которые ежедневно должен принимать пациент, улучшает приверженность лечению (которая при АГ, к сожалению, низка) и улучшает контроль АД [465,466]. Такой подход сейчас легче реализовать благодаря наличию различных комбинаций одних и тех же компонентов в разных дозах, что сводит к минимуму одно из неудобств, а именно – невозможность увеличить дозу одного из препаратов независимо от другого. Сказанное относится также и к комбинациям фиксированных доз трех препаратов (обычно это блокатор РАС, антагонист кальция и диуретик), которых появляется все больше. Существует и так называемая «мультитаблетка», т.е., комбинация фиксированных доз нескольких антигипертензивных препаратов со статином и небольшой дозой аспирина, в основе которой лежит факт, что у больных АГ часто имеется дислипидемия и нередко – высокий сердечно-сосудистый риск [12,13]. Одно из исследований показало, что объединенные в одной мультитаблетке разные препараты сохраняют все или большинство своих обычных эффектов [467]. Однако упрощение лечения с помощью подобного подхода целесообразно лишь в тех случаях, если предварительно у конкретного пациента была установлена необходимость в применении каждого из компонентов мультитаблетки [141].

## 5.2.3 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения и выбору препаратов

**Тактика лечения и выбор препаратов**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, - все они подходят и рекомендуются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, либо в виде монотерапии или в определенных комбинациях друг с другом | I | A | 284, 332 |
| Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней | IIa | C | - |
| У больных с очень высоким исходным АД или имеющим высокий сердечно-сосудистый риск может быть целесообразным начинать антигипертензивную терапию с комбинации из двух препаратов | IIb | C | - |
| Комбинация из двух блокаторов РАС не рекомендуется и должна отменяться | III | A | 331, 433, 463 |
| Целесообразно применять и другие комбинации, которые могут быть эффективными в зависимости от степени снижения АД. Однако предпочтительными являются комбинации, которые показали эффективность в клинических исследованиях | IIa | C | - |
| Комбинации двух антигипертензивных препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке могут быть рекомендованы и предпочтительны, так как уменьшение числа ежедневных таблеток улучшает приверженность лечению, которая у больных АГ низкая | IIb | B | 465 |

*АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

*Представляем*

# АМЗААР

***амлодипин+лозартан***

## ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩАЯ МОЩНОСТЬ В СНИЖЕНИИ АД

Взаимодополняющий механизм действия лозартана и амлодипина для эффективного снижения артериального давления **в одной таблетке**[1]

## *ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ,[1] ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ НЕДОСТАТОЧНО МОНОТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ ИЛИ АМЛОДИПИНОМ[1]*

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к активным компонентам и/или вспомогательным компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая печеночная недостаточность, гемодинамически выраженный стеноз устья аорты, шок, возраст до 18 лет, тяжелая артериальная гипотензия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частыми побочными эффектами в клинических исследованиях АМЗААРа были головная боль и головокружение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: применение препаратов во время второго и третьего триместров беременности, оказывающих прямое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может привести к повреждению и гибели развивающегося плода. При установлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата АМЗААР®

**Ссылки**: **1.** Data on file, MSD

MSD

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com
CARD-1069260-0009 2/2013

АМЗААР
амлодипин + лозартан

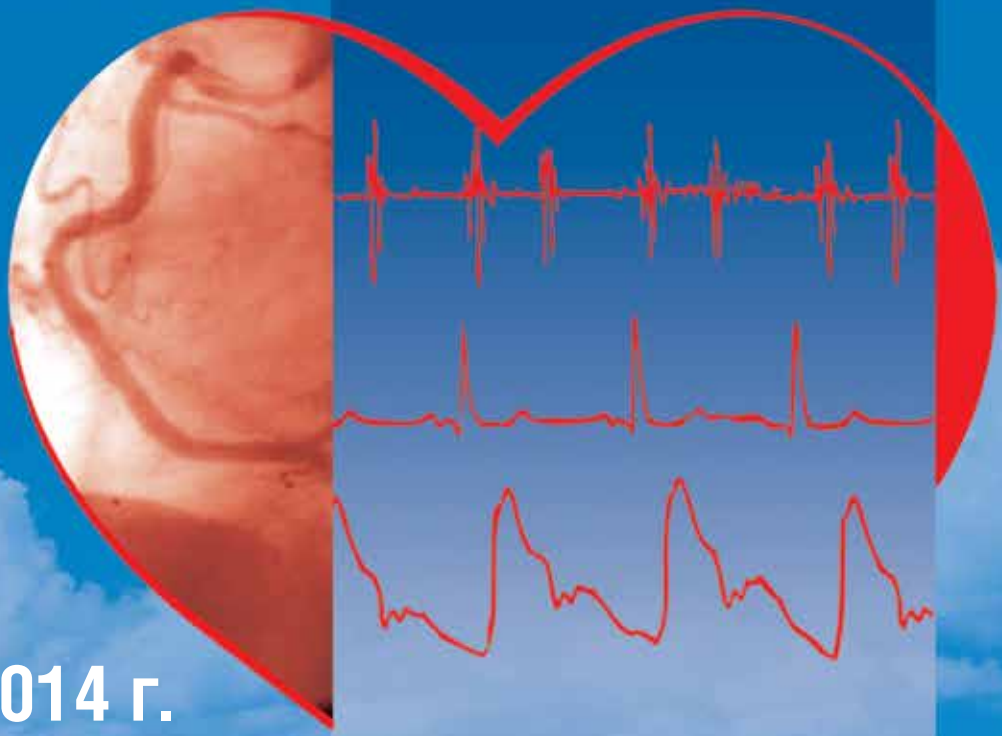
Министерство здравоохранения РФ

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ

# Достижения в современной кардиологии

*Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция (54 ежегодная сессия Российского кардиологического научно-производственного комплекса)*

**Прием тезисов до 1 мая 2014 г. www.cardioweb.ru**



## 9-10 июня 2014 г.
## г. Москва

# 6 ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ

## 6.1 «Гипертония «белого халата»

Если доказательных данных в пользу медикаментозной терапии больных АГ 1 степени низкого и среднего риска немного (см. раздел 4.2.3), то данных по «гипертонии белого халата» еще меньше. Никогда, ни в одном рандомизированном исследовании не изучался вопрос, ведет ли назначение антигипертензивных препаратов таким пациентам к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На сегодня информация ограничена в основном анализом подгруппы больных в Европейском исследовании систолической гипертонии (SYSTEUR). На основании небольшого числа клинических событий в нем был сделан вывод, что у лиц с «гипертонией белого халата» фармакотерапия снижает амбулаторное АД условиях и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в меньшей степени, чем у больных стойкой АГ [468].

Сориентироваться в отношении лечения в индивидуальных случаях помогут следующие соображения. У пациентов с «гипертонией белого халата» часто обнаруживаются метаболические факторы риска и определенная степень бессимптомного поражения органов-мишеней (см. раздел 3.1.3), наличие которых повышает сердечно-сосудистый риск. У этих пациентов с высоким риском и «гипертонией белого халата», в дополнение к надлежащему изменению образа жизни, может быть целесообразной медикаментозная терапия. И немедикаментозная, и медикаментозная терапия могут рассматриваться также при нормальных значениях амбулаторного АД в сочетании с повышенными значениями домашнего АД (или наоборот), так как это состояние также характеризуется повышенным сердечно-сосудистым риском [105]. Если дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска нет, можно ограничиться только изменением образа жизни. Однако за таким решением должно последовать тщательное динамическое наблюдение (включая периодическое внеофисное мониторирование АД), так как у лиц с «гипертонией белого халата» внеофисное АД часто выше, чем у настоящих нормотоников, а также потому, что пациенты с «гипертонией белого халата» имеют повышенный риск поражения органов-мишеней и прогрессирования в диабет и стойкую АГ (см. раздел 3.1.3). Необходимо также учитывать, что, в связи с высокой распространенностью «гипертонии белого халата» (особенно при мягкой и умеренной АГ), она почти наверняка была хорошо представлена в исследованиях антигипертензивных препаратов, где критерием терапии служило снижение офисного АД. Рекомендации по тактике лечения «гипертонии белого халата» представлены далее.

## 6.2 Маскированная гипертония

Изолированная амбулаторная, или маскированная, АГ диагностируется нечасто, так как при нормальных значениях АД в клинике довольно редко проводится амбулаторное или домашнее измерение АД. Если же такой диагноз поставлен, необходимо рекомендовать и мероприятия по коррекции образа жизни, и антигипертензивную фармакотерапию, так как многократно было установлено, что маскированная АГ сопровождается сердечно-сосудистым риском, близким к таковому при офисной и внеофисной АГ [109,112, 117,469]. Как при принятии решения о назначении лечения, так и в ходе динамического наблюдения следует обращать внимание на метаболические факторы риска и поражение органов-мишеней, так как эти состояния при маскированной гипертонии встречаются гораздо чаще, чем у лиц с нормальным АД. Эффективность антигипертензивной терапии следует оценивать с помощью СМАД и/или ДМАД.

### 6.2.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения «гипертонии белого халата» и маскированной гипертонии

**Тактика лечения при «гипертонии белого халата» и маскированная гипертонии**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] |
|---|---|---|
| У лиц с «гипертонией белого халата» терапевтическое вмешательство целесообразно ограничивать только изменением образа жизни, но за таким решением должно последовать тщательное динамическое наблюдение | IIa | C |
| У больных «гипертонией белого халата» с более высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным метаболическими нарушениями или бессимптомным поражением органов-мишеней, может быть целесообразной медикаментозная терапия, в дополнение к изменению образа жизни | IIb | C |
| При маскированной АГ целесообразно назначать как изменение образа жизни, так и антигипертензивную медикаментозную терапию, так как неоднократно установлено, что АГ этого типа характеризуется сердечно-сосудистым риском, очень близким к таковому при офисной и внеофисной АГ | IIa | C |

[a] *Класс рекомендации*
[b] *Уровень доказательности.*

## 6.3 Больные пожилого и старческого возраста

В предыдущих разделах (4.2.5 и 4.3.3) мы упоминали о существовании надежных доказательств пользы от снижения АД с помощью антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, но только у тех, у кого исходное САД превышало 160 мм рт.ст. и затем было снижено до уровня <150, но не <140 мм рт.ст. Следовательно, рекомендация по снижению САД до <150 мм рт.ст. у лиц пожилого и старческого возраста с уровнем САД >160 мм рт.ст. имеет высокий уровень доказательности. Однако антигипертензивная терапия может быть целесообразной и при значениях САД >140 мм рт.ст. и целевом уровне <140 мм рт.ст.. Это относится, по крайней мере, к больным пожилого и старческого возраста моложе 80 лет, если они находятся в удовлетворительном общем состоянии и хорошо переносят терапию.

Прямых доказательств эффекта антигипертензивной терапии у больных старше 80 лет на момент подготовки рекомендаций ESH/ESC 2007 г. еще не было. Затем были опубликованы результаты исследования гипертонии у очень старых пациентов (HYVET) [287], в котором сравнивали активную терапию (диуретик индапамид, при необходимости – с добавлением ингибитора АПФ периндоприла) с плацебо у лиц старше 80 лет с исходным САД >160 мм рт.ст. Было получено значительное снижение числа основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности при целевых значениях САД <150 мм рт.ст. (в реальности среднее достигнутое САД составило 144 мм рт.ст.). В исследование HYVET специально набирали больных, находившихся в хорошем состоянии физического и психического здоровья, исключая из него больных и ослабленных пациентов, которых так много среди восьмидесятилетних. Кроме того, из него исключались больные с клинически значимой ортостатической гипотонией. Продолжительность наблюдения была довольно короткой (средняя – 1.5 года), так как исследование было прервано досрочно комитетом по мониторингу безопасности. В РКИ, продемонстрировавших положительное влияние антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, применялись препараты разных классов, поэтому имеются доказательства пользы диуретиков [287,449,454,470,471], бета-блокаторов [453,454], антагонистов кальция [451,452,460], ингибиторов АПФ [460] и блокаторов рецепторов ангиотензина [450]. В трех исследованиях по изолированной систолической АГ применялся диуретик [449] или антагонист кальция [451,452].

В мета-анализе проспективных исследований сравнивали эффекты разных антигипертензивных режимов у пациентов моложе и старше 65 лет. В нем не было найдено доказательств того, что разные классы препаратов имеют разную эффективность у молодых и пожилых больных [444].

### 6.3.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста

**Тактика антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Существует солидная доказательная база, чтобы рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста с уровнем САД ≥160 мм рт.ст. снижение САД до уровня 140 – 150 мм рт.ст. | I | A | 141, 265 |
| У больных АГ в возрасте <80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, антигипертензивная терапия может считаться целесообразной при САД ≥140 мм рт.ст., а целевые уровни САД могут быть установлены <140 мм рт.ст., при условии хорошей переносимости терапии | IIb | C | – |
| У больных старше 80 лет с исходным САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снижать САД до уровня 140 - 150 мм рт.ст., при условии, если они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья | I | B | 287 |
| У ослабленных больных пожилого и старческого возраста рекомендуется оставлять решение об антигипертензивной терапии на усмотрение лечащего врача, при условии наблюдения за клинической эффективностью лечения | I | C | – |
| Когда больной АГ, получающий антигипертензивную терапию, достигает 80 лет, целесообразно продолжать эту терапию, если она хорошо переносится | IIa | C | – |
| У больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты, хотя при изолированной систолической АГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция | I | A | 444, 449, 451, 452 |

*САД – систолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертония*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

## 6.4 Молодые больные

Молодым пациентам с умеренным повышением АД практически невозможно дать рекомендации, который бы основывались непосредственно на доказательных данных интервенционных исследований, так как исходы у таких пациентов наступают через много лет. Недавно были опубликованы результаты важного шведского обсервационного исследования у 1,2 миллиона мужчин, которых первично обследовали в среднем возрасте 18.4 года, на момент оценки пригодности к военной службе, а затем наблюдали в течение 24 лет (медиана) [472]. Связь САД с общей смертностью носила U-образный характер, с надиром примерно на 130 мм рт.ст., а связь с сердечно-сосудистой смертностью была непрерывной (чем выше АД, тем выше риск). У этих молодых мужчин (не имевших жестких, пораженных заболеванием артерий) связь ДАД с общей и сердечно-сосудистой смертностью была даже сильнее, чем САД, с явным пороговым значением около 90 мм рт.ст. Около 20% общей смертности этих молодых мужчин объяснялось именно уровнем ДАД. Иногда у молодых больных АГ может первым отмечаться изолированное повышение ДАД. Несмотря на отсутствие данных РКИ о пользе антигипертензивной терапии для этих молодых пациентов, фармакотерапия может быть у них целесообразной и, особенно при наличии других факторов риска, АД следует снижать до уровня менее 140/90 мм рт.ст. Совсем иная ситуация может складываться у молодых пациентов с повышением САД на плечевой артерии при нормальных показателях ДАД (<90 мм рт.ст.). Как обсуждалось в разделах 3.1.6 и 4.2.4, иногда у них бывает нормальное центральное САД, и их можно наблюдать, рекомендуя только изменения в образе жизни.

## 6.5 Женщины

Женщины в РКИ по АГ составляют 44% [473], но лишь в 24% всех сердечно-сосудистых исследований результаты приводятся с разбивкой по полу [474–475]. Анализ результатов 31 РКИ в зависимости от пола выявил одинаковое снижение АД у мужчин и женщин, без каких-либо признаков гендерных различий в органопротекции при снижении АД. Не было получено также и никаких данных, что режимы лечения на основе ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов ангиотензина или диуретиков/бета-блокаторов у пациентов одного пола эффективнее, чем у пациентов другого пола [445].

В связи с возможной тератогенностью, необходимо избегать назначения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина женщинам, способным к деторождению. Это относится и к алискирену, прямому ингибитору ренина, хотя ни одного случая применения алискирена при беременности не описано.

### 6.5.1 Оральные контрацептивы

Прием оральных контрацептивов (ОК) сопровождается небольшим, но значимым повышением АД и развитием АГ примерно у 5% пользовательниц [476,477]. Следует отметить, что в этих исследованиях применялись ОК прежнего поколения, с относительно высоким содержанием эстрогенов, по сравнению с таковым в современных препаратах (они содержат менее 50 мг эстрогенов, чаще всего 20 – 35 мг этинилэстрадиола, и малую дозу прогестинов второго или третьего поколения). После прекращения приема ОК риск развития АГ быстро падает и остается лишь немного повышенным у тех, кто ранее использовал ОК [2]. Сходные результаты позднее были получены в исследовании по профилактике терминального поражения почек и сосудов (PREVEND), в котором отдельно изучали ОК второго и третьего поколения [478]. В этом исследовании скорость экскреции альбумина с мочой после назначения ОК вначале повышалась, а после отмены ОК – падала. Дросперинон (в дозе 3 мг), новый прогестин с антиминералокортикоидным диуретическим эффектом, в комбинации с различными дозами этинилэстрадиола снижал САД на 1 – 4 мм рт.ст. в разных группах пациентов [479]. К сожалению, накапливается все больше данных о том, что применение дросперинона сопровождается более высоким риском венозных тромбоэмболий, чем левоноргестрела (синтетического прогестогена второго поколения) [480].

Ассоциация между применением комбинированных ОК и риском инфаркта миокарда изучалась очень интенсивно, но полученные заключения противоречивы. В более ранних проспективных исследованиях постоянно выявлялся повышенный риск острого инфаркта миокарда среди женщин, принимавших ОК, особенно курящих, причем даже у тех, кто курил раньше и получал ОК [481]. Есть два исследования по типу «случай-контроль» с ОК второго и третьего поколения, но с противоречивыми результатами [482,483]. В крупномасштабном шведском популяционном проспективном исследовании, в котором у большинства женщин, получавших ОК, это были препараты с малыми дозами эстрогенов и прогестинами второго и третьего поколений, не было найдено ассоциации ОК с повышением риска инфаркта миокарда [484]. Данные обсервационных исследований с применением только прогестоген-содержащих ОК не выявили повышения риска инфаркта миокарда [485].

Три отдельных мета-анализа, обобщивших более 30 исследований, показали, что у принимающих ОК женщин риск инсульта примерно в два раза выше, чем у не принимающих [486–488]. В израильском популяционном когортном исследовании прием ОК, содержащих дроспиренон, не сопровождался повышением риска ТИА и инсульта [489].

Данных по конечным точкам при использовании новейших средств гормональной контрацепции, не относящихся к оральным (инъекционным, местным, вагинальным), нет. Однако установлено, что применение трансдермальных пластырей и влагалищных колец сопровождается повышением риска венозного тромбоза, по сравнению с таковым у контрольных женщин того же возраста [490].

Хотя заболеваемость инфарктом миокарда и ишемическим инсультом в возрастной группе женщин, пользующихся ОК, низка и связанный с ОК абсолютный риск мал, он все же серьезное влияние на здоровье женщин в целом, так как 30–45% женщин репродуктивного возраста применяют ОК. Современные рекомендации подчеркивают необходимость тщательного выбора ОК и начала их приема после сопоставления риска и пользы у индивидуальной пациентки [491]. АД следует измерять с соблюдением всех правил, и одного значения АД недостаточно, чтобы диагностировать АГ [492]. Женщин в возрасте 35 лет и старше нужно обследовать для оценки сердечно-сосудистых факторов риска, включая АГ. Не рекомендуется применять ОК женщинам с неконтролируемой АГ. Отмены комбинированных ОК у женщин с АГ может улуч-

шить контроль АД [493]. Курящим женщинам старше 35 лет ОК нужно рекомендовать с осторожностью [494].

## 6.5.2 Заместительная гормональная терапия

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов не следует назначать для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [495]. Если они все же иногда назначаются относительно молодым женщинам в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса, то необходимо сопоставить преимущества с возможным риском ЗГТ [490,496]. Вероятность повышения АД при проведении ЗГТ женщинам с АГ в менопаузе небольшая [497].

## 6.5.3 Беременность

Патология, сопровождающаяся повышением АД при беременности, недавно была проанализирована в рекомендациях ESC по ведению сердечно-сосудистых заболеваний по время беременности [498] и в документах других организаций [499]. В отсутствие РКИ рекомендации можно давать только на основе мнения экспертов. Все согласны, что при тяжелой гипертонии во время беременности (САД >160 или ДАД >110 мм рт.ст.) медикаментозная терапия требуется и приносит пользу. Однако при небольшом и умеренном повышении АД (<160/ 110 мм рт.ст.) при беременности, вне зависимости от того, была АГ до беременности или возникла на ее фоне, польза антигипертензивной терапии не установлена, кроме снижения риска развития тяжелой АГ [500]. В международных и национальных рекомендациях указаны разные пороговые значения для начала терапии и разные целевые значения АД при беременности. Выдвинутое в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [2] предложение о целесообразности медикаментозной терапии у всех беременных женщин со стойким повышением АД до уровня >150/95 мм рт.ст. подтверждается последними данными из США, которые отражают усиливающуюся тенденцию к госпитализациям, связанным с беременностью, по поводу инсульта, особенно в послеродовом периоде, в период с 1994 по 2007 г. [501]. Кроме того, это предложение подтверждается анализом частоты инсульта у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией [502]. Несмотря на отсутствие данных, рабочая группа 2013 г. еще раз подтверждает: врачи должны рассматривать раннее начало антигипертензивной терапии при значениях АД >140/90 мм рт.ст. у женщин (I) с гестационной АГ (с протеинурией или без нее), (II) с уже имеющейся АГ, с наложившейся на нее гестационной АГ, или (III) с АГ и бессимптомным поражением органов-мишеней или наличием симптомов на любом сроке беременности. После публикации предыдущих рекомендаций [2] никакой дополнительной информации по антигипертензивным препаратам, которые можно назначать беременным женщинам с АГ, не появилось, поэтому в силе остаются рекомендации использовать метилдопу, лабеталол и нифедипин - единственный антагонист кальция, реально изучавшийся при беременности. Бета-блокаторы (которые могут вызывать задержку роста плода на ранних сроках беременности) и диуретики (при уже имеющемся снижении объема циркулирующей плазмы) следует использовать с осторожностью. Как упоминалось выше, необходимо категорически избегать применения всех препаратов, влияющих на РАС (ингибиторы АПФ, БРА, ингибиторы ренина). В неотложных случаях (преэклампсия) препаратом выбора является внутривенно вводимый лабеталол; кроме того, можно использовать нитропруссид натрия или нитроглицерин в виде внутривенной инфузии.

Существуют большие расхождения во взглядых на эффективность малых доз аспирина для профилактики преэклампсии. Несмотря на то, что в крупном мета-анализе сообщалось о небольшом профилактическом эффекте аспирина в отношении преэклампсии [503], в результате двух других самых последних анализов были сделаны противоположные выводы. Rossi и Mullin, опираясь на обобщенные данные примерно по 5000 женщин из группы высокого риска и 5000 женщин из группы низкого риска преэклампсии, сообщили об отсутствии профилактического действия малых доз аспирина [504]. Bujold et al. [505], обобщив данные по более чем 11 000 женщинам, включенным в РКИ малых доз аспирина у беременных, пришли к выводу, что у женщин, начавших терапию раньше 16 недель беременности, отмечалось значимое и выраженное снижение относительного риска преэклампсии (относительный риск 0.47) и тяжелой преэклампсии (относительный риск: 0.09), по сравнению с контролем [505]. Имея такие расхождения в данных, разумно порекомендовать следующее: женщинам с высоким риском преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, ХБП, аутоиммунные заболевания типа системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, диабет 1 или 2 типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ >35 кг/м2 на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) можно рекомендовать прием аспирина по 75 мг в сутки, начиная с 12 недели беременности и до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений.

## 6.5.4 Отдаленные сердечнососудистые осложнения гестационной гипертонии

В связи с сердечно-сосудистым и метаболическим стрессом беременность представляет собой уникальную возможность оценить пожизненный риск у конкретной женщины; преэклампсия может быть ранним индикатором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В недавно опубликованном мета-анализе было установлено, что женщины с анамнезом преэклампсии имеют почти вдвое больший риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и венозных тромбоэмболий в ближайшие 5 – 15 лет после беременности [506]. Риск развития АГ повышается почти в 4 раза [507]. Женщины с ранней преэклампсией (родоразрешение до 32 недель беременности), с мертворождением или замедлением роста плода относятся к группе наивысшего риска. Факторами риска до беременности по развитию АГ являются: старший возраст матери, повышение АД, дислипидемия, ожирение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, антифосфолипидный синдром и нарушение толерантности к глюкозе. Патология гипертонического круга признается важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [495]. По этой причине для снижения риска развития будущих

сердечно-сосудистых заболеваний после родов следует рекомендовать изменение образа жизни, регулярные измерения АД и оценку метаболических факторов риска.

### 6.5.5 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертонии у женщин

## 6.6 Сахарный диабет

Высокое АД часто встречается при диабете 1 и 2 типа; нередко отмечается и маскированная АГ [121], поэтому у больных диабетом с кажущейся нормотонией полезной диагностической процедурой может оказаться суточное амбулаторное мониторирование АД. В предыдущих разделах (4.2.6 и 4.3.4) упоминалось, что в общей популяции четких доказательств преимуществ от начала антигипертензивной фармакотерапии при уровнях САД <140 мм рт. ст. (высокое нормальное АД) не существсвует, как нет и доказательств преимущества при выборе целевых значений АД <130 мм рт.ст. Это обусловлено отсутствием подходящих исследований, в которых эти вопросы изучались бы надлежащим образом. Остается также неясным, нужно ли начинать лечение раньше и выбирать более низкие целевые значения АД при наличии диабетических микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, нейропатии). Лечение может отсрочить развитие или уменьшить выраженность микроальбуминурии, но исследования у больных диабетом, как с нормальным АД, так и с АГ, не смогли убедительно показать, что уменьшение протеинурии сопровождается также снижением твердых сердечно-сосудистых конечных точек (см. также раздел 6.9) [274,276,329]. Ни у больных с нормальным или высоким АД в исследовании активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона-MB (ADVANCE) [508], ни у больных диабетом 1 типа с нормальным АД в исследовании кандесартана при диабетической ретинопатии (DIRECT) [509] не было обнаружено влияния антигипертензивной терапии на диабетическую ретинопатию. Наконец, антигипертензивные препараты не оказывают существенного влияния на нейропатию [510]. Следовательно, доказательные рекомендации заключаются в том, чтобы начинать медикаментозную антигипертензивную терапию у всех больных диабетом со средним САД >160 мм рт.ст. Терапия также настоятельно рекомендуется больным диабетом с уровнем САД >140 мм рт.ст., при этом целью должно быть стойкое снижение АД до уровня <140 мм рт.ст. Как говорилось в разделе 4.3.4.1, целевые значения ДАД ниже 80–85 мм рт.ст. подтверждаются результатами исследований HOT и Британского проспективного исследования диабета (UKPDS) [290,293]. Насколько ниже 140 мм рт.ст. должно быть целевое значение САД у больных диабетом, неясно, так как только в двух крупных исследованиях было показано снижение частоты сердечно-сосудистых конечных точек при диабете при снижении САД до <140 мм рт.ст. (реально достигнутый средний уровень САД в них составил 139 мм рт.ст.) [270,275]. Сравнение снижения частоты сердечно-

**Тактика лечения артериальной гипертонии у женщин**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Заместительная гормональная терапия и модуляторы эстрогеновых рецепторов не рекомендуются и не должны назначаться для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Если рассматривается их назначение женщине относительного молодого возраста в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса, то необходимо взвесить пользу и потенциальный риск | III | A | 495, 496 |
| При тяжелой гипертонии у беременных (САД >160 мм рт.ст. или ДАД >110 мм рт.ст.) рекомендуется медикаментозная терапия | I | C | – |
| Медикаментозная терапия также может быть целесообразной у беременных со стойким повышением АД до ≥150/95 мм рт.ст., а также у пациенток с АД ≥140/90 мм рт.ст. при наличии гестационной АГ, субклинического поражения органов-мишеней или симптомов | IIb | C | – |
| Женщинам с высоким риском преэклампсии целесообразно назначать малые дозы аспирина с 12 недели беременности и вплоть до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений | IIb | B | 503, 504, 505 |
| У женщин, способных к деторождению, не рекомендуется и следует избегать назначения блокаторов РАС | III | C | - |
| Предпочтительными антигипертензивными препаратами при беременности являются метилдопа, лабетолол и нифедипин. В неотложных случаях (преэклампсия) целесообразно внутривенно вводить лабетолол или проводить внутривенную инфузию нитропруссида | IIa | B | 498 |

*АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – систолическое артериальное давление*

*[a] Класс рекомендации*

*[b] Уровень доказательности*

*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

сосудистых событий в разных исследованиях указывает на то, что, при одинаковой разнице САД, польза от более интенсивного снижения САД постепенно уменьшается, если эта разница в САД находится у нижней границы диапазона 139–130 мм рт.ст. [314]. Доказательные данные против снижения САД <130 мм рт.ст. были получены в исследовании ACCORD [295], в не предусмотренном протоколом анализе разных РКИ и в национальном обсервационном исследовании-регистре в Швеции, что позволяет предполагать отсутствие дальнейшего увеличение пользы при снижении АД ниже 130 мм рт.ст. [326,511,512]. Больные диабетом с протеинурией обсуждаются в разделе 6.9.

Антигипертензивные препараты следует выбирать с учетом их эффективности и переносимости. В соответствии с результатами мета-анализа, могут использоваться все классы антигипертензивных средств [394], однако выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию. Поскольку добиться контроля АД при диабете труднее [324], большинство пациентов во всех исследованиях получали комбинированную терапию, и именно комбинированная терапия чаще всего бывает целесообразной при лечении больных диабетом с АГ. Поскольку ингибиторы РАС сильнее влияют на протеинурию (см. раздел 6.9) [513], по-видимому, целесообразно включать в комбинацию либо ингибитор АПФ, либо БРА. Однако следует избегать назначения двух блокаторов РАС одновременно (включая ингибитор ренина алискирен) больным из группы высокого риска, так как это ухудшает показатели исходов, как показали исследования ALTITUDE и ONTARGET [433,463]. Полезны и тиазиды, и тиазидоподобные диуретики, которые часто применяются вместе с ингибиторами РАС. Показана и польза антагонистов кальция, особенно в комбинации с блокатором РАС. Хотя бета-блокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они являются полезной составляющей комбинированной терапии для контроля АД, особенно у больных с ИБС и сердечной недостаточностью.

## 6.6.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных диабетом

## 6.7 Метаболический синдром

Существуют различные критерии определения метаболического синдрома, что связано с разными определениями центрального ожирения, хотя в 2009 г. было представлено так называемое «гармонизированное определение» [514]. В настоящее время мнение о том, что метаболический синдром является полезной клинической концепцией, оспаривается, главным образом, потому что оказалось трудно доказать, что он что-то добавляет к прогностической силе своих отдельных факторов [515,516]. Высокое нормальное АД и АГ представляют собой частый возможный компонент метаболического синдрома [517], хотя сам синдром можно диагностировать и без повышения АД. Это соответствует известному факту, что АГ, высокое нормальное АД и «гипертония белого халата» часто сопровождаются увеличением окружности талии и инсулинорезистентностью. Сосуществование АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск, поэтому рекомендацию (раздел 4.2.3) назначать антигипертензивные препараты (после адекватного периода изменения в образе жизни) пациентам с АД >140/ 90 мм рт.ст. нужно с особой тщательностью внедрять у больных АГ с метаболическими нарушениями. Нет никаких доказательств, что препараты, снижающие АД, положительно влияют на сердечно-сосудистые исходы у лиц с метаболическим синдромом и высоким нормальным АД [277,278]. Так как метаболический синдром часто можно рассматривать как состояние «предиабета», предпочтительны блокаторы РАС и антагонисты кальция, поскольку они потенциально улучшают – или, по крайней мере, не ухудшают – чувствительность к инсулину. В то же время, бета-блокаторы (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов)

**Тактика лечения АГ у больных диабетом**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| В то время как назначение антигипертензивной медикаментозной терапии больным диабетом с САД ≥160 мм рт.ст. является обязательным, настоятельно рекомендуется начинать фармакотерапию также при САД ≥140 мм рт.ст. | I | A | 275, 276 290–293 |
| У больных диабетом рекомендуется целевое значение САД <140 мм рт.ст. | I | A | 270,275, 276,295 |
| У больных диабетом рекомендуется целевое значение ДАД <85 мм рт.ст. | I | A | 290, 293 |
| У больных диабетом рекомендуется и можно использовать все классы антигипертензивных препаратов. Возможно, предпочтительны блокаторы РАС, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии | I | A | 394, 513 |
| Рекомендуется подбирать препараты индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний | I | C | - |
| Одновременное назначение двух блокаторов РАС не рекомендуется, и у больных диабетом его следует избегать | III | B | 433 |

*ДАД – диастолическое артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – систолическое артериальное давление*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

[407–409] и диуретики следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах. При использовании диуретиков необходимо подумать о дополнительном назначении калийсберегающего препарата [409], так как есть данные, что гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе [518]. Всем лицам с метаболическим синдромом рекомендуются изменения в образе жизни, в частности, снижение массы тела и увеличение физической активности. Это будет улучшать не только АД, но и метаболические компоненты данного состояния и отсрочит развитие диабета [369,519,520].

### 6.7.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с метаболическим синдромом

## 6.8 Обструктивное апноэ сна

Эта проблема недавно стала предметом согласительного документа ESH и Европейского респираторного общества [521]. Ассоциация между обструктивным апноэ сна и АГ хорошо документирована, особенно применительно к ночной АГ. По-видимому, обструктивное апноэ сна отвечает за большую долю случаев повышения АД или отсутствия его снижения в ночное время. Хотя проспективных исследований по связи обструктивного апноэ сна с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью немного, по-видимому, эта ассоциация более сильна для инсульта, чем для ИБС, и становится слабой для обструктивного апноэ сна легкой и средней степени тяжести [521]. Вопрос о том, нужно ли больным с резистентной АГ систематически проводить мониторинг сердечно-сосудистых и дыхательных показателей во время ночного сна, остается открытым. Анализ соотношения стоимости и эффективности этих мероприятий не проводился. В настоящее время, прежде чем прибегать к этим сложным методам, необходимо выполнить СМАД и доказать патологию АД в ночное время, либо нужно провести ночную оксиметрию. Поскольку обструктивное апноэ сна связано с ожирением, обычно при нем рекомендуют снижение массы тела и физические нагрузки, но, к сожалению, крупномасштабные контролируемые исследования по этому вопросу отсутствуют [521]. Эффективным вмешательством для уменьшения выраженности обструктивного апноэ сна является CPAP-терапия (создание непрерывного положительного давления в дыхательных путях аппаратным методом). Однако, судя по результатам четырех проведенных мета-анализов, длительная CPAP-терапия очень слабо влияет на амбулаторное АД (снижение на 1-2 мм рт.ст.) [522–525]. Это может объясняться низкой приверженностью пациентов этой сложной процедуре и ограниченной длительностью динамического наблюдения. Недавно проведенное исследование с длительностью наблюдения более 3 лет не выявило различий в АД или в использовании препаратов между больными с апноэ, продолжавшими или прервавшими CPAP-терапию [526]. Однако в двух других недавно опубликованных проспективных исследованиях было установлено следующее: (i) у пациентов с нормальным АД и обструктивным апноэ сна за 12 лет наблюдения риск развития АГ существенно увеличивался [527] (ii) риск впервые возникшей АГ у пациентов, применявших CPAP-терапию, был ниже [528], хотя эти преимущества, по-видимому, отмечались только у пациентов с дневной сонливостью [527].

В заключение следует отметить, что, несмотря на возможное влияние обструктивного апноэ сна на состояние здоровья, хорошо спланированных исследований по его лечению слишком мало. Необходимо срочно изучить два вопроса: действительно ли обструктивное апноэ сна повышает сердечно-сосудистый риск АГ и может ли длительная терапевтическая коррекция обструктивного апноэ сна привести к снижению АД и частоты сердечно-сосудистых событий [529].

**Тактика лечения больных АГ с метаболическим синдромом**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Всем лицам с метаболическим синдромом нужно рекомендовать изменение образа жизни, в частности, снижение массы тела и физическую активность. Эти меры не только снижают АД, но и улучшают метаболические компоненты синдрома и замедляют развитие диабета | I | B | 369, 519, 520 |
| Поскольку метаболический синдром может считаться «предиабетическим» состоянием, предпочтительно использовать антигипертензивные препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность к инсулину, такие как блокаторы РАС и антагонисты кальция. Бета-блокаторы (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные препараты, предпочтительно в комбинации с калийсберегающим диуретиком | IIa | C | – |
| Больным АГ с метаболическими нарушениями рекомендуется особенно тщательно подходить к назначению антигипертензивных препаратов при АД ≥140/90 мм рт.ст., после адекватного периода изменений в образе жизни, и поддерживать АД на уровне <140/90 мм рт.ст. | I | B | 141 |
| При метаболическом синдроме с высоким нормальным АД антигипертензивные препараты назначать не рекомендуется | III | A | 277, 278 |

*АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система*

[a] *Класс рекомендации*

[b] *Уровень доказательности*

[c] *Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

## 6.9 Диабетическая и недиабетическая нефропатия

В обсервационных исследованиях выявлена прямая и прогрессирующая связь между АД и прогрессированием ХБП вплоть до развития ТСБП [530]. Кроме того, в общей популяции мужчин-японцев высокое нормальное АД ассоциировалось с повышенной распространенностью ХБП [531]. Аналогичным образом, в мета-анализе интервенционных исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, причем самое медленное прогрессирование отмечалось у больных с уровнем САД на фоне терапии в диапазоне 110–119 мм рт.ст. [532]. К сожалению (см. раздел 4.3.4.3), эти обсервационные данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых больных ХБП рандомизировали на более низкие (<125– 130 мм рт. ст.) или более высокие (<140 мм рт.ст.) целевые значения АД [304–306]. Никакой разницы в частоте почечной недостаточности или смертности между двумя группами не было, за исключением периода последующего динамического наблюдения в одном из этих двух исследований, где в группе, изначально рандомизированной на достижение более низкого АД, было зарегистрировано меньше случаев ТСБП и смертей у больных с протеинурией [307,308,313]. У больных с диабетическим или недиабетическим поражением почек следует снижать САД до уровня <140 мм рт.ст. При наличии явной протеинурии можно стремиться к значениям <130 мм рт.ст., при условии регулярного контроля рСКФ.

Недавно опубликованный мета-анализ показал, что у больных ТСБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [533]. Однако информации по абсолютным значениям достигнутого АД не было представлено, и снижение смертности отмечалось только у больных с сердечной недостаточностью. Следовательно, дать рекомендацию по точному значению целевого АД невозможно.

Уменьшение протеинурии (как микроальбуминурии, так и явной протеинурии) является общепризнанной целью терапии, так как анализ наблюдательных данных из РКИ показывает, что изменение экскреции белка с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [534–536]. И опять-таки, в исследованиях с рандомизацией пациентов на более или менее агрессивное снижение протеинурии не было получено надежных доказательств того, что это влияет на сердечно-сосудистые или почечные исходы. Несколько РКИ четко показали, что блокада РАС эффективнее уменьшает альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [513,537], а также эффективно предотвращает первое появление микроальбуминурии [329,538]. Ни одно из этих исследований не обладало достаточной статистической мощностью для оценки влияния на сердечно-сосудистые конечные точки.

Для достижения целевого АД обычно требуется комбинированная терапия, и блокаторы РАС следует сочетать с другими антигипертензивными средствами. Раздел анализа исследования ACCOMPLISH показал, что комбинация ингибитора АПФ с антагонистом кальция более эффективна, чем комбинация с тиазидным диуретиком, предотвращает удвоение уровня креатинина сыворотке и ТСБП, хотя не столь заметно снижает протеинурию [539]. Как указывалось в разделе 6.6, комбинация двух блокаторов РАС в целом не рекомендуется, хотя потенциально и сильнее снижает протеинурию [433,463]. При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РАС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии [540]. Если креатинин сыворотки достигает 1.5 мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1.73 м$^2$, то тиазидные диуретики заменяют петлевыми.

### 6.9.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с нефропатией

**Тактика лечения больных АГ с нефропатией**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Целесообразно снижать САД до уровня <140 мм рт.ст. | IIa | B | 303, 313 |
| При наличии протеинурии может быть целесообразным снижение САД до уровня менее <130 мм рт.ст., при условии регулярного контроля рСКФ | IIb | B | 307, 308, 313 |
| Блокаторы РАС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с микроальбуминурией или протеинурией | I | A | 513, 537 |
| Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии; рекомендуется комбинировать блокаторы РАС с другими антигипертензивными препаратами | I | A | 446 |
| Хотя комбинация двух блокаторов РАС более эффективно уменьшает протеинурию, использовать ее не рекомендуется | III | A | 331, 433, 463 |
| При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты альдостерона, особенно в комбинации с блокатором РАС, в связи с риском резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии | III | C | – |

*АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление*

*[a] Класс рекомендации*

*[b] Уровень доказательности*

*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

## 6.9.2 Хроническая болезнь почек 5D стадии (терминальной)

АГ всегда обнаруживается у больных на гемодиализе и существенно влияет на выживаемость. Подробные указания по ведению высокого АД у больных на гемодиализе даны в рекомендациях научных нефрологических сообществ, поэтому здесь приводятся только несколько общих положений. Во-первых, крайне важно для ведения больных на гемодиализе точное и правильное измерение АД. Однако АД до сеанса гемодиализа может не отражать средний уровень АД у конкретного больного. Вот почему вопрос о том, когда и где нужно измерять АД, имеет особое значение. Четко доказано, что АД, самостоятельно измеренное в домашних условиях, более информативно, чем показатели АД перед сеансом гемодиализа. Во-вторых, в этом контексте АД, к которому следует стремиться на фоне лечения у больных на гемодиализе, четко не установлено. Особую трудность представляет тот факт, что большие колебания натрия и воды в организме делают АД особенно вариабельным и что степень снижения АД может зависеть больше от таких осложнений, как кардиомиопатия, нежели от медикаментозного контроля АД. В-третьих, гемодиализным больным можно назначать все антигипертензивные препараты, кроме диуретиков, при этом их дозы зависят от гемодинамической нестабильности и способности конкретного препарата проходить через диализные мембраны. Следует избегать назначения препаратов, препятствующих адаптации гомеостаза к уменьшению объема циркулирующей жидкости (которая и так уже сильно страдает при почечной недостаточности), чтобы свести к минимуму вероятность гипотонии во время быстрого и интенсивного снижения объема крови на фоне процедуры диализа.

РКИ в ситуации гемодиализа проводят редко, и их следует всячески поощрять. Более продолжительный или более частый диализ может решить проблемы с гемодинамикой, возникающие в связи с ограничением соли и краткостью сеанса гемодиализа [541].

## 6.10 Цереброваскулярная болезнь

### 6.10.1 Острый инсульт

Тактика коррекции АД в острой фазе инсульта продолжает оставаться предметом обсуждения. Результаты небольшого исследования по контролю АГ сразу же после инсульта (CHHIPS) позволили предположить положительный эффект от назначения лизиноприла или атенолола больным с острым инсультом и уровнем САД >160 мм рт.ст. [542]. Такой же вывод был сделан в исследовании выживаемости при назначении кандесартана цилексетила в остром периоде инсульта (ACCESS) [543], которое свидетельствовало о положительном эффекте применения кандесартана в течение 7 дней после острого инсульта. Эта последняя гипотеза была адекватно протестирована в исследовании блокатора рецепторов к ангиотензину кандесартана для лечения острого инсульта (SCAST) более чем у 2000 пациентов в остром периоде инсульта [544]. Результаты исследования SCAST в отношении функциональных исходов инсульта и сердечно-сосудистых конечных точек, включая повторный инсульт, оказались нейтральными, и никакой подгруппы, где лечение приносило бы значимую пользу, выделить не удалось. В недавно вышедшем обзоре представлен интересный анализ данных из этой нелегкой области [545].

### 6.10.2 Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе

В разделах 4.2.6 и 4.3.4.2 упоминались результаты трех крупных плацебо-контролируемых РКИ антигипертензивной терапии у больных с недавно перенесенным (но не острым) инсультом или ТИА [279,296,297], давшие несколько противоречивые данные. Пока нет никаких доказательств того, что если начать лечение при высоком нормальном АД, то это поможет предотвратить повторный инсульт. Точно так же не получено доказательных данных о необходимости снижения САД до уровня <130 мм рт.ст.

Так как предотвращение инсульта – это наиболее постоянное преимущество антигипертензивной терапии, которое выявлено почти во всех крупных РКИ с применением разных схем медикаментозной терапии, то для профилактики инсульта подходят любые режимы, обеспечивающие эффективное снижение АД [546]. Мета-анализы и мета-регрессионные анализы позволяют предполагать, что несколько более эффективными в профилактике инсульта, возможно, являются антагонисты кальция [284,395,421]. Однако в двух исследованиях по вторичной профилактике инсульта с этой целью успешно применялся диуретик или диуретик в комбинации с ингибитором АПФ [279,296]. В отдельных исследованиях и в мета-анализах более выраженные цереброваскулярные протективные эффекты описаны также для БРА, в сравнении с рядом других препаратов [547,548].

### 6.10.3 Когнитивная дисфункция и очаги в белом веществе головного мозга

Важное значение АГ как предиктора сосудистой деменции было недавно подтверждено в тщательно выполненном в Японии обсервационном исследовании [549]. Однако данные о том, как на развитие деменции влияет снижение АД, очень немногочисленны и противоречивы. Раздел исследования HYVET, посвященный когнитивным функциям у больных АГ старше 80 лет, пролил мало света на эту проблему, так как длительность динамического исследования была недостаточной, и мета-анализ, куда вошло это исследование, констатировал очень небольшое улучшение [550]. Необходимо безотлагательное проведение исследований по профилактике когнитивной дисфункции и замедлению развития деменции при уже начавшихся когнитивных нарушениях. Хотя известно, что очаги в белом веществе (гиперинтенсивные фокусы на МРТ) ассоциированы с повышенным риском инсульта, когнитивного снижения и деменции (см. раздел 3.7.5), нет почти никакой информации о том, можно ли с помощью антигипертензивной терапии повлиять на их эволюцию. Результаты небольшого раздела исследования PROGRESS и недавно проведенного проспективного обсервационного исследования позволяют предполагать, что предотвратить развитие гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга путем снижения АД в принципе возможно [551,552], но это требует верификации в крупном РКИ.

## 6.10.4 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией и цереброваскулярной болезнью

## 6.11 Болезни сердца

## 6.11.1 Ишемическая болезнь сердца

В развитие ИБС вносят свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений – один из наиважнейших, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с САД около 140 мм рт.ст. Исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда в 52 странах (INTERHEART) показало, что в общей популяции примерно 50% риска инфаркта миокарда обусловлено дислипидемией, а около 25% обусловлено АГ [553]. Несколько факторов риска ИБС, и особенно САД и ДАД, находятся в тесной связи с ИМТ [554], - факт, подчеркивающий необходимость воспрепятствовать современному резкому возрастанию распространенности ожирения в общей популяции.

В разделах 4.2.6 и 4.3.4.2 упоминалось, что результаты РКИ по антигипертензивной терапии не принесли убедительных доказательств, что целевое САД у больных АГ с клинически манифестной ИБС должно быть на уровне <130 мм рт.ст. Точно так же нет убедительных доказательств того, что антигипертензивную терапию следует начинать при высоком нормальном АД. Напротив, в некоторые корреляционные анализы, заставивших подозревать существование J-образной связи между достигнутым АД и сердечно-сосудистыми конечными точками, входил большой процент больных ИБС [317,318,322,323]. По этой причине не без оснований можно предполагать, что если J-образная кривая действительно существует, она может, в частности, характеризовать именно больных с обструкцией коронарных артерий. Рекомендация о снижении САД до уровня <140 мм рт.ст. получила косвенное подтверждение в ходе не запланированного протоколом анализа результатов международного исследования верапамила MB/T и трандолаприла (INVEST) (все больные в нем страдали ИБС). Оно показало, что частота конечных точек находится в обратной связи со стабильным контролем САД (т.е., <140 мм рт.ст.) в ходе повторных посещений врача для динамического наблюдения [436].

Что касается того, какие препараты лучше назначать больным АГ, то существуют доказательные данные о более выраженных преимуществах бета-блокаторов после недавно перенесенного инфаркта миокарда [284]. В этой ситуации с успехом применялись также ингибиторы АПФ [555,556]. В последующем можно пользоваться любыми антигипертензивными средствами [284]. Предпочтение следует отдавать бета-блокаторам и антагонистам кальция, по крайней мере, в том случае, если у пациента есть симптомы стенокардии.

## 6.11.2 Сердечная недостаточность

АГ – ведущий фактор риска развития сердечной недостаточности, которая сейчас относится к почти столь же частым осложнениям АГ, как и инсульт [557]. Профилактика сердечной недостаточности – это проявление наибольшей пользы антигипертензивной медикаментозной терапии [395], в том числе, у лиц самого старческого возраста [287]. Этот эффект подтвержден для диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и БРА, а вот антагонисты кальция в сравнительных исследованиях были явно менее эффективны, по крайней мере, там, где их назначали вместо диуретиков [395]. В исследовании ALLHAT [448] ингибитор АПФ оказался менее эффективным, чем диуретик, но дизайн исследования подразумевал первоначальную отмену диуретика, поэтому небольшой

**Тактика лечения больных АГ с цереброваскулярной болезнью**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| В первую неделю после острого инсульта антигипертензивное вмешательство не рекомендуется, независимо от уровня АД, хотя при очень высоких значениях САД следует действовать по клинической ситуации | III | B | 544, 545 |
| Больным АГ, в анамнезе у которых имеется ТИА или инсульт, рекомендуется антигипертензивная терапия, даже если исходное САД находится в диапазоне 140–159 мм рт.ст. | I | B | 280, 296 |
| Для больных АГ, в анамнезе у которых имеется ТИА или инсульт, целевые значения САД целесообразно устанавливать на уровне <140 мм рт.ст. | IIa | B | 280, 296, 297 |
| У больных АГ старческого возраста, в анамнезе у которых имеется ТИА или инсульт, значения САД, при которых назначается антигипертензивная терапия, а также целевые значения могут быть несколько выше | IIb | B | 141, 265 |
| Для профилактики инсульта рекомендуются любые схемы антигипертензивной терапии, которые обеспечивают эффективное снижение АД | I | A | 284 |

*АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

избыток ранних эпизодов сердечной недостаточности мог быть результатом этой отмены. В исследованиях режима превентивной терапии для эффективной профилактики вторичных инсультов (PROFESS) и в ходе рандомизированной оценки телмисартана у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, не переносящих ингибиторы АПФ (TRANSCEND) [297,558], блокатор рецепторов ангиотензина не снижал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности ниже показателя в группе плацебо (эти пациенты получали препараты, не блокирующие РАС). В исследовании ONTARGET [463] блокатор рецепторов ангиотензина оказался менее эффективным, чем ингибитор АПФ, хотя и статистически незначимо.

Хотя в анамнезе у больных сердечной недостаточностью часто имеется АГ, после развития сердечной недостаточности с нарушением функции левого желудочка повышение АД может исчезнуть. В этой категории пациентов не проведено ни одного РКИ, которое было бы специально направлено на изучение эффектов снижения АД (из большинства исследований антигипертензивной терапии больные сердечной недостаточностью обычно исключались). Данные в пользу назначения этим больным бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов были получены в исследованиях, где их назначали для устранения избыточной стимуляции сердца симпатическими нервными стимулами и РАС, а не для снижения АД (в ряде этих исследований показатели АД даже не были указаны) [411]. В мета-анализе 10 проспективных обсервационных исследований у больных сердечной недостаточностью было установлено, что более высокое САД ассоциировано с лучшими исходами [559].

АГ более типична для больных сердечной недостаточностью с нормальной фракцией выброса левого желудочка. Однако в исследованиях с конечными точками, куда специально включали именно таких больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию. В одном из этих исследований - исследовании ирбесартана при сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией (I-PRESERVE) [560] – блокатор рецепторов ангиотензина ирбесартан не уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий, по сравнению с плацебо. Однако рандомизированная терапия была назначена для оптимизации предшествующей антигипертензивной терапии (включая ингибиторы АПФ у 25% больных), а исходное АД равнялось лишь 136/76 мм рт.ст., что еще острее ставит вопрос о том, получим ли мы дополнительные преимущества при снижении САД до уровня много ниже 140 мм рт.ст.

## 6.11.3 Фибрилляция предсердий

АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с фибрилляцией предсердий как в Европе, так и в США [561]. Даже высокое нормальное АД ассоциировано с развитием фибрилляции предсердий [562], а АГ, вероятно, является ее обратимым этиологическим фактором [154]. Связь АГ и антигипертензивной терапии с фибрилляцией предсердий недавно обсуждалась в опубликованном мнении рабочей группы ESH [563].

Больных АГ с фибрилляцией предсердий нужно обследовать на предмет риска тромбоэмболий, с расчетом балла, о котором говорится в последних рекомендациях ESC [561]. В отсутствие противопоказаний большинство таких больных должны получать пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта и других эмболий [564,565]. Современная терапия основана на применении антагонистов витамина К, однако показано, что новые препараты – либо прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), либо ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан) – не уступают варфарину, а иногда и превосходят его [561,563]. Их можно считать перспективными «новичками» в этой области терапии, хотя их значение вне рамок клинических исследований еще требуется продемонстрировать. Хороший контроль АД у пациентов, получающих антикоагулянты, обладает дополнительным преимуществом в виде снижения частоты кровотечений [566].

У большинства пациентов с фибрилляцией предсердий имеется высокая частота сокращений желудочков [565]. Больным с фибрилляцией предсердий и высокой частотой желудочковых сокращений в качестве антигипертензивных средств рекомендуются бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция.

Фибрилляция предсердий повышает общую смертность, частоту инсультов, сердечной недостаточности и госпитализаций. Следовательно, крайне желательна профилактика или отсрочка развития новых случаев фибрилляции предсердий [154]. В ходе вторичных видов анализа исследований у больных ГЛЖ и АГ было установлено, что блокатор рецепторов ангиотензина (лозартан, валсартан) более эффективно предотвращает развитие первого эпизода фибрилляции предсердий, чем бета-блокатор (атенолол) или антагонист кальция (амлодипин), что совпадает с результатами аналогичного анализа у больных сердечной недостаточностью [567–571]. Однако это не подтвердилось в ряде более поздних исследований у больных высокого риска с клинически манифестным атеросклерозом, например, в исследованиях PRoFESS и TRANSCEND [297,558]. Кроме того, ирбесартан не улучшал выживаемость в исследовании клопидогреля и ирбесартана для профилактики сосудистых событий при фибрилляции предсердий (ACTIVE I) у больных с фибрилляцией предсердий [572]. Блокаторы рецепторов ангиотензина не предотвращали рецидивы пароксизмальной или персистирующей фибрилляции предсердий (исследование кандесартана в профилактике рецидива фибрилляции предсердий [CAPRAF, 573], исследование итальянской группы по оценке выживаемости после инфаркта миокарда – фибрилляции предсердий [GISSI-AF, 574] и исследование антагониста ангиотензина II при пароксизмальной фибрилляции предсердий [ANTIPAF, 575]). С учетом неоднородности существующих данных, было высказано предположение, что положительные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина могут ограничиваться предотвращением только дебюта фибрилляции предсердий у больных АГ со структурной патологией сердца, например, гипертрофией или дисфункцией левого желудочка, либо у больных с высоким общим риском, не имеющих в анамнезе эпизодов фибрилляции предсердий [568,576]. У больных сердечной недостаточностью профилактике фибрилляции предсердий способствуют бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [577,578]. Это предположение косвенно подтверждается результатами анализа базы данных по общей практике в Великобритании, содержащей более 5 миллионов историй болезни. Данный анализ показал, что применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось более низким риском фибрилляции предсердий, чем лечение антагонистами кальция [579]. То же самое было показано для бета-блокаторов при сердечной недостаточности. Следова-

тельно, эти антигипертензивные препараты следует считать предпочтительными в плане профилактики начала фибрилляции предсердий у больных АГ с поражением сердца.

## 6.11.4 Гипертрофия левого желудочка

В пересмотренных рекомендациях ESH от 2009 г. обобщались доказательные данные, которые объясняют, почему ГЛЖ, особенно концентрическая, сопровождается сердечно-сосудистым риском более 20% в ближайшие 10 лет (т.е., высоким сердечно-сосудистым риском) [141]. Ряд более мелких исследований, но, в частности, исследование LIFE [330], показали, что уменьшение ГЛЖ тесно связано со снижением АД. В рандомизированных сравнительных исследованиях было установлено, что при одинаковом снижении АД ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и антагонисты кальция более эффективны, чем бета-блокаторы [580]. В исследовании LIFE, куда отбирались только больные АГ с ГЛЖ, уменьшение массы левого желудочка на фоне лечения сопровождалось достоверным снижением числа сердечно-сосудистых событий [261]. Этот вопрос далее обсуждается в разделе 8.4.

## 6.11.5 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с заболеваниями сердца

# 6.12 Атеросклероз, артериосклероз и поражение периферических артерий

## 6.12.1 Атеросклероз сонных артерий

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. был сделан вывод, что снижение АД замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий [2], однако антагонисты кальция здесь более эффективны, чем диуретики и бета-блокаторы [186], а ингибиторы АПФ более эффективны, чем диуретики [581]. Данных о том, оказывают ли антагонисты кальция более выраженный эффект на толщину КИМ сонных артерий, чем блокаторы рецепторов ангиотензина, очень мало.

**Тактика лечения больных АГ с заболеваниями сердца**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| У больных АГ с ИБС целевым значением САД целесообразно считать <140 мм рт.ст. | IIa | B | 141, 265 |
| Больным АГ, недавно перенесшим инфаркт миокарда, рекомендуются бета-блокаторы. При других проявлениях ИБС можно назначать любые антигипертензивные препараты, но предпочтительны бета-блокаторы и антагонисты кальция, купирующие симптомы (при стенокардии) | I | A | 284 |
| Для снижения смертности и потребности в госпитализациях больным с сердечной недостаточностью или выраженной дисфункцией левого желудочка рекомендуется назначать диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и/или антагонисты минералокортикоидных рецепторов | I | A | 411 |
| Никаких доказательств пользы антигипертензивной терапии как таковой или какого-то конкретного препарата у больных сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса не существует. Однако таким больным, как и пациентам с АГ и систолической дисфункцией, целесообразно снижать АД примерно до 140 мм рт.ст. Кроме того, целесообразна терапия, направленная на устранение симптомов (диуретики для устранения застоя, бета-блокаторы – для купирования тахикардии и т.д.) | IIa | C | – |
| Больным из группы риска по впервые возникающей или рецидивирующей фибрилляции предсердий в качестве антигипертензивных средств целесообразно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (а также бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, если одновременно имеется сердечная недостаточность) | IIa | C | – |
| Рекомендуется назначать антигипертензивные препараты всем больным с ГЛЖ | I | B | 458 |
| У больных с ГЛЖ целесообразно начинать лечение с одного из препаратов, продемонстрировавших более выраженное действие на обратное развитие ГЛЖ, т.е., ингибитора АПФ, блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция | IIa | B | 580 |

*АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

## 6.12.2 Повышенная жесткость артерий

Все антигипертензивные препараты уменьшают жесткость артерий, так как снижение АД снижает нагрузку на жесткие компоненты артериальной стенки, что ведет к пассивному снижению СПВ. В недавно опубликованных мета-анализе и мета-регрессионном анализе РКИ было подтверждено, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают СПВ [582,583]. Однако из-за нехватки качественных РКИ с достаточной статистической мощностью остается неясным, превосходят ли эти препараты по своему влиянию на жесткость артерий другие антигипертензивные средства. Способность блокаторов РАС уменьшать жесткость артерий, о которой судят по СПВ, по-видимому, не зависит от их способности снижать АД [582–584]. Однако несмотря на то, что комбинация амлодипина с валсартаном снижала центральное САД более эффективно, чем комбинация амлодипина с атенололом, в исследовании EXPLOR обе комбинации уменьшали СПВ на 0.95 м/сек, без значимых различий на протяжении 24 недель [399]. Кроме того, в рандомизированном исследовании у больных мягкой и умеренной АГ годичная терапия вазодилатирующим бета-блокатором небивололом снижала центральное пульсовое давление больше, чем лечение бета-блокатором метопрололом, не обладающим вазодилатирующим эффектом. Существенной разницы между индексами усиления или каротидно-феморальной СПВ между двумя препаратами не было [406]. Улучшение артериальной жесткости было документировано и при длительной терапии [585]. Связь между уменьшением артериальной жесткости и снижением частоты сердечно-сосудистых событий была зафиксирована лишь в одном исследовании у ограниченного числа больных с поздними стадиями болезни почек [586].

## 6.12.3 Поражение периферических артерий

Проспективный обсервационный анализ результатов в исследовании UKPDS показывает, что у больных диабетом частота ампутаций и смертность, связанные с ППА, находится в сильной обратной связи с уровнем САД, достигнутым на фоне лечения [315,587]. У больных с ППА выбор антигипертензивного препарата менее важен, чем реальный контроль АД [199]. В анализе подгрупп более чем 4000 пациентов с ППА, включенных в исследование по профилактике сердечных исходов (HOPE) [588], ингибиторы АПФ оказались более эффективными, однако в группе, получавшей ингибиторы АПФ, уровень АД был ниже, чем в группе сравнения.

Высказывались опасения, что применение бета-блокаторов у больных с ППА может ухудшить симптомы перемежающейся хромоты. Два мета-анализа исследований ППА у больных со слабо и умеренно выраженной ишемией нижних конечностей не подтвердили, что лечение бета-блокаторами сопровождается обострением симптомов ППА [589,590].

У больных с ППА отмечается повышение частоты стеноза почечных артерий. Таким образом, этот диагноз нужно иметь в виду, если у таких пациентов имеет место резистентная АГ [587].

## 6.12.4 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с атеросклерозом, артериосклерозом и поражением периферических артерий

## 6.13 Половая дисфункция

Половая дисфункция у больных АГ встречается чаще, чем у лиц с нормальным АД, однако существующая информация относится в основном к мужчинам. Эректильная дисфункция считается независимым фактором риска и ранним диагностическим индикатором бессимптомного или клинически манифестного поражения органов-мишеней [591]. Следовательно,

**Тактика лечения больных АГ с атеросклерозом, артериосклерозом и поражением периферических артерий**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| При наличии атеросклероза сонных артерий целесообразно назначать антагонисты кальция и ингибиторы АПФ, так как эти препараты более эффективно замедляли прогрессирование атеросклероза, чем диуретики и бета-блокаторы | IIa | B | 186, 581 |
| Больным АГ с СПВ более 10 м/сек целесообразно назначать любые антигипертензивные препараты, при условии стойкого снижения уровня АД до <140/90 мм рт.ст. | IIa | B | 138, 582, 586 |
| Больным АГ с ППА рекомендуется антигипертензивная терапия с достижением целевого АД <140/90 мм рт.ст., так как у них имеется высокий риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти | I | A | 284 |
| Хотя и при условии тщательного наблюдения, бета-блокаторы можно рассматривать для лечения АГ у больных с ППА, так как оказалось, что их применение не сопровождается обострением симптомов ППА | IIb | A | 589, 590 |

*АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, ППА – поражение периферических артерий, СПВ – скорость пульсовой волны*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

сбор полного анамнеза должен включать и оценку половой дисфункции. Изменение образа жизни может уменьшить степень эректильной дисфункции [592]. По сравнению с более старыми антигипертензивными средствами, новые препараты (БРА, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и вазодилатирующие бета-блокаторы) не влияют или даже положительно влияют на эректильную функцию [593]. Больным АГ можно безопасно назначать ингибиторы фосфодиэстеразы-5, даже тем из них, которые получают несколько антигипертензивных препаратов (за исключением альфа-блокаторов и нитратов) [594], причем это может улучшить приверженность антигипертензивной терапии [595]. Исследования по влиянию АГ и антигипертензивной терапии на половую функцию женщин находятся в самом начале и должны всячески поощряться [596].

## 6.14 Резистентная гипертония

АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами разных классов в адекватных дозах (антагонист минералокортикоидных рецепторов в этот список не входит) не позволяет снизить показатели САД и ДАД до <140 и 90 мм рт.ст., соответственно. В зависимости от популяции и качества медицинского обследования, резистентная АГ, по имеющимся публикациям, имеет место у 5–30% от всех больных АГ, причем ее истинная распространенность, вероятно, находится на уровне менее 10%. Резистентная АГ сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий [597–600].

Резистентная АГ может быть истинной или всего лишь кажущейся, или ложной. Частой причиной ложной резистентной АГ является отсутствие приверженности пациента назначенной схеме лечения – удивительно частый феномен, который отвечает за неудовлетворительную частоту контроля АГ во всем мире. Однако отсутствие контроля АД может также зависеть от (i) наличия реакции активации на процедуру измерения АД, с повышением офисного (но не внефисного) АД (ii) использованием маленьких манжеток на полных руках, которые не обеспечивают достаточной компрессии сосуда и (iii) наличия псевдогипертонии, т.е., выраженной артериальной жесткости (более типичной для больных старческого возраста, особенно с выраженным кальцинозом артерий), которая препятствует адекватной компрессии плечевой артерии.

Истинная резистентная АГ может быть следствием: (I) особенностей образа жизни, ожирения, большой прибавки массы тела, злоупотребления алкоголем (даже в виде запоев), высокого потребления натрия (что за счет системной вазоконстрикции, задержки натрия и воды препятствует гипотензивному действию антигипертензивных средств), при ожирении – симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, (II) хронического приема вазопрессоров или веществ, способствующих задержке натрия, (III) обструктивного апноэ сна (обычно, но не всегда ассоциированного с ожирением) [521], вероятно, вследствие того, что ночная гипоксия, стимуляция хеморецепторов и нарушение сна могут оказывать продолжительное сосудосуживающее действие, (IV) не диагностированных вторичных форм АГ и (V) поздних необратимых стадий поражения органов-мишеней, особенно в виде нарушения функции почек или выраженного повышения соотношение стенка-просвет артерий или уменьшения растяжимости крупных артерий.

Надлежащие подходы к диагностике резистентной АГ требуют сбора подробного анамнеза конкретного больного (включая характеристики образа жизни), тщательного физикального, лабораторного и инструментального обследования для выявления сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней, нарушения углеводного обмена и выраженных стадий нарушения функции почек, что препятствует, через задержку натрия, действию антигипертензивных средств. Всегда надо помнить о возможных вторичных причинах АГ: первичный гиперальдостеронизм, вероятно, встречается чаще, чем считали раньше [601], а атеросклеротические стенозы почечных артерий, как показано, довольно типичны для больных старческого возраста. Наконец, регулярно следует выполнять СМАД, не только для исключения ложной резистентности, но и для лучшей количественной оценки повышения АД и того, как на него далее повлияет коррекция терапии [598,602].

В клинической практике обнаружение низкой приверженности лечению может представлять особые трудности, потому что (i) больной может давать информацию, вводящую в заблуждение (ii) методы объективизации приверженности лечению малоприменимы в повседневной медицинской практике. Ключом к разгадке может быть неправильный образ жизни, а также выражаемое пациентом отрицательное отношение к медицине в целом. Наконец, врач может попробовать отменить все препараты, который больной принимает в настоящее время, и возобновить лечение с более простой схемы, под тщательным медицинским наблюдением. Такой подход также помогает избежать бессмысленного приема неэффективных препаратов. Хотя в большинстве европейских стран госпитализация по поводу АГ считается ненужной, для проверки влияния антигипертензивных препаратов на АД в условиях строгого наблюдения может потребоваться госпитализация на несколько дней.

Хотя при резистентной АГ можно добиться снижения АД путем дальнейшего увеличения дозы диуретика (см. далее), большинству пациентов с этим состоянием требуется более трех препаратов. Анализ подгрупп в крупномасштабных и обсервационных исследований показал, что препараты всех классов, чей механизм действия частично полностью отличается от механизма действия трех препаратов, которые больной уже получает, может снизить АД, по крайней мере, у некоторых лиц с резистентной АГ [603]. Описан хороший ответ на назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, например, спиронолактона, даже в малых дозах (25– 50 мг/сутки), или эплеренона, альфа-1-блокатора доксазосина и на дальнейшее увеличение дозы диуретика [604–608], замену тиазидов или хлорталидон на петлевой диуретик при нарушении функции почек. Поскольку при рефрактерной АГ может быть увеличен объем циркулирующей крови [609], амилорид оказывает аддитивный эффект по отношению к ранее назначенному тиазидному или тиазидоподобному диуретику. Однако его прием может способствовать гиперкалиемии и противопоказан пациентам с выраженным снижением рСКФ. Ответ АД на спиронолактон или эплеренон может объясняться повышением уровней альдостерона в плазме, часто сопровождающим резистентную АГ, что связано либо с феноменом «ускользания» секреции альдостерона от раннего эффекта блокаторов РАС [610], либо с не диагностированным первичным гиперальдостеронизмом.

В отличие от ранней публикации [611], установлено, что ан-

тагонисты эндотелина не ведут к значимому снижению офисного АД при резистентной АГ; кроме того, их применение сопровождается существенной частотой побочных эффектов [612]. Новые препараты для снижения АД (донаторы оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы альдостеронсинтетазы и т.д.) находятся на ранних стадиях клинической разработки [613]. Никаких других новаторских подходов к медикаментозной терапии резистентной АГ сейчас нет.

## 6.14.1 Стимуляция барорецепторов каротидного синуса

Недавно были опубликованы данные о том, что постоянная электростимуляция нервных окончаний каротидного синуса посредством имплантированных стимуляторов снижает САД и ДАД у больных резистентной АГ [614– 616]. Это снижение было довольно выраженным при очень высоких исходных значениях АД. Эффект распространялся на амбулаторные показатели АД и сохранялся до 53 месяцев [615]. Однако длительные наблюдения пока проведены за ограниченным числом пациентов, и для подтверждения эффективности этой методики требуются дополнительные данные по большему количеству больных с повышением АД, не отвечающим на многокомпонентную фармакотерапию. Хотя до настоящего времени описано лишь несколько местных побочных эффектов, причем обратимых (инфекция, повреждение нерва, невралгия языкоглоточного нерва и т.д.), для окончательного подтверждения безопасности метода нужна более объемная база данных. В настоящее время тестируются различные технические усовершенствования, уменьшающие неудобства хирургической имплантации стимуляторов и увеличивающие продолжительность функционирования батарейки, обеспечивающей стимуляцию.

## 6.14.2 Денервация почек

Все интенсивнее разрабатывается немедикаментозный подход к лечению резистентной АГ в виде двусторонней деструкции почечных нервов, идущих вдоль почечной артерии, методом радиочастотной аблации с помощью катетеров различного дизайна, которые вводятся путем чрескожной пункции бедренной артерии [617–621]. Денервация почек как метод обоснована важной ролью симпатической регуляции почечного сосудистого сопротивления, высвобождения ренина и реабсорбции натрия, повышенным симпатическим тонусом почки и других органов, характерным для больных АГ [622–624], а также прессорным эффектом афферентных почечных нервов, подтвержденным в эксперименте на животных [625,626]. Данная процедура ведет к выраженному снижению офисного АД, сохраняющемуся через год, а у небольшого числа больных – через 2 и 3 года после проведения денервации. Амбулаторное и домашнее АД снижается не очень сильно; описано уменьшение потребности в антигипертензивных препаратах [627]. Получены также некоторые данные о дополнительной пользе метода в виде, например, уменьшения артериальной жесткости, обратного развития ГЛЖ и диастолической дисфункции, ренопротекции и улучшения толерантности к глюкозе [628–630]. За исключением редко возникающих проблем с катетеризацией (местная гематома, травма сосуда и т.д.), каких-либо серьезных осложнений или ухудшения функции почек описано не было.

В настоящее время метод денервации почек представляется перспективным, но нуждается в дополнительных адекватно спланированных длительных сравнительных исследованиях, которые позволили бы окончательно установить его безопасность и стойкую эффективность, по сравнению с наилучшей медикаментозной терапией. Чтобы не выполнять эту процедуру больным с низкой вероятностью ответа, важно также понимать механизмы эффективности или неэффективности почечной денервации (особенности больного или неэффективная почечная симпатэктомия как таковая). За более подробной информацией можно обратиться к положению ESH по денервации почек [631].

## 6.14.3 Другие инвазивные подходы

Научные исследования в этой области продолжаются, в настоящий момент изучаются новые инвазивные процедуры. В качестве примеров можно привести создание артерио-венозной фистулы и хирургическую нейроваскулярную декомпрессию, которые, как было установлено, снижали АД в ряде случаев тяжелой резистентной АГ (вероятно, за счет уменьшения центральной симпатической гиперактивности); однако через 2 года эффект вмешательства ослабевал [632]. Появились новые катетеры, которые укорачивают процедуру почечной аблации и позволяют осуществить денервацию почек не радиочастотным методом, а, например, ультразвуковым. В целом, почечная денервация и стимуляция барорецепторов каротидного синуса должны выполняться только больным резистентной АГ из группы очень высокого риска, после всестороннего подтверждения неэффективности дополнительного назначения антигипертензивных препаратов для контроля АД. Фундаментальное значение будет иметь ответ на вопрос, сопровождается ли снижение АД при использовании этих подходов уменьшением частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На это указывают данные, недавно полученные в исследовании FEVER и в исследовании длительной антигипертензивной терапии валсартаном (VALUE): у больных, получающих многокомпонентную терапию, сердечно сосудистый риск (i) был выше, если вначале они были рандомизированы на монотерапию (ii) не уменьшался в результате снижения АД [633,634]. Эти данные ставят вопрос о возможной необратимости риска, который должен быть изучен надлежащим образом.

## 6.14.4 Динамическое наблюдение при резистентной гипертонии

Больных резистентной АГ следует тщательно наблюдать. Офисное АД необходимо измерять часто, а амбулаторное АД – не реже одного раза в год. Целесообразно также частое домашнее измерение АД и ежегодное обследование для оценки состояния и функции внутренних органов (в частности, почек). Хотя терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов сопровождается относительно небольшим числом побочных эффектов, на фоне их приема следует часто определять уровни калия и креатинина в сыворотке, так как у этих больных может развиваться острое или хроническое нарушение функции почек, особенно при одновременном при-

еме блокатора РАС. До получения большего объема данных по отдаленной эффективности и безопасности денервации почек и стимуляции барорецепторов, внедрением этих процедур должны заниматься только опытные хирурги, а диагноз и динамическое наблюдение после этих процедур должны осуществляться в специализированных по АГ центрах [631].

## 6.14.5 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных резистентной гипертонией

## 6.15 Злокачественная гипертония

Злокачественная АГ – это неотложная ситуация при АГ, которая клинически определяется как очень высокое АД, сопровождающееся ишемическим поражением органов-мишеней (сетчатки, почек, сердца или головного мозга). Хотя ее частота очень низка, абсолютное число новых случаев за последние 40 лет сильно не изменилось. Пятилетняя выживаемость после постановки диагноза злокачественной АГ значительно улучшилась (50 лет назад она была близка к нулю), возможно, в результате более ранней диагностики, снижения целевых значений АД и доступности новых классов антигипертензивных препаратов [635]. На фоне лечения поражение органов-мишеней может подвергаться обратному развитию, по крайней мере, отчасти [636], хотя отдаленный прогноз остается плохим, особенно при выраженном ухудшении функции почек [637]. В связи с низкой встречаемостью данного состояния, качественных контролируемых исследований с новыми препаратами не проводилось. Современная терапия базируется на препаратах, которые можно назначать внутривенно с титрованием дозы, что позволяет действовать быстро, но плавно, во избежание резкой гипотонии и усугубления ишемического поражения органов-мишеней. К внутривенно вводимым препаратам, которые чаще всего применяются у этих больных, относятся лабеталол, нитропруссид натрия, никардипин, нитраты и фуросемид, однако у тяжелых больных врач должен подходить к лечению индивидуально. Если для коррекции задержки жидкости не хватает эффекта диуретиков, может помочь ультрагемофильтрация и временный диализ.

## 6.16 Гипертонические кризы и неотложные состояния

К неотложным ситуациям при АГ относится выраженное повышение САД или ДАД (>180 мм рт.ст. или >120 мм рт.ст., соответственно), сопровождающееся угрозой или прогрессированием поражения органов-мишеней, например, выраженными неврологическими знаками, гипертонической энцефалопатией, инфарктом головного мозга, внутричерепным кровоизлиянием, острой левожелудочковой недостаточностью, острым отеком легких, расслоением аорты, почечной недостаточностью или эклампсией. Изолированное резкое повышение АД без признаков острого поражения органов-мишеней (гипертонические кризы), часто развивающееся на фоне перерыва в терапии, снижения дозы препаратов, а также тревоги, не относятся к неотложным ситуациям и подлежит коррекции путем возобновления или интенсификации медикаментозной терапии и купирования тревоги. Недавно было высказано подозрение о возможном неблагоприятном влиянии максимальных цифр АД, по сравнению с привычными показателями [435]. Однако этот вопрос требует дальней-

**Тактика лечения больных резистентной артериальной гипертонией**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| У больных резистентной АГ врачам рекомендуется проверить, оказывает ли множество препаратов, входящих в текущих режим полифармакотерапии у конкретного больного, гипотензивное действие, и при его отсутствии или минимальном эффекте – отменить их | I | C | – |
| В отсутствие противопоказаний целесообразно назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, амилорид и альфа-блокатор доксазосин | IIa | B | 604, 606, 607, 608 |
| При неэффективности лекарственной терапии можно рассмотреть целесообразность инвазивных процедур, таких как денервация почек и стимуляция барорецепторов | IIb | C | – |
| До появления большего объема доказательных данных об отдаленной эффективности и безопасности денервации почек и стимуляции барорецепторов рекомендуется выполнять эти процедуры только руками опытных хирургов, а диагностику и динамическое наблюдение осуществлять только в специализированных центрах по АГ | I | C | – |
| Рекомендуется рассматривать возможность применения инвазивных методик только у больных с истинно резистентной АГ, с офисными показателями САД ≥160 мм рт.ст. или ДАД ≥110 мм рт.ст. и повышением АД, подтвержденным при СМАД | I | C | – |

*СМАД – суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление*

*[a] Класс рекомендации*

*[b] Уровень доказательности*

*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

шего изучения, а избыточной терапии следует избегать.

Лечение неотложных состояний при АГ зависит от вида сопутствующего поражения органов-мишеней и колеблется от невмешательства или крайне осторожного снижения АД при остром инсульте (см. раздел 6.10) до быстрого и агрессивного снижения АД при остром отеке легких или расслоении аорты. В большинстве других случаев врачам рекомендуется обеспечить быстрое, но неполное снижение АД в первые часы – менее чем на 25%, а затем осторожно продолжать дальнейшее снижение. При этом должны использоваться препараты, которые рекомендуются при злокачественной АГ, вначале внутривенно, а затем перорально (см. раздел 6.15). Все рекомендации в этой области, кроме рекомендаций для острого инсульта, основаны на опыте, так как РКИ, сравнивающие агрессивное и осторожное снижение АД, не проводились. Тактика лечения в каждом случае должна быть индивидуальной.

## 6.17 Периоперационное ведение гипертонии

Наличие АГ – одна из самых частых причин, почему откладывается необходимая операция, но нужно ли это делать - вопрос [638]. Возможно, более важно было бы классифицировать общий сердечно-сосудистый риск у кандидата на операцию [639]. Часто обсуждается вопрос о том, нужно ли продолжать антигипертензивную терапию непосредственно перед операцией. Необходимо избегать резкой отмены клонидина или бета-блокаторов из-за возможного «рикошетного» повышения АД или увеличения частоты сердечных сокращений. Применение обоих типов препаратов в периоперационном периоде можно продолжать, а если пациенты не могут принимать препараты перорально, то бета-блокаторы можно вводить парентерально, а клонидин – трансдермально. В день операции следует избегать применения диуретиков из-за возможного неблагоприятного действия в сочетании с уменьшением объема циркулирующей жидкости во время операции. Действие ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина также может усиливаться при связанном с операцией уменьшении объема циркулирующей жидкости; в день операции их не рекомендуется принимать и возобновить прием после восполнения жидкостей. Повышение АД после операции часто бывает связано с тревогой и болями после выхода из наркоза и проходит после купирования тревоги и болевого синдрома. Все эти предложения основаны только на практическом опыте (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).

## 6.18 Реноваскулярная гипертония

Стеноз почечных артерий атеросклеротической этиологии встречается относительно часто, особенно у больных старческого возраста, но редко прогрессирует до АГ или почечной недостаточности [640]. Продолжает дебатироваться вопрос, целесообразно ли выполнять больным АГ или почечной недостаточностью такие вмешательства, как (чаще всего) чрескожное стентирование почечной артерии. Имеется убедительная (хотя полученная не в контролируемых исследованиях) информация в пользу этой процедуры у больных относительно молодого возраста (в основном женщин) с неконтролируемой АГ при фибромускулярной гиперплазии (эффект в 82–100% случаев, рестеноз в 10–11%) [641] (класс IIa, уровень B). Однако вопрос становится в высшей степени противоречивым, если речь идет о реноваскулярной АГ атеросклеротического генеза. В двух ретроспективных исследованиях было описано улучшение (хотя не относящееся к смертности) у больных с двусторонним стенозом почечных артерий, осложненным повторными эпизодами острой сердечной недостаточности [642]. В отношении всех других ситуаций стеноза почечной артерии, несмотря на проведение нескольких контролируемых исследований, остается большая неопределенность касательно пользы ангиопластики и стентирования. В опубликованных до 2007 г. двух РКИ и 21 когортном исследовании не было сделано единого вывода об эффективности. Более позднее исследование ангиопластики и стентирования при поражении почечной артерии (ASTRAL), в которое вошли 806 пациентов, рандомизированных на ангиопластику или стентирование плюс медикаментозную терапию, в сравнении с только медикаментозной терапией, не дало никаких доказательств клинически значимого улучшения АД, функции почек или сердечно-сосудистых событий [643]. Сделать окончательные выводы из исследования ASTRAL нельзя в связи с некоторыми проблемами его дизайна (больных с абсолютными показаниями к вмешательству исключали из рандомизации) и недостаточной статистической мощностью. В настоящее время это вмешательство при атеросклеротическом стенозе почечной артерии не рекомендуется, при условии, что в последние 6-12 месяцев функция почек оставалась стабильной и АГ удается контролировать с помощью адекватной медикаментозной терапии (класс II, уровень B). Адекватные схемы фармакотерапии могут включать блокаторы РАС, за исключением двустороннего стеноза почечных артерий или одностороннего стеноза с признаками его функциональной значимости, установленными методом ультразвукового исследования или сцинтиграфии.

## 6.19 Первичный гиперальдостеронизм

При подтвержденном одностороннем первичном гиперальдостеронизме, вызванном либо альдостеронпродуцирующей аденомой, либо односторонней гиперплазией надпочечника, методом выбора является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Больным с двусторонним поражением надпочечников (идиопатическая гиперплазия надпочечников и двусторонние аденомы) показана терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм лечится малыми дозами глюкокортикоида длительного действия, например, дексаметазона.

Если диагноз и показания к адреналэктомии были основаны на селективном заборе венозной крови из надпочечников, то после операции по поводу одностороннего первичного гиперальдостеронизма улучшение концентрации калия в сыворотке в послеоперационном периоде отмечается почти у 100% больных [644]. Излечение АГ (которое определяется как АД <140/90 мм рт.ст. без приема антигипертензивных средств) после односторонней адреналэктомии наступает примерно у 50% (диапазон: 35–60%) больных первичным гиперальдостеронизмом. Вероятность излечения выше у больных, имеющих не более одного родственника первой степени родства, страдающего АГ, у пациентов, до операции нуждавшихся не более чем в дух антигипертензивных препаратах, более молодых, с

меньшей продолжительностью АГ и отсутствием сосудистого ремоделирования [645,646].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) показаны больным с двусторонним поражением надпочечников, а также тем больным с односторонним первичным гиперальдостеронизмом, кому по каким-то причинам нельзя сделать операцию. Начальная доза спиронолактона должна составлять 12.5–25 мг в сутки однократно. Необходимо установить минимальную эффективную дозу, очень постепенно повышая дозу до 100 мг в сутки или более. Частота гинекомастии при приеме спиронолактона зависит от дозы, в то время как точная частота нарушения менструальной функции у пременопаузальных женщин, получающих спиронолактон, неизвестна. Чтобы избежать необходимости приема более высокой дозы спиронолактона, что может сопровождаться побочными эффектами, можно добавить малую дозу тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида.

Эплеренон – более новый селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, не обладающий антиандрогенными и прогестагенными свойствами, что снижает частоту побочных эффектов. Антагонистическая активность эплеренона составляет 60% от таковой спиронолактона. В связи с небольшой продолжительностью действия препарата его необходимо принимать несколько раз в сутки, с начальной дозы 25 мг два раза в сутки. В недавно проведенном 16-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором сравнивали антигипертензивный эффект эплеренона (по 100 – 300 мг 1 раз в сутки) и спиронолактона (по 75 – 225 мг один раз в сутки) при первичном гиперальдостеронизме, последний существенно превосходил эплеренон по степени снижения АД [647].

**Сокращенная информация по назначению:** Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.
* показание ХСН

**1.** CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. **2.** Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9.
**3.** Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23,4: 357-362. **4.** Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: январь 2014

# 7. КОРРЕКЦИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА

## 7.1 Гиполипидемические препараты

У больных АГ, особенно с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, часто имеется атерогенная дислипидемия, которая характеризуется повышением уровней триглицеридов и холестерина ЛНП и низким холестерином ЛВП [12,13,648]. Клиническая польза добавления статина к антигипертензивной терапии была четко установлена в группе гиполипидемической терапии англо-скандинавского исследования сердечных исходов (ASCOT-LLA) [649], о котором говорилось в рекомендациях 2007 ESH/ESC 2007 г. [2]. Отсутствие статистически значимого улучшения в исследовании ALLHAT можно объяснить недостаточным снижением уровня общего холестерина (на 11% в ALLHAT и на 20% в ASCOT) [650]. Дальнейший анализ данных исследования ASCOT показал, что добавление статина к антигипертензивной терапии на основе амлодипина может снизить частоту главных сердечно-сосудистых конечных точек еще сильнее, чем добавление статина к терапии на основе атенолола [651]. Положительный эффект статинов у больных, уже перенесших сердечно-сосудистые события [целевой уровень холестерина ЛНП <3.0 ммоль/л (115 мг/дл)], подтвердился результатами интервенционного исследования розувастатина для обоснования применения статинов в целях первичной профилактики (JUPITER) [652]. Оно показало, что снижение холестерина ЛНП на 50% у больных с его исходными значениями <3.4 ммоль/л (130 мг/дл), но с повышенным С-реактивным белком снижало частоту сердечно-сосудистых событий на 44%. Это оправдывает применение статинов у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Как подробно обсуждалось в последних рекомендациях ESC/EAS [653], есть убедительные доказательства того, что при наличии клинически манифестной ИБС необходимо назначать статины до достижения уровней холестерина ЛНП <1.8 ммоль/л (70 мг/дл) [654]. Положительные эффекты лечения статинами также были показаны у больных с инсультом в анамнезе, у которых целевые значения холестерина ЛНП находится явно ниже 3.5 ммоль/л (135 мг/дл) [655]. Будет ли для них целевое значение <1.8 ммоль/л (70 мг/дл) более адекватным – предмет будущих исследований. То же самое относится к больным АГ с низким и средним сердечно-сосудистым риском, у которых положительное влияние статинов четко не установлено [656].

## 7.2 Антитромбоцитарная терапия

Крупный мета-анализ, опубликованный в 2009 г., показал, что назначение аспирина для вторичной сердечно-сосудистой профилактики сопровождается намного большим снижением частоты основных сердечно-сосудистых конечных точек, чем абсолютное увеличение эпизодов массивных кровотечений [657]. Однако при первичной профилактике соотношение пользы и вреда другое, так как абсолютное снижение числа сердечно-сосудистых событий невелико и лишь ненамного превышает абсолютное увеличение числа массивных кровотечений. Более благоприятное соотношение риска и пользы от назначения аспирина для первичной профилактики изучалось в особых группах больных. В исследованиях по диабету до сих пор не удалось доказать положительное соотношение пользы и риска. В то же время, в разделе исследования HOT, где больные АГ подразделялись в зависимости от величины рСКФ на момент рандомизации, была выявлена значимая тенденция к снижению основных сердечно-сосудистых событий и смертности при назначении аспирина, причем более выраженная при более низких значениях рСКФ. Этот положительный эффект был особенно заметным у больных АГ с рСКФ <45 мл/мин/ 1.73 м2. В этой группе больных риск кровотечений был небольшим, по сравнению с улучшением сердечно-сосудистых конечных точек [658]. Аспирин следует назначать только при хорошем контроле АД.

В заключение можно еще раз подтвердить разумность рекомендаций ESH/ESC 2007 г. [2]: антитромбоцитарные препараты, в частности, малые дозы аспирина, следует назначать больным с контролируемой АГ, ранее перенесшим сердечно-сосудистые события. Эта терапия также целесообразна у больных АГ с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском. Аспирин не рекомендуется назначать больным АГ с низким и средним риском, у которых абсолютная польза и абсолютный вред получаются равными. Следует отметить, что недавно опубликованный мета-анализ исследований по первичной профилактике выявил меньшую частоту злокачественных новообразований и смертности в группах аспирина (но не варфарина) [659]. Если это подтвердится, то этот дополнительный эффект аспирина может сделать подходы к его применению более свободными. Применение малых доз аспирина для профилактики преэклампсии обсуждается в разделе 6.5.3.

## 7.3 Лечение гипергликемии

Коррекция гипергликемии в целях профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом изучалась в целом ряде исследований. У больных диабетом 1 типа исследование контроля диабета и осложнений (DCCT) убедительно показало, что интенсифицированная инсулинотерапия оказывает более выраженное васкулопротективное действие и снижает число клинических событий, чем традиционная терапия [660,661]. Целью ряда крупномасштабных исследований у больных диабетом 2 типа было изучение вопроса, обеспечивает ли строгий контроль гликемии с помощью пероральных препаратов и/или инсулина более эффективную сердечно-сосудистую профилактику, чем менее строгий контроль гликемии. В исследовании UKPDS более строгий контроль гликемии предотвращал диабетические микроангиопатии, но не макрососудистые осложнения [662], за исключением подгруппы больных с ожирением, получавших метформин [663]. Адекватные целевые значения контроля гликемии недавно изучались в исследованиях ADVANCE [664], ACCORD [665] и в исследовании диабета ветеранской администрации (VADT)

[666], в каждом из которых одна из групп была рандомизирована на очень низкие целевые значения HbA1c (<6.5 или 6.0%). Ни в одном из этих исследований не удалось показать значимое снижение частоты составной конечной точки, включавшей разные сердечно-сосудистые клинические события. Однако в ряде мета-анализов, проведенных некоторое время спустя, было подтверждено, что более интенсивный контроль гликемии, вероятно, снижает частоту нефатальных коронарных событий, инфаркта миокарда, нефропатии, но не инсультов, и не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность [667–669]. Однако, особенно в исследовании ACCORD, в группе с более низким целевым значением HbA1c наблюдалось увеличение частоты гипогликемий и повышение общей смертности. С учетом этих данных, Американская ассоциация диабета (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) [670] совместно выработали сходный сдержанный подход и порекомендовали врачам индивидуализировать цели лечения и избегать избыточно активной терапии у ослабленных больных высокого риска. Более строгий контроль гликемии (целевое значение HbA1c <7.0%) рекомендуется относительно молодым пациентам, с небольшой продолжительностью диабета, отсутствием или нерезко выраженными сосудистыми осложнениями и большой ожидаемой продолжительностью жизни. Менее строгий контроль углеводного обмена (HbA1c 7.5–8.0% или даже выше) рекомендуется ослабленным пациентам, с большим числом осложнений, особенно больным старческого возраста с когнитивными нарушениями и сниженной способностью самостоятельного ведения заболевания [670,671]. За более подробной информацией следует обратиться к рекомендациям ESC/EASD по лечению диабета [672].

## 7.4 Краткий обзор рекомендаций по коррекции факторов риска, ассоциированных с гипертонией

**Коррекция факторов риска, сопутствующих артериальной гипертонии**

| Рекомендации | Класс[a] | Уровень[b] | Ссылки[c] |
|---|---|---|---|
| Рекомендуется назначать статины больным АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском; целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности <3.0 ммоль/л (115 мг/дл) | I | A | 649, 652 |
| При наличии клинически манифестной ИБС рекомендуется назначение статинов и целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности <1.8 ммоль/л (70 мг/дл) | I | A | 654 |
| Антитромбоцитарная терапия, в частности, малые дозы аспирина, рекомендуется больным АГ, уже перенесшим сердечно-сосудистые события | I | A | 657 |
| Целесообразно назначение аспирина больным АГ с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском, при условии хорошего контроля АД | IIa | B | 658 |
| Аспирин не рекомендуется назначать для сердечнососудистой профилактики больным АГ с низким и умеренным риском, у которых абсолютная польза и абсолютный вред такой терапии эквивалентны | III | A | 657 |
| У больных АГ с диабетом целевым показателем HbA1c на фоне антидиабетической терапии является <7.0% | I | B | 670 |
| У более ослабленных пациентов старческого возраста, с большой продолжительностью диабета, большим числом сопутствующих заболеваний и высоким риском целесообразны целевые значения HbA1c <7.5–8.0% | IIa | C | – |

*АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, HbA1c – гликированный гемоглобин*
*[a] Класс рекомендации*
*[b] Уровень доказательности*
*[c] Ссылки, подтверждающие уровень доказательности*

# 8. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

## 8.1 Динамическое наблюдение больных гипертонией

После назначения медикаментозной антигипертензивной терапии важно повторно смотреть больного с интервалами 2-4 недели для оценки ее влияние на АД и возможных побочных действий. Некоторые препараты оказывают эффект в первые дни или недели, однако отсроченный ответ может постепенно развиваться на протяжении первых 2 месяцев. После достижения целевых значений целесообразно наблюдать пациента один раз в несколько месяцев. Есть данные об отсутствии разницы в контроле АД при наблюдении больного с интервалами 3 или 6 месяцев [673]. В зависимости от системы организации здравоохранения на местном уровне, многие из последующих контактов с пациентов могут выполняться другим медицинским персоналом, например, медицинскими сестрами [674]. У стабильных больных приемлемыми альтернативами являются ДМАД и электронная связь с врачом (смс, электронная почта, социальные сети или автоматизированные способы телекоммуникации) [675–677]. Тем не менее, рекомендуется оценивать факторы риска и бессимптомное поражение органов-мишеней не реже, чем 1 раз в 2 года.

## 8.2 Динамическое наблюдение лиц с высоким нормальным АД и с «гипертонией белого халата»

У лиц с высоким нормальным АД или «гипертонией белого халата» часто имеются дополнительные факторы риска, включая бессимптомное поражение органов-мишеней, а также повышенная вероятность развития офисной, или стойкой, АГ, соответственно [285,351, 678–681] (см. раздел 3.1.3). Даже если они не получают терапии, их следует регулярно наблюдать (как минимум 1 раз в год) с измерением офисного и внеофисного АД, а также оценивать сердечно-сосудистый риск. В ходе регулярных ежегодных визитов также нужно подкреплять рекомендации по изменению образа жизни, что является адекватной терапией для многих из этих пациентов.

## 8.3 Повышение артериального давления на контрольных визитах

Пациенты и врачи склонны интерпретировать неконтролируемое АД на конкретном визите как случайность и, тем самым, обесценивать его клиническое значение. Этого следует избегать, и при обнаружении повышенного АД врач всегда должен искать причины, особенно самые частые, такие как низкая приверженность назначенной схеме лечения, персистирование «эффекта белого халата», периодическое или регулярное употребление препаратов или веществ, повышающих АД или препятствующих антигипертензивному эффекту терапии (например, алкоголя, нестероидных противовоспалительных препаратов). Для этого может потребоваться тактичный, но настойчивый опрос больного (и его близких), а также повторное измерение АД, позволяющее уменьшить первоначальную реакцию на процедуру измерения АД. Если причиной неадекватного контроля АД будет сочтена неэффективность терапии, то следует безотлагательно модифицировать схему лечения, во избежание так называемой клинической инертности – основного фактора неудовлетворительного контроля АД во всем мире [682,683]. Необходимо помнить о том, что межвизитная вариабельность АД может быть факторов сердечно-сосудистого риска, независимо от достигнутых средних значений АД на фоне длительной терапии, поэтому протективное действие на сердечно-сосудистую систему может быть более выраженным у больных со стабильным контролем АД на разных визитах.

## 8.4 Постоянное выявление бессимптомного поражения органов-мишеней

Несколько исследований показали, что обратное развитие бессимптомного поражения органов-мишеней на фоне лечения отражает обусловленное последним снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Тем самым, врач получает важную информацию о том, удается ли за счет выбранной тактики лечения более или менее эффективно улучшать прогноз конкретного пациента. Это было показано для индуцированного лечением обратного развития электрокардиографических признаков ГЛЖ (амплитудные критерии или критерии нагрузки), эхокардиографических признаков ГЛЖ и эхокардиографических индексов массы левого желудочка и размеров левого предсердия [150,151,261,684–686]. Многократно была также показана ассоциация между снижением частоты сердечно-сосудистых событий, замедлением прогрессирования поражения почек и снижением экскреции белка с мочой как у больных диабетом, так и у пациентов без диабета [227,262,535,536,687,688], хотя, особенно для микроальбуминурии, были получены и противоположные результаты [329,331]. Такие же результаты были получены и в недавно проведенном разделе анализа исследования ACCOMPLISH, в котором комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция более эффективно, чем комбинация ингибитора АПФ с диуретиком, предотвращала удвоение уровня креатинина сыворотки или развитие ТСБП, хотя и в меньшей степени снижала протеинурию [539]. С другой стороны, в недавнем анализе исследования ELSA не удалось четко доказать, что снижение толщины комплекса интима-медия сонной артерии является предиктором снижения сердечно-сосудистых событий, возможно, потому, что эти изменения минимальны, и их влияние маскируется большими индивидуальными различиями [188]. Такой вывод подтверждается мета-анализами [689– 691], хотя результаты некоторых из них оспариваются [692]. Доказательства прогностической значимости изменения других признаков поражения органов-мишеней на фоне лечения

(рСКФ, СПВ или лодыжечно-плечевого индекса) либо ограничены, либо отсутствуют. В целом, представляется целесообразным обследование на предмет хотя некоторых видов бессимптомного поражения органов-мишеней, не только для начальной стратификации сердечно-сосудистого риска, но и в ходе динамического наблюдения.

Анализ соотношений стоимости – эффективности для ответа на вопрос, какие же именно симптомы поражения органов-мишеней лучше всего оценивать в ходе динамического наблюдения больных АГ, никогда не проводился. Надежную количественную оценку экскреции белка с мочой можно выполнить в утреннем пятне мочи; этот метод дешев, доступен и может отразить влияние терапии уже через несколько месяцев. Низкая стоимость и широкая доступность позволяют регулярно повторять электрокардиографию, хотя выявление изменений ГЛЖ является менее чувствительным методом оценки. Обусловленные терапией изменения массы левого желудочка на эхокардиографии также развиваются медленно, а сама эхокардиография имеет такие недостатки, как невысокая доступность, более высокая стоимость, временные затраты и необходимость в наличии квалифицированного специалиста для адекватного проведения обследования. Информация об оценке поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии приводится на рисунке 5. Кроме того, динамическое наблюдение должно включать определение липидного профиля, глюкозы крови, креатинина и калия сыворотки. Независимо от их большей или меньшей способности точно и быстро отражать обратное развитие на фоне лечения, все показатели поражения органов-мишеней могут дать полезную информацию о прогрессировании патологии, связанной с АГ, а также о появлении состояний, требующих дополнительных терапевтических вмешательств, таких как аритмии, ишемия миокарда, стенозирующие бляшки и сердечная недостаточность.

## 8.5 Можно ли снизить дозу или отменить антигипертензивные препараты?

У некоторых пациентов, у которых на фоне антигипертензивной терапии эффективный контроль АД сохраняется в течение длительного времени, можно уменьшить число и дозу препаратов. Это бывает, в частности, в тех случаях, когда контроль АД сопровождается оздоровлением образа жизни, например, снижением массы тела, регулярной физической активностью, соблюдением низкожировой и низкосолевой диеты, что нивелирует прессорные воздействия окружающей среды. Уменьшение дозы или числа препаратов должно осуществляться постепенно, при условии частых повторных осмотров пациента в связи с риском повторного повышения АД.

| Маркер поражения органов-мишеней | Чувствительность к изменениям | Время до изменения | Прогностическое значение изменений |
|---|---|---|---|
| ГЛЖ/ЭКГ | Низкая | Среднее (> 6 месяцев) | Да |
| ГЛЖ/ЭхоКГ | Средняя | Среднее (> 6 месяцев) | Да |
| ГЛЖ/МРТ сердца | Высокая | Среднее (> 6 месяцев) | Данных нет |
| рСКФ | Средняя | Очень большое (годы) | Данных нет |
| Экскреция белка с мочой | Высокая | Короткое (недели – месяцы) | Среднее |
| Толщина стенки сонной артерии | Очень низкая | Большое (> 12 месяцев) | Нет |
| Скорость пульсовой волны | Высокая | Короткое (недели – месяцы) | Данные ограничены |
| Лодыжечно-плечевой индекс | Низкая | Данных нет | Данных нет |

*ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка*

*Рисунок 5. Чувствительность к выявлению изменений на фоне лечения, время до появления изменений и прогностическое значений изменений маркеров бессимптомного поражения органов-мишеней.*

# 9. УЛУЧШЕНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

Несмотря на огромный объем доказательств того, что АГ является одним из основных сердечно-сосудистых факторов риска и что снижение АД существенно снижает этот риск, исследования, выполненные вне Европы и в нескольких европейских странах [16,683] неизменно показывают следующее: (i) заметная часть больных АГ не знают о своем заболевании, а если и знают, не получают лечения [693,694], (ii) целевые значения АД достигаются редко, вне зависимости от того, назначено лечение или нет, или от того, кто наблюдает больных – специалист или врач общей практики [695,696] (iii) недостижение контроля АД сопровождается персистированием повышенного сердечно-сосудистого риска [697,698] и (iv) уровень осведомленности об АГ и контроле АД растет очень медленно или вовсе не растет – как и в случае вторичной профилактики [699,700]. Поскольку в клинических исследованиях показано, что с помощью антигипертензивной терапии можно добиться контроля АД у большинства больных [701], эти данные отражают большой разрыв, существующий между потенциалом антигипертензивной терапии и практикой повседневной жизни. Вследствие этого повышенное АД остается ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Европе, как и в других частях света [702]. Таким образом, существует настоятельная необходимость более активно выявлять и лечить больных АГ, а также улучшать эффективность проводимой терапии. В целом, идентифицированы три главные причины низкого уровня контроля АД в повседневной жизни: (I) инертность врачей [703]; (II) низкая приверженность больных лечению [704,705] и (III) проблемы систем здравоохранения в их подходах к организации помощи при хронических заболеваниях. Очень важным фактором является также задержка с лечением, которое назначается тогда, когда поражением органов-мишеней необратимо или почти необратимо [272]. Инертность врачей (т.е., отсутствие терапевтических мероприятий в отношении больного с плохим контролем АД) формируется вследствие нескольких факторов: сомнения в степени риска, связанного с высоким АД (особенно у пожилых), страх снижения кровообращения в жизненно важных органах при снижении АД (феномен J-кривой) и опасение побочных эффектов. Некоторые врачи также скептически относятся к рекомендациям в силу их многочисленности и формирования из разных источников (международные и национальные научные общества, официальные инстанции, больницы на местном уровне и т.д.), что иногда ведет к расхождениям в рекомендациях. Кроме того, часто считается, что рекомендации оторваны от жизни и не могут быть использованы в той обстановке, где работает врач [706].

Низкая приверженность лечению – еще более важная причина плохого контроля АД, так как она характерна для большого числа больных, и ее связь с персистированием высоких значений АД и высокого сердечно-сосудистого риска полностью подтверждена [704–710]. Низкую приверженность лечению можно разделить на «прерывание» (пациенты, прерывающие лечение) и «недостаточный прием» (пациенты, которые принимают препараты нерегулярно, поздно или с повторяющимися короткими перерывами в приеме назначенных препаратов). Пациенты, прерывающие лечение, представляют собой большую проблему, так как они делают это обычно намеренно, и возобновить лечение после прерывания труднее. Однако пациенты с недостаточным приемом препаратов также имеют большую вероятность перейти в группу прерывающих лечение, поэтому выявлять их тоже важно.

Чрезвычайно часто встречается низкая приверженность изменениям в образе жизни, однако важно, что она распространяется и на назначенные препараты, причем довольно быстро. Через 6 месяцев более трети, а через год – около половины больных прекращают назначенное лечение; кроме того, ежедневно около 10% больных забывают принять препараты [704,705]. В настоящее время оценка приверженности к лечению АГ (и других хронических заболеваний) облегчается электронными методами подсчета приверженности и наличием административных баз данных, которые содержат информацию по населению в целом [709,711].

Было предложено несколько подходов к уменьшению инертности врачей, неосведомленности больных об АГ и их низкой приверженности лечению. Программы обучения врачей заметно уменьшают их терапевтическую инертность, хотя, возможно, меньше, чем ожидалось [712–714]. Наличие простых информационных материалов в популярной прессе, в кабинете врача, в аптеках, школах и других общественных местах может положительно повлиять на уровень информированности и мотивации заинтересованных лиц [715]. Следует подчеркнуть важность измерения АД и сообщения результатов пациенту, даже если посещение врача не связано с АГ или сердечно-сосудистыми проблемами, чтобы собирать информацию о АД на протяжении многих лет. Приверженность лечению также можно улучшить за счет упрощения терапии [716] и самостоятельного измерения АД дома [66]. Дополнительное благоприятное воздействие оказывает использование телеметрии для передачи показателей, измеренных в домашних условиях [98,99].

Организаторы здравоохранения должны способствовать внедрению рекомендаций именно с целью образования врачей, передачи им последних научных данных - в большей степени, чем для сокращения расходов. Они также должны поощрять мультидисциплинарный подход к сердечно-сосудистой профилактике, так как при этом врачи получают один и тот же мотивирующий посыл с разных углов зрения. Наиболее серьезные попытки улучшения диагностики и лечения АГ были предприняты в системе здравоохранения Великобритании. Они основаны на принципе оплаты за качество, то есть, начисления врачам дополнительной оплаты за правильную

диагностику и ведение хронических заболеваний, включая АГ. Влияние способа оказания медицинской помощи больным АГ на ее качество и отдаленные результаты не установлено. В ранней публикации говорилось, что внедрение этого принципа сопровождалось увеличением частоты измерений АД и достижения контроля АД врачами общей практики [717], в то время как в более поздних публикациях эта тенденция оказалась нестойкой. Кроме того, после внедрения принципа оплаты за качество никаких статистически значимых изменений в кумулятивной частоте основных неблагоприятных исходов АГ или смертности отмечено не было – ни у больных, уже получавших терапию, ни у тех, кому она была назначена впервые [718,719].

Перечень мероприятий, сопровождающихся улучшением приверженности больных лечению, представлен в таблице 17.

**Таблица 17. Методы улучшения соблюдения врачебных рекомендаций**

| |
|---|
| **На уровне больного** |
| Информация в сочетании с мотивирующими подходами (см. раздел 5.1.6. по отказу от курения) |
| Групповое обучение |
| Самостоятельное измерение артериального давления |
| Самостоятельное лечение с помощью простых схем для пациента |
| Комплексные вмешательства[a] |
| **На уровне медикаментозной терапии** |
| Упрощение схемы лечения |
| Упаковки препаратов с напоминаниями |
| **На уровне системы здравоохранения** |
| Интенсификация оказания помощи (регулярное наблюдение, динамическое наблюдение по телефону, напоминания, посещения на дому, телемониторинг домашнего АД, социальная поддержка, компьютерное консультирование) |
| Мероприятия, в которых непосредственно участвуют сотрудники аптек |
| Страховое возмещение для усиления участия врачей общей практики в диагностике и лечении АГ |

*[a] Почти все вмешательства, показавшие длительную эффективность, были комплексными и включали сочетание более удобного оказания помощи, информирования, напоминания, самостоятельного измерения АД, подкрепляющей информации, консультирования, семейной терапии, психотерапии, кризисных вмешательств, прямое динамическое наблюдение по телефону, поддерживающую помощь, программы на рабочих местах и аптечные программы.*

# 10. КОМПЛЕКСНОЕ ВЕДЕНИЕ ГИПЕРТОНИИ КАК ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на существование надежных доказательств протективного действия антигипертензивной терапии (см. раздел 4.1), не столь ясно, как именно нужно организовывать и осуществлять медицинскую помощь больным АГ на территориальном уровне [720]. Однако вряд ли можно сомневаться в том, что для эффективного ведения заболевания необходим мультидисциплинарный подход. Это означает участие разных работников системы здравоохранения [720–722]: врача общей практики, который должен вести большинство больных АГ, специалистов разных областей, в зависимости от особенностей АГ и проблем с ее лечением, специально обученных медицинских сестер для тщательного динамического наблюдения за больным на фоне пожизненной терапии, а также работников аптек, которые имеют дело с назначениями врачей и часто непосредственно сталкиваются с проблемами пациентов и отвечают на их вопросы. В идеале, все работники здравоохранения должны сотрудничать в процессе успешного пожизненного терапевтического вмешательства по поводу данного заболевания. В обзоре результатов 13 исследований было показано, что внедрение комплексных программ ведения заболевания привело к значительно более выраженному снижению САД и ДАД, чем в контрольных группах. Этот эффект был эквивалентен дополнительному снижению САД и ДАД примерно на 5 и >4 мм рт.ст., соответственно [723].

## 10.1 Бригадный подход к ведению заболевания

В Европе существуют большие различия в организации систем здравоохранения, однако в большинстве стран диагностика и лечение АГ обычно осуществляется в первичном звене (т.е., врачами общей практики). В некоторых странах более сложными методами обследования (например, ультразвуковое) и более трудными в лечении случаями занимаются специалисты амбулаторно, в то время как в других странах больных направляют только к специалистам стационара и в отделения АГ. В небольшом числе стран специально подготовленные и обученные медицинские сестры помогают врачам в назначении препаратов, консультировании, направлении больных с повышенным АД в специализированное учреждение и даже на госпитализацию. Однако в большинстве стран медицинские сестры не разделяют или почти не разделяют обязанностей с врачом.

Проведено несколько исследований, показавших, что медицинская помощь на основе бригадного подхода может дополнительно снизить АД на несколько мм рт.ст., по сравнению со стандартной организацией помощи [724]. В мета-анализе 37 сравнительных исследований бригадной и стандартной организации помощи было показано, что САД снижается дополнительно примерно на 10 м рт.ст. (медиана), а частота контроля АД увеличивается на 22% [725]. Установлено, что бригадный подход становится эффективнее стандартной помощи, если к нему привлечены медицинские сестры и/или работники аптек либо в самом лечебном учреждении, либо на обслуживаемой территории [724]. Положительное влияние участия фармацевтов и медицинских сестер в ведении АГ было достигнуто в том случае, если в их задачи входило обучение больных, поведенческое и медицинское консультирование, оценка приверженности лечению, а у фармацевтов – взаимодействие с врачами по вопросам терапии, соответствующей рекомендациям [724,726,727]. В обзоре 33 РКИ, опубликованных с 2005 по 2009 г., целевые значения АД чаще достигались тогда, когда перечень мероприятий включал поэтапное внедрение алгоритма терапии медицинскими сестрами, а также участие медицинских сестер в наблюдении за больными по телефону [726,728,729]. Ясно, что бригадные подходы представляют собой важный потенциал улучшения антигипертензивной терапии, по сравнению с ведением больного только врачом. Врачи, медицинские сестры, сотрудники аптек, – все они должны взаимодействовать, при необходимости, с врачами-специалистами из разных областей медицины, например, с терапевтами, кардиологами, нефрологами, эндокринологами и диетологами. Вклад медицинских сестер может быть особенно важным для внедрения изменений в образ жизни, приверженность к которым на протяжении длительного времени крайне низка. Подробное описание принципов организации бригадного подхода к ведению АГ дано в недавно вышедшей публикации по центрам качества ESH [730].

## 10.2 Способы оказания медицинской помощи

Обычная медицинская помощь оказывается «лицом к лицу», т.е., во время посещения врача в первичном звене здравоохранения, в кабинете специалиста или во время пребывания в стационаре. Однако существуют и другие методы оказания медицинской помощи, например, телефонные интервью и более сложные телемедицинские мероприятия (включая видеоконференции). Телефонные контакты эффективны для коррекции поведения пациента и имеют дополнительные потенциальные преимущества, по сравнению с личными контактами [726], а именно: (I) охват большего количества пациентов, (II) малые или нулевые потери рабочего времени, (III) более частые контакты, а, следовательно, большая вероятность своевременного решения проблем пациента, индивидуализации лечения и, в конечном счете, улучшения приверженности к нему. Тем не менее, важно подчеркнуть, что эти новые модели организации лечебной помощи не заменяют посещения врача. Они служат потенциально полезным дополнением в процессе создания качественного взаимодействия между пациентом и работниками системы здравоохранения.

## 10.3 Роль информационных и коммуникативных технологий

Исследования коммуникационных технологий показали

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10

На правах рекламы

ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

СОСТАВ*: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*: Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Доза препарата подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Не следует назначать детям и подросткам до 18. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*: Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, к амлодипину или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходного тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность, возраст до 18 лет, наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*: Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким пациентам рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этнические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*: Нерекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустин, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту ≥3 г/сут, гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулин, индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4, баклофен. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилататоры, кортикостероиды, тетракозактид, α-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид. БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ*: Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. ФЕРТИЛЬНОСТЬ*: Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ*: Вследствие возможного развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ*: Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек голеней, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, депрессия, обморок, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, аллопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боли, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипергликемия, периферическая нейропатия, гипертонус, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии, инсульт, васкулит, эозинофильная пневмония, панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, цитолитический или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Неуточненной частоты: гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке, крови, гиперкалиемия. Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. ПЕРЕДОЗИРОВКА* ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ*: Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин - БМКК, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. ФОРМА ВЫПУСКА*: Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
(* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата).

SERVIER

Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция)
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01 www.servier.ru


существование многочисленных новых способов взаимодействия медиков с пациентами, которые обладают теоретическим преимуществом в виде своевременного и эффективного коррекции плана ведения больного. Хорошим примером является домашний телемониторинг АД: несколько исследований показали, что электронная передача результатов самостоятельного измерения АД может улучшить приверженность схеме лечения и контроль АД [677,728,731,732]. К другим примерам относится использование смартфонов, мобильных телефонов, текстовых сообщений, персональных электронных историй болезни и порталов для пациентов. Все они направлены на поощрение самостоятельного контроля эффективности лечения, приверженности назначениям врача и обратной связи с медицинским персоналом. Следует, однако, отметить, что ни по одному из названных способов или устройств нет РКИ, которые доказали бы эффективность его применения; таким образом, их преимущество перед классическим врачебным подходом еще предстоит установить [723,724,731–734].

Влияние информационных и коммуникационных технологий в целом и компьютеризированных систем для поддержки терапевтических решений, в частности, на коррекцию риска и безопасность пациентов было подробно проанализировано в отчете Еврокомиссии по безопасности электронных систем в здравоохранении («e-Health») в 2007 (review.epractice-en/en/library/302671). В нем говорится, что подобные системы могут (I) предотвращать медицинские ошибки и нежелательные явления, (II) способствовать быстрому реагированию на любое событие, его отслеживанию и обратной связи, способствующей извлечению уроков, (III) предоставлять информацию для упрощения принятия решений по диагностике и лечению, (IV) способствовать вовлечению больного в процесс принятия решений, что улучшает степень его сотрудничества и приверженности лечению [735].

Создание связи между историей болезни пациента и рядом электронных историй болезни и баз данных (которые ведутся разными работниками здравоохранения, аптеками, лабораториями, больницами или страховыми организациями) может ускорить разработку персонализированных подходов к конкретному пациенту, укрепить его участие в оказании медицинской помощи, профилактике заболеваний, улучшении прогноза и повысить удовлетворенность больного лечением. Кроме того, имеются разработки по встраиванию в этотм процесс компьютерных технологий, которые могут помочь в принятии решений при ведении больного с высоким АД.

# 11. ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ И НЕОБХОДИМОСТЬ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Если проанализировать доказательные данные, на основе которых создавались рекомендации 2013 г. по АГ, становится очевидным, что несколько терапевтических проблем продолжаются оставаться открытыми и нуждаются в дальнейшем изучении:

1. Нужно ли назначать медикаментозную антигипертензивную терапию всем больным с АГ 1 степени и низким и средним сердечно-сосудистым риском?
2. Нужно ли назначать медикаментозную антигипертензивную терапию больным старческого возраста с уровнем САД от 140 до 160 мм рт.ст.?
3. Нужно ли назначать медикаментозную терапию пациентам с «гипертонией белого халата»? Можно ли дифференцировать пациентов с этим состоянием, нуждающихся и не нуждающихся в лечении?
4. Нужно ли начинать медикаментозную антигипертензивную терапию в диапазоне высокого нормального АД и если да, то каким больным?
5. Каковы оптимальные офисные значения АД (т.е., наиболее безопасные и обеспечивающие наилучшую протекцию), которых нужно достигать на фоне лечения у пациентов с различными демографическими и клиническими характеристиками?
6. Имеют ли подходы к лечению, основанные на контроле внеофисного АД, преимущество (в виде снижения клинической заболеваемости и смертности, применения меньшего числа препаратов, меньшего числа побочных эффектов) перед подходами, основанными на традиционном офисном контроле АД?
7. Каковы оптимальные значения внеофисного (домашнего и амбулаторного) АД, которых нужно достигать на фоне лечения, и должны ли целевые значения у больных АГ высокого риска быть выше или ниже?
8. Может ли учет значений центрального АД улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых событий у нелеченых и леченых больных АГ?
9. Имеют ли инвазивные процедуры для лечения резистентной АГ преимущества перед наилучшей медикаментозной терапией и обеспечивают ли они длительный контроль АД и снижение заболеваемости и смертности?
10. Является ли динамика бессимптомного поражения органов-мишеней, обусловленная лечением, предиктором исходов? Какие параметры или какая комбинация параметров наиболее ценны?
11. Могут ли изменения образа жизни, которые снижают АД, уменьшить также число осложнений и смертность у больных АГ?
12. Способствует ли уменьшение суточной вариабельности АД на фоне лечения лучшему протективному действию антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистую систему?
13. Может ли снижение АД существенно уменьшить сердечно-сосудистый риск при резистентной АГ?

Хотя «золотым стандартом» разрешения терапевтических проблем остаются РКИ, точно также ясно, что было бы неразумно ожидать, что на все эти вопросы можно в предвидимом будущем действительно получить ответ с помощью РКИ. Решение некоторых из этих вопросов, например, об уменьшении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при лечении больных АГ 1 степени с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний или о снижении числа сердечно-сосудистых событий при изменении образа жизни, потребовало бы исследований на многих тысячах пациентов в течение очень длительного времени; кроме того, такие исследования вызвали бы ряд этических проблем. Другие вопросы, такие как польза лекарственной терапии при «гипертонии белого халата» или дополнительная прогностическая сила центрального АД, по сравнению с периферическим, могут потребовать больших усилий от исследований при скромной ожидаемой пользе. Представляется целесообразным, по крайней мере, в ближайшие годы, фокусировать РКИ на важных и легче решаемых вопросах, таких как оптимальные целевые значения АД на фоне лечения; значения АД, при которых нужно назначать терапию и целевые значения у больных АГ пожилого и старческого возраста; снижение заболеваемости и смертности при использовании новых подходов к лечению резистентной АГ и возможная польза от лечения пациентов из группы высокого риска, но с высоким нормальным АД. К решению других важных вопросов, например, о прогностическом значении внеофисного АД и поражения органов-мишеней, более реально можно подойти, если добавить оценку этих показателей в дизайн некоторых РКИ, которые планируются в ближайшем будущем.

## Список литературы:

http://www.gipertonik.ru/recommendation-european-society

# СОКРАЩЕНИЯ:

**АВ** – атриовентрикулярный;

**АГ** – артериальная гипертония;

**АД** – артериальное давление;

**АК** – антагонист кальция;

**АКШ** – аортокоронарное шунтирование;

**АПФ** – ангиотензинпревращающий фермент;

**А/Р** – отношение альдостерона к ренину;

**ББ** – бета-блокатор;

**БРА** – блокатор рецепторов ангиотензина;

**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения;

**ГЛЖ** – гипертрофия левого желудочка;

**Д** - диуретик;

**ДАД** – диастолическое артериальное давление;

**ДПП-4** – дипептидилпептидаза 4;

**ЗГТ** – заместительная гормональная терапия;

**ИБС** – ишемическая болезнь сердца;

**ИМТ** – индекс массы тела;

**ИОЛП** – индекс объема левого предсердия;

**ИСАГ** – изолированная систолическая АГ;

**КИМ** – комплекс интима-медия;

**КТ** – компьютерная томография;

**ЛЖ** – левый желудочек/левожелудочковый;

**ЛПИ** – лодыжечно-плечевой индекс;

**МЛЖ** – масса левого желудочка;

**МРТ** – магнитнорезонансная томография;

**ОК** – оральный контрацептив;

**ППА** – поражение периферических артерий;

**ППТ** – площадь поверхности тела;

**РАА** – ренин-ангиотензин-альдостерон;

**РАС** – ренин-ангиотензиновая система;

**РКИ** – рандомизированные контролируемые исследования;

**рСКФ** – расчетная скорость клубочковой фильтрации;

**САД** – систолическое артериальное давление;

**СД** – сахарный диабет;

**СМАД** – суточное амбулаторное мониторирование артериального давления;

**СПВ** – скорость пульсовой волны;

**ТИА** – транзиторная ишемическая атака;

**ФВ** – фракция выброса;

**ФР** – фактор риска;

**ХБП** – хроническая болезнь почек;

**ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство;

**ЭКГ** - электрокардиограмма;

**ABCD** – исследование по надлежащему контролю давления при диабете;

**ACCESS** – исследование выживаемости при назначении кандесартана цилексетила в остром периоде инсульта;

**ACCOMPLISH** – исследование по предотвращению сердечно-сосудистых событий на комбинированной терапии у больных систолической гипертонией;

**ACCORD** – исследование активного контроля сердечно-сосудистого риска при диабете;

**ACTIVE I** – исследование клопидогреля и ирбесартана для профилактики сосудистых событий при фибрилляции предсердий;

**ADVANCE** – исследование активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона-МВ;

**AHEAD** – исследование мероприятий по поддержанию здоровья при диабете;

**ALLHAT** – исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии в профилактике инфаркта миокарда;

**ALTITUDE** – исследование алискирена при диабете 2 типа с оценкой кардиоренальных конечных точек;

**ANTIPAF** – исследование антагониста ангиотензина II при пароксизмальной фибрилляции предсердий;

**APOLLO** – рандомизированное контролируемое исследование алискирена в профилактике основных сердечно-сосудистых событий у пожилых;

**ARIC** – территориальное исследование риска атеросклероза;

**ASCOT** – англо-скандинавское исследование сердечных исходов;

**ASCOT-LLA** – англо-скандинавское исследование сердечных исходов, группа гиполипидемической терапии;

**ASTRAL** – исследование ангиопластики и стентирования при поражении почечной артерии;

**CAPPP** – исследование профилактики с помощью каптоприла;

**CAPRAF** – исследование кандесартана в профилактике рецидива фибрилляции предсердий;

**CHHIPS** – исследование по контролю гипертонии сразу же после инсульта;

**CKD-EPI** – сотрудничающая группа по эпидемиологии хронической болезни почек;

**CONVINCE** – исследование влияния верапамила на сердечно-сосудистые конечные точки;

**DASH** – исследование диетических подходов к лечению гипертонии;

**DCCT** – исследование контроля диабета и осложнений;

**DIRECT** – исследование кандесартана при диабетической ретинопатии;

**EAS** – Европейское общество атеросклероза;

**EASD** – Европейская ассоциация по изучению диабета;

**ELSA** – Европейское исследование лацидипина при атеросклерозе;

**ESC** – Европейское кардиологическое общество;

**ESH** – Европейское общество гипертонии;

**ТСБП** – терминальная стадия болезни почек;

**EXPLOR** – комбинация амлодипина с валсартаном снижает центральное систолическое артериальное давление более эффективно, чем комбинация атенолола с амлодипином;

**FDA** – Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США;

**FEVER** – исследование снижения частоты событий при лечении фелодипином;

**GISSI-AF** – исследование итальянской группы по оценке выживаемости после инфаркта миокарда с фибрилляцией предсердий;

**HbA1c** – гликированный гемоглобин;

**HOPE** – исследование по профилактике сердечных исходов;

**HOT** – исследование оптимальной терапии гипертонии;

**HYVET** – исследование гипертонии у очень старых пациентов;

**INTERHEART** – исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда в 52 странах;

**INVEST** – международное исследование верапамила MB/T и трандолаприла;

**I-PRESERVE** – исследование ирбесартана при сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией;

**JNC** – Объединенный национальный комитет;

**JUPITER** – интервенционное исследование розувастатина для обоснования применения статинов в целях первичной профилактики;

**LIFE** – исследование влияния лозартана на снижение частоты конечных точек у больных гипертонией;

**MDRD** – исследование модификации питания при болезни почек;

**MRFIT** – исследование по коррекции множественных факторов риска;

**NORDIL** – Северное интервенционное исследование дилтиазема;

**ONTARGET** – исследование глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом;

**PATHS** – исследование по профилактике и терапии гипертонии;

**PPAR** – пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор;

**PREVEND** – профилактика терминального поражения почек и сосудов;

**PROFESS** – режим превентивной терапии для эффективной профилактики вторичных инсультов;

**PROGRESS** – исследование протективного действия периндоприла в отношении повторных инсультов;

**ROADMAP** – рандомизированное исследование профилактики микроальбуминурии при диабете с помощью олмесартана;

**SCAST** – исследование блокатора рецепторов к ангиотензину кандесартана для лечения острого инсульта;

**SCOPE** – исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых;

**SCORE** – систематическая оценка коронарного риска;

**SHEP** – программа по систолической гипертонии у пожилых;

**STOP** – шведские исследования у пожилых больных гипертонией;

**STOP-2** – второе шведское исследование у пожилых больных гипертонией;

**SYSTCHINA** – китайское исследование систолической гипертонии у пожилых;

**SYSTEUR** – европейское исследование систолической гипертонии;

**TOHP** – исследования по профилактике гипертонии;

**TRANSCEND** – рандомизированная оценка телмисартана у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, не переносящих ингибиторы АПФ;

**UKPDS** – Британское проспективное исследование диабета;

**VADT** – исследование диабета ветеранской администрации;

**VALUE** – исследование длительной антигипертензивной терапии валсартаном.

Лозап®
ЛОЗАРТАН

Лозап® плюс
Лозартан+гидрохлоротиазид

# ЛЕГКАЯ ПОБЕДА

## САРТАН №1 В РОССИИ*

На правах рекламы. RU.LOS.14.02.01
Рег. уд.: Лозап® – П № 015897/01, ЛСР-004055/10, Лозап® Плюс – ЛСР-000084

# Удобный препарат для врача и пациента

*Medi-Q «Мнение практикующих врачей», Комкон-Фарма, 2013 г. (1 529 кардиологов и терапевтов, 28 городов России)

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция): 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-16-66/67/68, www.zentiva.ru

**Мрочек А.Г., Булгак А.Г., Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Гурин А.В.**

# МЕХАНИЗМЫ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА СЕРДЦЕ В РАЗВИТИИ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДИСТАНТНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь, Каролинский университет, г. Стокгольм, Швеция*

**Mrochek A.G., Bulgak A.G., Basalay M.V., Barsukevich V.C., Gurin A.V.**

# MECHANISMS OF PARASYMPATHETIC INFLUENCES ON THE HEART IN THE DEVELOPMENT OF OF THE EFFECT ANTIISCHEMIC DISTANT CONDITIONING MYOCARDIUM

*Republican Scientific and practical center «Cardiology», Minsk, Belarus, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** изучить вовлечение отдельных парасимпатических и симпатических бета-адренергических механизмов в развитие противоишемического эффекта дистантного ишемического кондиционирования.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на белых нелинейных крысах-самцах. Дистантное ишемическое кондиционирование представляло собой 15-минутную окклюзию обеих бедренных артерий, осуществляемую до начала ишемии миокарда (ДИПК), на 10-й минуте ишемии (ДИПерК) или на 10-й минуте реперфузии (ДИПостК10'). Для изучения роли блуждающих нервов в развитии дистантного ишемического кондиционирования окклюзия бедренных артерий выполнялась в условиях двухсторонней ваготомии (Ваготомия+ДИПК, Ваготомия+ДИПерК, Ваготомия+ДИПостК10'). С целью блокады М-холинорецепторов животным вводился атропин (группы Атропин+ДИПК и Атропин+ДИПостК10'). Блокада бета-адренорецепторов осуществлялась введением метопролола или атенолола на 1-й минуте реперфузии животным с интактными блуждающими нервами (группы МетR+ДИПостК10' и АтенR+ДИПостК10') или в условиях двухсторонней ваготомии (группы Ваготомия+МетR+ДИПостК10' и Ваготомия+АтенR+ДИПостК10').

**Результаты.** ДИПК, ДИПерК и ДИПостК10' ограничивали зону некроза на 56%, 58% и 49%, соответственно, (p<0,001 в сравнении с группой Контроль). Двухсторонняя ваготомия, осуществляемая до начала острой ишемии миокарда, предупреждала развитие противоишемического эффекта ДИПК и ДИПерК, но не оказывала влияния на выраженность кардиопротекторного эффекта ДИПостК10'. Введение атропина предупреждало развитие кардиопротекторного эффекта как ДИПК, так и ДИПостК10'. Внутривенное введение метопролола или атенолола крысам с интактными блуждающими нервами не оказывало влияния на выраженность противоише-

**SUMMERY**

**The aim of the study:** to investigate the involvement of distinct parasympathetic and sympathetic beta-adrenergic mechanisms in infarct-limiting effect of remote ischemic conditioning.

Materials and methods. Experiments have been conducted on white male rats. Remote ischemic conditioning was performed as 15-min bilateral femoral arteries occlusion before the onset of myocardial ischemia (RIPC, n=8), on the 10-th minute of ischemia (RIPerC, n=8) or on the 10-th minute of reperfusion (RIPostC10', n=8). To study the role of vagal nerves in the development of remote ischemic conditioning femoral arteries occlusion was performed in conditions of bilateral vagotomy (Vagotomy+RIPC, n=8; Vagotomy+RIPerC, n=7; Vagotomy+RIPostC10', n=8). M-cholinoreceptors were blocked by atropine (groups Atropine+RIPC, n=10; and Atropine+RIPostC10', n=6). Beta-adrenoreceptors blockade was induced by injection of metoprolol or atenolol on the 1-st minute of reperfusion to animals with intact vagal nerves (groups MetR+RIPostC10', n=10; and AtenR+RIPostC10', n=10) or after bilateral vagotomy (groups Vagotomy+MetR+RIPostC10', n=10; Vagotomy+AtenR+RIPostC10', n=10).

**Results.** RIPC, RIPerC и RIPostC10' limited infarct size by 56%, 58% and 49% respectively (all p<0,001 vs Control). Bilateral vagotomy, performed before the onset of myocardial ischaemia, abolished infarct-limiting effect of RIPC and RIPerC, but had no effect on cardioprotection induced by RIPostC10'. Atropine administration abolished cardioprotective effect of both RIPC and RIPostC10'. I.v. infusion of metoprolol or atenolol to the animals with intact vagal nerves had no effect on cardioprotection induced by RIPostC10', but administration of these agents in combination with vagotomy abolished this phenomenon (p>0,05 vs Control, p<0,001% vs RIPostC10').

**Conclusions.** Cardioprotective effect of RIPC and RIPerC is mediated mainly by vagal control of heart, whereas in RIPostC10' beta-adrenoreceptors are also important. Meanwhile,

мического эффекта ДИПостК10', а введение этих препаратов ваготомизированным животным предупреждало развитие данного феномена (p>0,05 в сравнении с контрольной группой, p<0,001% в сравнении с группой ДИПостК10').

**Заключение.** Кардиопротекторный эффект ДИПК и ДИПерК опосредован главным образом парасимпатическими влияниями на сердце, тогда как в развитии ДИПостК10' важную роль играют также бета-адренергические механизмы. Стимуляция М-холинорецепторов является ключевым звеном развития как ДИПК, так и ДИПостК10'.

**Ключевые слова:** *дистантное ишемическое кондиционирование миокарда, парасимпатическая иннервация сердца, ишемия и реперфузия миокарда.*

M-cholynoreceptors stimulation is a key point in the development of both RIPC, as well as RIPostC10'.

**Key words:** *remote ischaemic heart conditioning, parasympathetic heart innervation, myocardial ischaemia and reperfusion.*

## Контактная информация:

| | |
|---|---|
| **Мрочек Александр Геннадьевич** | Директор РНПЦ «Кардиология», академик НАНБ, д.м.н. |
| **Булгак Александр Григорьевич** | Заместитель директора РНПЦ «Кардиология», д.м.н. |
| **Басалай Марина Васильевна** | Старший научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии РНПЦ «Кардиология» |
| **Барсукевич Вероника Чеславовна** | Старший научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» |
| **Гурин Андрей Валерьевич** | Д.м.н., Каролинский университет, г. Стокгольм, Швеция<br>e-mail: agourine@hotmail.com |
| **Автор, ответственный за контакты с редакцией: Басалай Марина Васильевна** | 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110;<br>e-mail: marina.basalay@gmail.com<br>тел. +375-29-526-69-37 |

## ВВЕДЕНИЕ

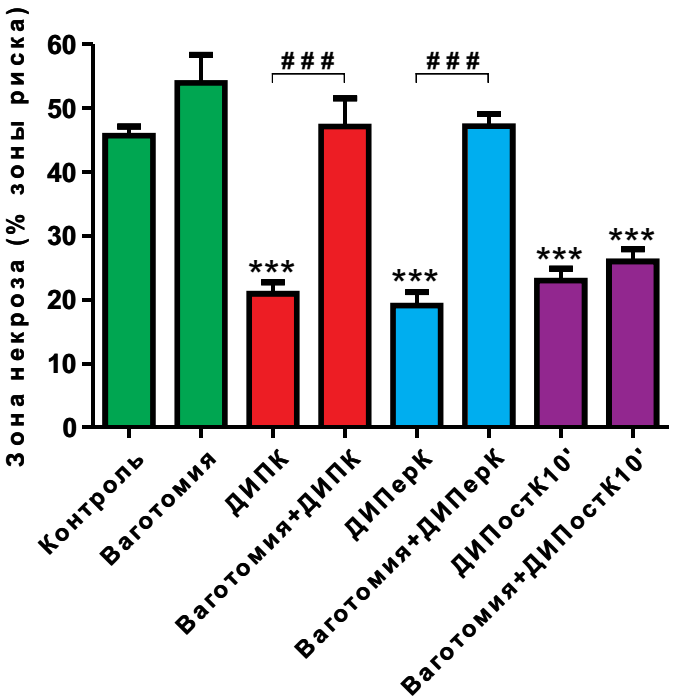
К настоящему времени накоплено большое количество данных, подчеркивающих важную роль парасимпатической иннервации сердца в механизмах защиты миокарда от повреждения, вызванного его ишемией и реперфузией [1, 2, 3, 4, 5]. Известно также, что парасимпатическая иннервация сердца (блуждающие нервы) принимает непосредственное участие в развитии противоишемического эффекта дистантного ишемического прекондиционирования миокарда [6, 7, 8, 9]. Вместе с тем, результаты ранее проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что двухсторонняя ваготомия, выполненная до начала 30-минутной ишемии миокарда, не предупреждает противоишемический эффект дистантного ишемического посткондиционирования на 10-й минуте реперфузии [7]. При этом роль парасимпатической иннервации сердца в механизмах дистантного ишемического перкондиционирования – кратковременной дистантной ишемии, осуществляемой во время продолжающейся острой коронарной окклюзии, – до настоящего времени не изучалась.

В свете возрастающего в последние годы интереса к проведению исследований, направленных на изучение эффективности дистантного кондиционирования в клинической практике [10, 11], а также развития новой многообещающей методики кардиопротекции – стимуляции блуждающих нервов [5], – нам представляется важным выяснить значимость блуждающих нервов в ограничении зоны некроза миокарда путем дистантного ишемического перкондиционирования, а также изучить отдельные механизмы участия парасимпатической иннервации в развитии кардиопротекторного эффекта кратковременной ишемии анатомически удаленного от сердца органа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 119 белых нелинейных крысах-самцах массой 200-250 гр. Для анестезии использовался этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/час. Животных переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ. При этом дыхательный объем поддерживался на уровне 8-10 мл/кг массы, частота дыхания – 56-60 в минуту. Температура тела измерялась в прямой кишке и поддерживалась на уровне 37,0±0,5°С. В ходе экспериментов осуществлялась непрерывная регистрация артериального давления (АД) в правой общей сонной артерии, а также ЭКГ во II стандартном отведении. Животные контрольной группы (n=8) подвергались только 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда. Дистантное ишемическое пре-

**Рисунок 1. Влияние двухсторонней ваготомии на выраженность противоишемического эффекта дистантного ишемического пре- (ДИПК), пер- (ДИПерК) и посткондиционирования миокарда на 10-й минуте реперфузии (ДИПостК10')**




*Примечание: *** – p<0,001 – различия между контрольной и опытными группами достоверны; ### – p<0,001 – различия между опытными группами достоверны.*

(ДИПК, n=8), пер- (ДИПерК, n=8) и посткондиционирование (ДИПостК10', n=8) представляло собой 15-минутную окклюзию обеих бедренных артерий, осуществляемую до начала ишемии миокарда, на 10-й минуте ишемии или на 10-й минуте реперфузии.

В первой серии экспериментов животные опытных групп подвергались двухсторонней ваготомии, осуществляемой за 15 минут до начала ишемии миокарда (Ваготомия, n=8); ДИПК (n=8), ДИПерК (n=8), ДИПостК10' (n=8) в условиях интактной парасимпатической иннервации; ДИПК, ДИПерК, ДИПостК10' в условиях двухсторонней ваготомии, выполненной до начала ДИПК или до начала коронарной окклюзии (группы Ваготомия+ДИПК, n=8; Ваготомия+ДИПерК, n=7; Ваготомия+ДИПостК10', n=8).

Во второй серии экспериментов животные опытных групп подвергались ДИПК, ДИПостК10' или этим же воздействиям, но выполняемым на фоне внутривенного введения атропина в дозе 1 мг/кг болюсно с последующим введением поддерживающей дозы 1 мг/кг/час (группы Атропин+ДИПК, n=10, и Атропин+ДИПостК10', n=6).

В третьей серии экспериментов крысы опытных групп подвергались только воздействию ДИПостК10'; ДИПостК10' в условиях двухсторонней ваготомии, выполненной до начала ишемии миокарда (Ваготомия+ДИПостК10'); ДИПостК10' на фоне внутривенного введения метопролола или атенолола (группы МетR+ДИПостК10', n=10, и АтенR+ДИПостК10', n=10); ДИПостК10' в условиях двухсторонней ваготомии и на фоне внутривенного введения метопролола или атенолола (группы Ваготомия+МетR+ДИПостК10', n=10, и Ваготомия+АтенR+ДИПостК10', n=10).

Показатели гемодинамики – среднее АД (АД ср.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) – выражались в мм рт. ст. и ударах в минуту, соответственно, и оценивались в начале 30-минутной окклюзии ПНКА, в начале реперфузии, а также на 60-й и 120-й минутах реперфузии. Исходными, или базальными, значениями изучаемых показателей гемодинамики считались значения в конце 15-минутного периода стабилизации после вскрытия грудной клетки. Критериями исключения животных из исследования являлись среднее АД (АД ср.) менее 60 мм рт. ст., ЧСС менее 300 ударов в минуту и наличие желудочковых экстрасистол до начала эксперимента.

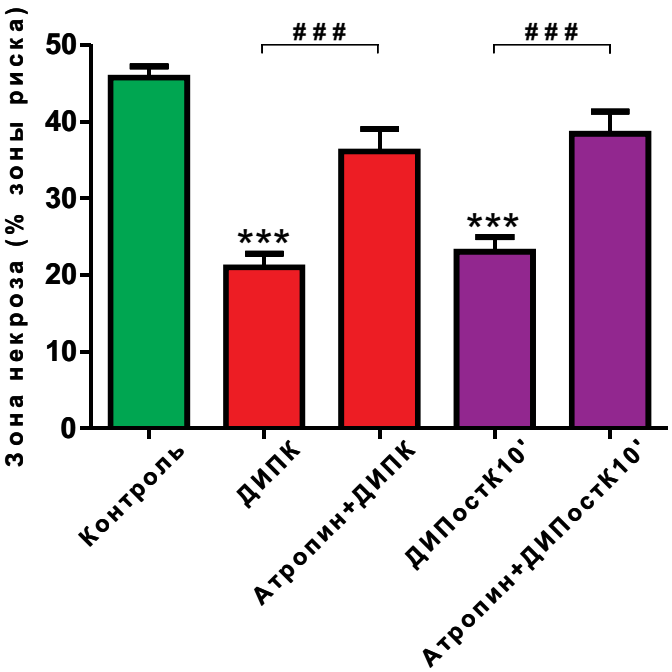
С целью определения зоны ишемии, или зоны риска, в конце реперфузии производили повторную окклюзию ПНКА, а затем вводили 0,5 мл 5% раствора синьки Эванса в левую общую яремную вену. Жизнеспособный миокард зоны риска идентифицировали визуально после 15-минутного инкубирования срезов миокарда в 1% растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида при температуре 37°C, как окрашенный в кирпично-красный цвет. Зону некроза рассчитывали в % массы зоны риска.

Все количественные параметры оценивались на нормальность их распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных – зон риска, зон некроза, показателей гемодинамики – между группами животных оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты представлялись в виде: среднее ± стандартное отклонение. Значения p<0,05 рассматривались как достоверные.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

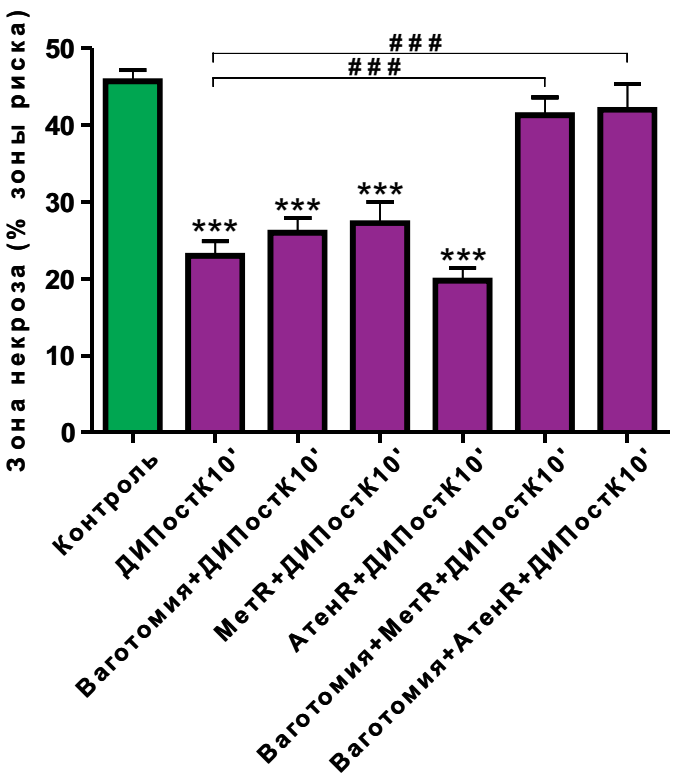
Значения показателей гемодинамики у животных в ходе

**Рисунок 2. Влияние введения атропина на выраженность противоишемического эффекта пре- (ДИПК) и посткондиционирования миокарда на 10-й минуте реперфузии (ДИПостК10')**




*Примечание: *** – p<0,001 – различия между контрольной и опытными группами достоверны; ### – p<0,001 – различия между опытными группами достоверны.*

**Рисунок 3. Влияние введения атенолола (АтенR) и метопролола (МетR) на выраженность противоишемического эффекта дистантного ишемического посткондиционирования миокарда на 10-й минуте реперфузии (ДИПостК10') в условиях интактной парасимпатической иннервации и двухсторонней ваготомии**




*Примечание: *** – p<0,001 – различия между контрольной и опытными группами достоверны; # # # – p<0,001 – различия между опытными группами достоверны.*

экспериментов представлены в таблице 1. Значимые отличия ЧСС от их первоначальных значений отмечались в группах, где животные подвергались воздействию ДИПК после двухсторонней ваготомии либо введения атропина, а также у крыс, которым осуществлялось введение метопролола. При этом у животных, подвергшихся ДИПК в условиях двухсторонней ваготомии, повышение ЧСС наблюдалось только в начале ишемии миокарда (p<0,05). У крыс, которым выполнялось ДИПК на фоне введения атропина, повышение данного показателя отмечалось в начале реперфузии (p<0,05), на 60-й и 120-й минутах реперфузии (p<0,01). Снижение ЧСС, вызванное введением метопролола, у животных с интактными блуждающими нервами сохранялось на протяжении всего наблюдаемого периода реперфузии (p<0,01), тогда как у ваготомизированных крыс значения ЧСС к 120-й минуте реперфузии были сравнимы с регистрируемыми до начала экспериментов.

Размеры зон риска во всех группах животных были сопоставимы (p>0,05). На рисунках 1-3 представлены значения зон некроза в экспериментальных группах. Зона некроза в контрольной группе составила 45±4%, в группе Ваготомия – 53±12% (p>0,05 в сравнении с контролем). 15-минутная окклюзия бедренных артерий, осуществляемая до начала ишемии миокарда, во время коронарной окклюзии или на 10-й минуте реперфузии, ограничивала зону некроза на 56%, 58% и 49%, соответственно, (p<0,001 в сравнении с группой Контроль).

Двухсторонняя ваготомия, осуществляемая до начала острой ишемии миокарда, предупреждала развитие противоишемического эффекта ДИПК и ДИПерК (зоны некроза 47±12% и 47±1%, соответственно, p<0,001% в сравнении с группами ДИПК и ДИПерК, p>0,05 в сравнении с контролем), но не оказывала влияния на выраженность кардиопротекторного эффекта ДИПостК10' (зона некроза 26±5%, p<0,001 в сравнении с контролем, p>0,05 в сравнении с группой ДИПостК10') (рисунок 1).

Результаты данной серии экспериментов могут быть обусловлены тем, что выраженность кардиопротекторного эффекта дистантного кондиционирования в условиях двухсторонней ваготомии зависит от интервала времени между перерезкой блуждающих нервов и окончанием дистантной ишемии. Эта закономерность может быть объяснима особенностями парасимпатической иннервации левого желудочка. Как известно, парасимпатическая эфферентная иннервация сердца представлена правым и левым блуждающими нервами, волокна которых заканчиваются в правом предсердии и атриовентрикулярном узле, соответственно. Результаты исследований, проведенных Ekström J. [12], Kakinuma Y. et al. [13], а также Rana O. et al. [14], свидетельствуют о том, что на уровне кардиомиоцитов желудочков сердца существует собственная система синтеза ацетилхолина, поддерживаемая механизмом положительной обратной связи. Эта система активизирует свою работу в ответ на активацию М-холинорецепторов или введение ингибитора ацетилхолинэстеразы. То есть, поступающие к сердцу через блуждающие нервы импульсы обеспечивают поддержание надлежащей функциональной активности локальной системы синтеза ацетилхолина [12, 13, 14]. Таким образом, учитывая, что высвобождающийся из окончаний парасимпатических нервов ацетилхолин подвергается быстрому разрушению ацетилхолинэстеразой, двухсторонняя ваготомия должна сопровождаться быстрым снижением содержания ацетилхолина в миокарде. Вместе с тем, как было показано Slavíková J. & Tucek S. в экспериментах на крысах, через длительный интервал времени после двухсторонней ваготомии в миокарде желудочков наблюдается высокое содержание ацетилхолинтрансферазы, сравнимое с содержанием данного фермента до перерезки блуждающих нервов [15]. Jo S. et al. продемонстрировали прогрессирующее увеличение количества М-холинорецепторов в миокарде птиц, подвергшихся перерезке блуждающих нервов, прямо пропорционально времени, прошедшему после ваготомии [16]. Таким образом, результаты приведенных исследований свидетельствуют о возможности компенсаторного восстановления синтеза ацетилхолина в кардиомиоцитах после парасимпатической денервации. Данный факт может объяснять воспроизводимость противоишемического эффекта ДИПостК10' в условиях перерезки обоих блуждающих нервов, выполняемой за 15 минут до начала ишемии миокарда. При этом предупреждение кардиопротекторного эффекта ДИПерК в условиях двухсторонней ваготомии согласуется с результатами исследований, проведенных на животных, показавшими возможность ограничивать ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда путем стимуляции блуждающих нервов [1, 2, 4]. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований, направленных на оценку влияния стимуляции блуждающих нервов на размер некроза и прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом. Безопасность данной

**Таблица 1. Показатели гемодинамики в ходе экспериментов у животных, подвергшихся дистантному ишемическому пре- (ДИПК), пер- (ДИПерК) и посткондиционированию миокарда на 10-й минуте реперфузии (ДИПостК10')**

| | | До начала ОИМ | Начало ОИМ | Реперфузия, минуты | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 0 | 60 | 120 |
| Контроль (n=8) | АД ср. | 82±16 | 74±17 | 78±16 | 87±19 | 88±14 |
| | ЧСС | 390±54 | 413±54 | 425±70 | 424±71 | 439±50 |
| Ваготомия (n=8) | АД ср. | 88±18 | 90±9 | 94±20 | 101±23 | 93±19 |
| | ЧСС | 456±62 | 473±32 | 462±38 | 453±42 | 454±27 |
| ДИПК (n=8) | АД ср. | 83±21 | 85±23 | 81±23 | 90±22 | 80±18 |
| | ЧСС | 418±34 | 429±45 | 437±42 | 420±46 | 418±36 |
| Ваготомия+ ДИПК (n=8) | АД ср. | 79±10 | 103±25 | 103±29 | 96±21 | 96±12 |
| | ЧСС | 441±21 | 472±18* | 462±20 | 456±16 | 458±11 |
| ДИПерК (n=8) | АД ср. | 84±15 | 76±14 | 81±21 | 83±17 | 81±13 |
| | ЧСС | 420±30 | 428±35 | 420±39 | 442±39 | 443±42 |
| Ваготомия+ ДИПерК (n=7) | АД ср. | 70±8 | 72±10 | 83±12 | 83±19 | 84±21 |
| | ЧСС | 417±41 | 438±46 | 462±45 | 468±47 | 456±26 |
| ДИПостК10' (n=8) | АД ср. | 76±8 | 78±10 | 81±15 | 89±17 | 89±11 |
| | ЧСС | 402±45 | 421±23 | 415±54 | 422±49 | 434±36 |
| Ваготомия+ ДИПостК10' (n=8) | АД ср. | 84±16 | 95±22 | 92±26 | 98±22 | 89±18 |
| | ЧСС | 399±46 | 429±48 | 415±58 | 418±50 | 420±47 |
| Атропин+ ДИПК (n=10) | АД ср. | 89±18 | 83±18 | 82±11 | 86±16 | 85±15 |
| | ЧСС | 388±27 | 410±28 | 435±13* | 441±20** | 445±20** |
| Атропин+ ДИПостК10' (n=6) | АД ср. | 84±13 | 82±15 | 73±12 | 75±10 | 80±11 |
| | ЧСС | 427±47 | 445±90 | 407±52 | 405±61 | 433±35 |
| МетR+ ДИПостК10' (n=10) | АД ср. | 84±16 | 73±11 | 74±11 | 73±9 | 81±12 |
| | ЧСС | 436±39 | 451±43 | 425±59 | 355±33*** | 383±31** |
| АтенR+ ДИПостК10' (n=10) | АД ср. | 74±13 | 78±16 | 65±5 | 63±2 | 74±4 |
| | ЧСС | 390±37 | 403±40 | 390±41 | 340±43 | 361±37 |
| Ваготомия+МетR+ ДИПостК10' (n=10) | АД ср. | 95±16 | 91±18 | 83±16 | 79±15 | 82±19 |
| | ЧСС | 426±44 | 455±47 | 421±66 | 372±38* | 404±37 |
| Ваготомия+АтенR+ | АД ср. | 97±23 | 96±13 | 100±18 | 90±17 | 87±21 |
| ДИПостК10' (n=10) | ЧСС | 453±35 | 468±33 | 466±20 | 390±28 | 388±49 |

*Примечание: животным опытных групп дополнительно выполнялись: двухсторонняя ваготомия до начала ишемии миокарда, введение атропина в/в до начала дистантной ишемии либо введение метопролола или атенолола на 1-й минуте реперфузии (МетR и АтенR соответственно). * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – значимые отличия показателей гемодинамики от первоначальных значений.*

методики в настоящее время не вызывает сомнений: использование стимуляторов блуждающих нервов было одобрено FDA США в 1997 г. у пациентов, страдающих эпилепсией, а в 2005 г. – у пациентов, страдающих депрессией.

В настоящее время известно, что парасимпатическая холинергическая регуляция оказывает кардиопротекторное действие при ишемии миокарда за счет снижения скорости использования макроэргических субстратов и уменьшения интенсивности потребления кислорода кардиомиоцитами [17]. В исследовании, проведенном Donato M. et al. на кроликах, было показано, что введение атропина предупреждает развитие противоишемического эффекта ДИПК в той же степени, что и перерезка блуждающих нервов либо спинного мозга в шейном отделе [18]. Введение атропина внутривенно крысам в нашем исследовании предупреждало, подобно двухсторонней перерезке блуждающих нервов, развитие кардиопротекторного эффекта как ДИПК (зона некроза 36±9%, p<0,001, в сравнении с группой ДИПК, p>0,05, в сравнении с контрольной группой), так и ДИПостК10' (зона некроза 38±7%, p<0,001 в сравнении с группой ДИПостК10', p>0,05 в сравнении с контрольной группой) (рисунок 2). Это подтверждает правомерность описанного выше механизма участия блуждающих нервов в развитии дистантного кондиционирования миокарда посредством возбуждения М-холинорецепторов и активации синтеза ацетилхолина.

Исследование, проведенное Rona O. et al. на крысах, показало сниженную экспрессию ацетихолинтрансферазы в кардиомиоцитах пожилых животных по сравнению с кардиомиоцитами молодых взрослых особей [19]. Этот факт может объяснять снижение эффективности дистантного ишемического прекондиционирования, наблюдаемое в клинической практике у пожилых пациентов [20].

Как известно, симпатический и парасимпатический отделы нервной системы находятся в постоянном динамическом антагонистическом либо синергичном взаимодействии [21]. В противовес кардиопротекторным эффектам повышения парасимпатического тонуса [1, 2, 3, 4, 5] симпатическая нервная система, согласно распространенным представлениям, оказывает деструктивное действие, как при острой коронарной недостаточности, так и при развитии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии [22].

Основным доказательством повреждающего действия симпатической нервной системы при хронической сердечной недостаточности являются данные многоцентровых исследований с использованием бета-адреноблокаторов [23, 24, 25, 26]. Хорошо контролируемые клинические исследования, посвященные изучению эффектов бета-блокаторов у пациентов острым коронарным синдромом, в настоящее время практически отсутствуют [27]. Нерандомизированное проспективное исследование, проведенное в Австрии на 664 пациентах острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, завершенное в 2013 году, показало, что максимально раннее использование бета-адреноблокатора (бисопролола) у данной категории пациентов сопровождается снижением общей и сердечно-сосудистой смертности [28, 29]. Подобные результаты, свидетельствующие о способности бета-блокаторов (в большей степени карведилола, в меньшей – бисопролола) снижать смертность и частоту сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда, были получены и ранее в ретроспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании, проведенном в Японии на 251 последовательно взятом пациенте [30].

Данные, свидетельствующие об эффективности бета-блокаторов в плане ограничения размера инфаркта миокарда в эксперименте, крайне противоречивы. Исследование Ibanez B. et al. (2011 г.) продемонстрировало ограничение зоны некроза в миокарде, подвергшегося ишемии и реперфузии, у свиней при внутривенном введении метопролола до момента окончания коронарной окклюзии [31]. Следует принимать во внимание, что бета-блокаторы взаимодействуют только с β-адренорецепторами, не влияя на α-адренорецепторы, стимуляция которых может также сопровождаться различными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Так, в исследовании, проведенном Гуриным А.В. и соавт. (1999 г.), было показано, что альфа-адреноблокатор празозин в дозе 0,5-1 мг/кг при введении за 5 мин до 30-минутной коронарной окклюзии у крыс увеличивает частоту возникновения фибрилляции желудочков и смертность животных [32]. В этой связи необходимо отметить также, что в настоящее время существует несколько исследований, показавших кардиопротекторное действие фармакологической стимуляции α-адренорецепторов при острой ишемии миокарда [33, 34].

Учитывая широкое использование бета-адреноблокаторов в клинической практике, нам представлялось важным оценить влияние этой группы препаратов на выраженность противоишемического эффекта дистатного ишемического посткондиционирования. Как известно, все бета-адреноблокаторы, оказывающие благоприятный эффект при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии являются в той или иной степени липофильными, то есть, обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [35, 36]. Gourine A. et al. в экспериментах на крысах показали, что непрерывная инфузия метопролола непосредственно в желудочки мозга замедляет развитие ремоделирования левого желудочка сердца, вызванного окклюзией коронарной артерии [37]. То есть, можно предположить, что липофильные и гидрофильные бета-адреноблокаторы могут оказывать разное влияние на ишемию и реперфузию миокарда.

В нашем исследовании внутривенное введение метопролола или атенолола крысам с интактными блуждающими нервами не оказывало влияния на выраженность противоишемического эффекта ДИПостК10' (зоны некроза 27±8% и 19±4%, соответственно, p<0,001, в сравнении с контрольной группой, p>0,05, в сравнении с группой ДИПостК10') (рисунок 4). При этом у ваготомизированных животных введение этих препаратов предупреждало развитие кардиопротекторного эффекта дистантной ишемии (зоны некроза 41±7% и 42±8%, соответственно, p>0,05, в сравнении с контрольной группой, p<0,001%, в сравнении с группой ДИПостК10'). Результаты данной серии экспериментов свидетельствуют о том, что бета-адренорецепторы принимают участие в развитии дистантного ишемического посткондиционирования в условиях ваготомии, но не играют ключевой роли в развитии противоишемического эффекта ДИПостК10' у животных с интактными блуждающими нервами. Полученные данные согласуются с результатами исследования Górny D. et al., показавшими, что стимуляция бета-адренорецепторов адреналином является необходимой для поддержания синтеза ацетилхолина в клетках коры головного мозга крыс как in vitro, так и in vivo [38]. Lewis M. et al. в 2001г. продемонстрировали предупреждение снижения сократительной функции левого желудочка, вызываемого стимуляцией левого блуждающего нерва у свиней при введении бета-адреноблокатора эсмолола [39]. Таким образом, полученные нами данные, в совокупности с литературными, свидетельствуют о том, что симпатическая нервная система играет, по-видимому, двойственную роль при острой коронарной недостаточности, оказывая в какой-то степени кардиопротекторный эффект. Подобные рассуждения согласуются с теорией стресса Selye H. (1961 г.), суть которой сводится к тому, что при различных видах стресса (в том числе и при ишемическом) важная роль в процессах адаптации отводится симпатической нервной системе [40].

Существование наблюдаемого в представленном исследовании взаимодействия симпатической и парасимпатической иннервации сердца, относящегося к механизму развития дистантного ишемического посткондиционирования миокарда, может обусловливать слабую выраженность противоишемического эффекта дистантного посткондиционирования у пациентов с полинейропатиями, принимающих бета-адреноблокаторы.

**ВЫВОДЫ**

1. Парасимпатическая иннервация сердца (блуждающие нервы) принимает непосредственное участие в развитии противоишемического эффекта дистантного ишемического пре- и перкондиционирования миокарда. Двух-

сторонняя ваготомия, осуществляемая до начала острой коронарной окклюзии, не оказывает влияния на выраженность противоишемического эффекта дистантного ишемического постконди ционирования, воспроизводимого с 10-й по 25-ю минуту реперфузии миокарда.

2. Введение атропина предупреждает развитие кардиопротекторного эффекта как дистантного ишемического прекондиционирования, так и дистантного постконди ционирования миокарда на 10-й минуте реперфузии.

3. Введение липофильных или гидрофильных бета-адреноблокаторов не влияет на выраженность кардиопротекторного эффекта дистантного ишемического постконди ционирования на 10-й минуте реперфузии. Вместе с тем, введение атенолола или метопролола крысам, подвергшимся острой коронарной окклюзии в условиях двухсторонней ваготомии, предупреждает развитие противоишемического эффекта данного феномена.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release / T. Kawada [et al.] // Life Sci. – 2008. – Vol. 83, № 13-14. – P. 490–495.*
2. *Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect / R.G. Katare [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 137, №1. – P. 223–231.*
3. *Cholinergic anti-inflammatory pathway: a possible approach to protect against myocardial ischemia reperfusion injury / J. Xiong [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2010. – Vol. 123, №19. – P. 2720–2726.*
4. *Vagal stimulation, through its nicotinic action, limits infarct size and the inflammatory response to myocardial ischemia and reperfusion / L. Calvillo [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2011. – Vol. 58, №5. – P. 500–507.*
5. *De Ferrari, G.M Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions / G.M. De Ferrari, P.J. Schwartz // Heart Fail. Rev. – 2011. – Vol. 16, №2. – P. 195–203.*
6. *Роль парасимпатической нервной системы в развитии кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического прекондиционирования миокарда / М.В. Басалай, В.Ч. Барсукевич, А.Г. Булгак, А.Г. Мрочек // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2012. – № 1. – С. 20–26.*
7. *Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya, A. Mrochek, J. Pernow, P.Q. Sjöquist, G.L. Ackland, A.V. Gourine, A. Gourine // Exp. Physiol. – 2012. – Vol. 97, №8. – P. 908–917.*
8. *Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones / S. Mastitskaya [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2012. – Vol. 95, №4. – P. 487–494.*
9. *Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato [et al.] // Exp. Physiol. – 2013. – Vol. 98, №2. – P. 425–434.*
10. *Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial / H.E. Bøtker [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375(9716). – P. 727–734.*
11. *Remote ischemic preconditioning: the surgeon's perspective / M. Thielmann [et al.] // Exp. Physiol. – 2013. – Vol. 14, №3. – P. 187–192.*
12. *Ekström, J. Fall in choline acetyltransferase activity in the ventricles of the rat heart after treatment with a ganglion blocking drug / J. Ekström // Acta Physiol. Scand. – 1978. – Vol. 102, №1. – P. 116–119.*
13. *Kakinuma, Y. Cholinoceptive and cholinergic properties of cardiomyocytes involving an amplification mechanism for vagal efferent effects in sparsely innervated ventricular myocardium / Y. Kakinuma, T. Akiyama, T. Sato // FEBS J. – 2009. – Vol. 276, №18. – P. 5111–5125.*
14. *Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O.R. Rana [et al.] // Auton. Neurosci. – 2010. – Vol. 156, №1-2. – P. 82–89.*
15. *Slavíková, J. Choline acetyltransferase activity and distribution in rat hearts after bilateral cervical vagotomy / J. Slavíková, S. Tucek // Physiol. Bohemoslov. – 1985. – Vol. 34, №3. – P. 217–223.*
16. *Jo, S.A. Regulation of acetylcholinesterase in avian heart. Studies on ontogeny and the influence of vagotomy. / S.A. Jo, D.M. Higgins, H.A. Berman // Circ. Res. – 1992. – Vol. 70, №4. – P. 633–643.*
17. *A non-neuronal cardiac cholinergic system plays a protective role in myocardium salvage during ischemic insults / Y. Kakinuma [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №11. – P. 50761.*
18. *Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato [et al.] // Exp. Physiol. – 2013. – Vol. 98, №2. – P. 425–434.*
19. *Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O.R. Rana [et al.] // Auton. Neurosci. – 2010. – Vol. 156, №1-2. – P. 82–89.*
20. *Effect of local and remote schemic preconditioning on endothelial function in young people and healthy or hypertensive elderly people / L. Moro [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219, №2. – P. 750–752.*
21. *Шмидт, Р. Физиология человека. В 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М. : Мир, 1996. – 313 с.*
22. *Schömig, A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. / A. Schömig // Circulation. – 1990. – Vol. 82, №3. – P. 13–22.*
23. *Randomized study on the efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β1-adrenergic blocker, in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / K. Hanada [et al.] // Circ. J. – 2012. – Vol. 76, №2. – P. 439–445.*
24. *Beta blockers therapy is associated with improved left ventricular systolic function and sustained exercise capacity in elderly patients with heart failure. CIBIS-ELD sub-study / M. Dekleva [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2012. – Vol. 24, №6. – P. 675–681.*
25. *Trend of clinical outcome and surrogate markers during titration of β-blocker in heart failure patients with reduced ejection fraction: relevance of achieved heart rate and β-blocker dose / N. Kato [et al.] // Circ. J. – 2013. – Vol. 77, №4. – P. 1001–1008.*
26. *Effect of metoprolol versus carvedilol on outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial*

*with cardiac resynchronization therapy) / M. Ruwald [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, №14. – P. 1518–1526.*

27. *Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era / D. Nakatani [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111, №4. – P. 457–464.*
28. *Benefit of immediate beta-blocker therapy on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / M.M. Hirschl [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, №6. – P. 1396–1404.*
29. *Roolvink, V. The sooner, the better: early beta-blocker administration in patients with ST-elevation myocardial infarction / V. Roolvink, A.W. Van't Hof, I.C. Horst // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, №6. – P. 1566–1568.*
30. *Additive effects of β-blockers on renin-angiotensin system inhibitors for patients after acute myocardial infarction treated with primary coronary revascularization / M. Konishi [et al.] // Circ. J. – 2011. – Vol. 75, №8. – P. 1982–1991.*
31. *The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion / B. Ibanez [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 147, №3. – P. 428–432.*
32. *Изучение кардиопротекторного действия лекарственных средств в условиях прерывистой ишемии [Текст] : отчет о НИР (заключ.): РНПЦ "Кардиология" ; рук. д.м.н. А.В. Гурин ; исполн. : М.Г. Колядко, В.Л. Недорезов, Ф.И. Молош. – Минск, 1999.*
33. *Kitakaze, M. Role of adenosine and its interaction with alpha adrenoceptor activity in ischaemic and reperfusion injury of the myocardium / M. Kitakaze, M. Hori, T. Kamada // Cardiovasc. Res. – 1993. – Vol. 27, №1. – P. 18–27.*
34. *Alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C / A. Tsuchida [et al.] // Circ. Res. – 1994. – Vol. 75, №3. – P. 576–585.*
35. *Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversalof VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial / W.S. Colucci [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, №1. – P. 49–56.*
36. *Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial / W.S. Colucci [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, №1. – P. 31–37.*
37. *Beneficial effect of the central nervous system beta-adrenoceptor blockade on the failing heart / A. Gourine, S.I. Bondar, K.M. Spyer, A.V. Gourine // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102, №6. – P. 633–636.*
38. *The effect of adrenaline on acetylcholine synthesis after blockade of alpha- and beta-adrenergic receptors in vitro / D. Górny [et al.] // Acta Physiol. Pol. – 1977. – Vol. 28, №4. – P. 313–320.*
39. *Vagus nerve stimulation decreases left venrticular contractility in vivo in the human and pig heart / M.E. Lewis [et al.] // J. Physiol. – 2001. – Vol. 534, №2. – P. 547–552.*
40. *Selye, H. Stress and cardiovascular disease / H. Selye // World Wide Abstr. Gen. Med. – 1961. – Vol. 4. – P. 8–13.*

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

# «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2014»

## *VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС*

**Прием тезисов до 1 октября 2014 г.  www.cardioweb.ru**

**26 – 27 ноября 2014 года**
**г. Москва**

**Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С.**

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩИМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*Республиканский специализированный центр кардиологии*
*Ташкент, Республика Узбекистан*

**Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Irisov D.B., Khusanov Sh.S.**

# PREDICTION OF THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH LONG-LASTING ATRIAL FIBRILLATION

*Republican Specialized Center of Cardiology*
*Tashkent, Uzbekistan*

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования.** Сравнительный анализ оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, изучение профилактической эффективности различных антитромботических препаратов у больных с длительно существующей фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 1 года наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включено 108 больных в возрасте от 38 до 78 лет с постоянной или персистирующей ФП, средний возраст 62,6±8,4лет. У 93,5% пациентов диагностирована ИБС и/или ГБ, у 6,5% – некоронарогенная патология сердца. Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) оценивался по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc.

**Результаты.** Больные с низким риском развития ТЭО по шкале CHADS2 составили 2.8%, при их отсутствии по шкале CHA2DS2-VASc. Больные со средним риском развития ТЭО, определяемым согласно используемым шкалам, составили 63,9% и 7,4% ($\chi 2$ =72.653; p=0,000), соответственно, а с высоким риском – 33,3% и 92,6% ($\chi 2$ =78.796; p=0,000). В зависимости от путей профилактики ТЭО больные были разделены на 2 группы. В 1 группе больных, принимающих Варфарин (n=90), конечные точки наблюдались в 5,6% случаях. Во 2 группе (n=18), получавших ацетилсалициловую кислоту (АСК), конечные точки наблюдались у 27,8% больных.

**Заключение.** Внедрение новой шкалы CHA2DS2-VASc привело к увеличению лиц, нуждающихся в обязательной антикоагулянтной терапии в 2,8 раза. В группе больных с ФП, получавших Варфарин, в сравнении с группой лиц, принимавших АСК, случаи ишемического инсульта (ИИ) развивались реже, а их клинические проявления менее выражены и характеризуются более благоприятным течением.

**Ключевые слова:** *фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, CHADS2, CHA2DS2-VASc, варфарин, ацетилсалициловая кислота.*

**SUMMERY**

**The aim of the study.** Comparative analysis of the risk assessment of thromboembolism by CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores, and to study the preventive effectiveness of different antithrombotic agents in patients with long-lasting atrial fibrillation (AF) at 1 year follow-up.

**Materials and methods.** The study included 108 patients aged 38 to 78 years old (mean age 62,6±8,4 years) with persistent or permanent AF. In 93.5% of patients revealed coronary artery disease and / or arterial hypertension, in 6.5% – non-coronary heart diseases. The risk of tromboembolism assessed by CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores.

**Results.** Patients at low risk of tromboembolism, according to CHADS2 score was 2.8%, in their absence, on a CHA2DS2-VASc score. Patients with moderate risk of tromboembolism, in these scores were 63.9% and 7,4% ($\chi 2$=72.653; p=0.000) respectively, and a high risk of tromboembolism – 33,3% and 92,6% ($\chi 2$=78,796, p=0.000) respectively. Depending on the ways to prevent tromboembolism, patients were divided into 2 groups. 1st group included patients treated with warfarin (n=90), and the endpoints were observed in 5.6% of patients. 2nd group included patients (n=18) treated with acetylsalicylic acid (ASA) and the end point was observed in 27.8% of patients.

**Conclusion.** The introduction of a new CHA2DS2-VASc score led to an increase number of patients, who need mandatory anticoagulant therapy by 2.8 times. In the group of patients with atrial fibrillation treated with warfarin compared with a group of patients treated with aspirin, where cases of ischemic stroke have developed less often, and their clinical manifestation are less pronounced and are characterized by a benign course.

**Keywords:** *atrial fibrillation, thromboembolism, CHADS2, CHA2DS2-VASc warfarin, acetylsalicylic acid.*

## Контактная информация:

| | |
|---|---|
| **Курбанов Равшанбек Давлетович** | Директор Республиканского специализированного центра кардиологии, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: (+99871) 237-38-16 |
| **Закиров Нодир Узуевич** | Главный научный сотрудник лаборатории «Аритмий сердца» Республиканского Специализированного Центра Кардиологии, доктор медицинских наук. Тел.: (+99871) 234-16-29 |
| **Ирисов Джамшид Баходирович (ответственный за переписку с редакцией)** | Младший научный сотрудник лаборатории “Аритмий сердца” Республиканского Специализированного Центра Кардиологии E-mail: doktoruz@mail.ru Тел.: (+99893) 553-83-50 |
| **Хусанов Шухрат Суннатович** | Заведующий отделением «Аритмий сердца» Республиканского Специализированного Центра Кардиологии. Тел.: (+99890) 178-19-88 |

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1-2%, и этот показатель, вероятно, увеличится в 2-3 раза в ближайшие 50 лет [1,2]. ФП ассоциируется с увеличением риска смертности, тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в частности ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни и снижением переносимости физических нагрузок. Установлено, что частота развития ИИ у пациентов с ФП неревматической этиологии в среднем составляет 5% в год, что в 2-7 раз выше, чем у лиц без ФП. Каждый пятый ИИ происходит у больного с ФП, кроме того инсульт при ФП часто протекает тяжело и приводит к стойкой инвалидизации и смерти [3,4]. Поскольку наличие ФП повышает риск развития инсультов и ТЭО, пациентам показан прием антитромботических препаратов – антикоагулянтов непрямого действия (АКНД) или антиагрегантов (ацетилсалициловой кислота, клопидогрел). В последние годы разработаны и внедрены в клиническую практику новые антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), превосходящие Варфарин по ряду клинических показателей [5]. Однако дороговизна этих препаратов препятствует их широкому применению даже в экономически развитых странах. В связи с чем особое место в решении вопросов профилактики ТЭО с позиции цена-эффект принадлежит АКНД Варфарину. В настоящее время существуют несколько алгоритмов стратификации риска ишемического инсульта (ИИ) у больных с ФП, разработанных по результатам проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии, позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ТЭО. Среди различных шкал, наиболее популярной считалась шкала CHADS2 – аббревиатура, состоящая из первых букв ниже перечисленных факторов риска на английским языке (C – сердечная недостаточность, H – артериальная гипертензия, A – возраст более 75 лет, D – сахарный диабет 2 типа, S – ишемический инсульт или ТИА в анамнезе), вошедшая в рекомендации ESC/AHA 2006 г. [6-8]. Европейским обществом кардиологов в 2010 г. была представлена новая шкала, направленная на ужесточение требований к обязательной АКТ, с включением некоторых дополнительных параметров (наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, возраст 65-74 лет, женский пол по 1 баллу, возраст ≥75 лет 2 балла). Название шкалы также составлена из первых букв факторов риска – CHA2DS2-VASc [9].

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкалам CHADS2 и CHA2DS2VASc, а также изучение профилактической эффективности различных антитромботических препаратов у больных с длительно существующей ФП в течение 1 года наблюдения.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 108 больных обоих полов (77,8% мужчин) в возрасте от 38 до 78 лет с постоянной (81.5%) или персистирующей (18.5%) формой ФП неклапанной этиологии, средний возраст которых составил 62,6±8,4 лет. Продолжительность ФП составляла в среднем 3,45±4,8 лет. У 101 (93,5%) пациента этиологическим фактором возникновения ФП являлась ИБС и/или ГБ, у 7 (6,5%) больных – некоронарогенная патология сердца, в том числе: у 5 (4,6%) – ДКМП и у 2 (1,8%) – миокардит. Функциональный класс сердечной недостаточности и контроль частоты сердечного ритма определяли по результатам теста 6 минутной ходьбы (ТШХ). Риск ТЭО оценивался по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, рекомендованным Европейской ассоциацией кардиологов (ESC) в 2006 и 2010 гг.

Наряду с базисной терапией основного заболевания и стандартной пульс уряжающей терапией (ПУТ), больным с целью профилактики ТЭО назначалась антитромботическая терапия. При назначении антитромботической терапии учитывались результаты шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc, а также возможность больного контролировать в динамике показатели международного нормализованного отношения (МНО) на амбулаторном этапе. В зависимости от этого больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили 90 пациентов, принимавшие с антитромботической целью Варфарин, а 2 группу составили 18 больных, принимавшие ацетилсалициловую кислоту (АСК). Во второй группе больных АСК назначена в дозе 75-150 мг/сут, регулярно без контроля каких либо

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных**

| Признаки | Общая группа | I группа | II группа |
|---|---|---|---|
| Количество больных | 108 | 90 | 18 |
| Длительность ФП (лет) | 3,45±4,78 | 3.3+5,0 | 4.2+2,9 |
| Средний возраст (лет) | 62,6±8,4 | 62,3±7,7 | 64,4±11,2 |
| Мужчина | 84 (77,8%) | 71 (78.9%) | 13 (72,2%) |
| ИБС и/или ГБ | 100 (92,6%) | 84 (93,3%) | 16 (88,9%) |
| ДКМП | 6 (5,6%) | 5 (5,6%) | 1 (5,6%) |
| Миокардит | 2 (1,8%) | 1 (1,1%) | 1 (5,6%) |
| ОИМ в анамнезе | 27 (25%) | 22 (24,4%) | 5 (27,8%) |
| Сахарный диабет 2 тип | 12 (11,1%) | 10 (11,1%) | 2 (11,1%) |
| ТИА/ОНМК в анамнезе | 22 (20,4%) | 18 (20%) | 4 (22,2%) |
| ХСН ФК I- II по NYHA (%) | 57 (52,8%) | 47 (52,2%) | 10 (55,6%) |
| ХСН ФК III- IV по NYHA (%) | 51 (47,2%) | 43 (47,8%) | 8 (44,4%) |
| CHADS2 (балл) | 2,37±1,16 | 2,37±1,14 | 2,38±1,28 |
| CHA2DS2-VASc (балл) | 3,97±1,5 | 3,93±1,5 | 4,16±1,6 |

показателей, в отличие от первой группы, где Варфарин был назначен в стартовой дозе 2,5-5,0 мг/сут под контролем МНО. МНО контролировалось согласно рекомендациям ESC (2010 г). Доза варфарина расценивалась как подобранная, если она обеспечивала стабильный уровень терапевтической гипокоагуляции (МНО 2-3) в течении последовательных 2-3 замеров. Чрезмерную гипокоагуляцию констатировали при МНО более 3,0 [7]. (таблица №1).

Базисная медикаментозная терапия включала β-блокаторы, амиодарон, иАПФ/БАР, мочегонные, в т.ч. верошпирон, блокаторы «Са» каналов недигидропиридиновых групп, сердечные гликозиды и статины (таблица №2).

В исследование не включались больные с сопутствующими заболеваниями, выраженность симптомов которых преобладала над клиническими явлениями ФП, а также имевшие противопоказания к назначению варфарина или аспирина: гематологические заболевания, заболевания печени или почек в стадии декомпенсации, тяжелая артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные болезни ЖКТ, кровоизлияние в головной мозг, другие какие-либо кровотечения в течении последних 6 месяцев до включения в исследование.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартного пакета анализа данных «Microsoft Excel 2007» и программы «Biostat» на персональном компьютере «Pentium IV». С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли среднее арифметическое±стандартное отклонение, критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (P). За статистическую достоверность различий принимали p<0,05.

**Исследование состояло из 2х этапов:**

***I этап (исходное обследование)*** – сравнительный анализ оценки риска ТЭО по шкалам CHADS2 (ESC 2006г) и CHA2DS2-VASc (ESC 2010г) для выявления показаний к антитромботической терапии (таблица 1).

***II этап (через год)*** – сравнительная оценка частоты развития конечных точек в зависимости от способа фармакологической профилактики ТЭО. В качестве первичных конечных точек анализировались ТЭО: ТИА, ОНМК, а в качестве вторичных конечных точек рассматривались такие параметры как смерть, в т.ч. ВСС и несердечная смерть.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам первого этапа исследования выявлено, что количество больных с низким риском развития ТЭО, в частности ИИ, по шкале CHADS2 составило 3 (2.8%), при отсутствии этой категории больных по шкале CHA2DS2-VASc. Количество больных со средним риском развития ТЭО, опре-

**Таблица 2. Базисная терапия**

| | β-блокаторы | Амиодарон | иАПФ/БАР | Диуретики | Антагонист альдостерона | Ант Са++ | Сердечные гликозиды | Статины |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I гр n 90 | 70 (77,8%) | 51 (56,7%) | 72 (80,0%) | 27 (30,0%) | 54 (60,0%) | 22 (24,4%) | 35 (38,9%) | 36 (40%) |
| II гр n 18 | 12 (66,7%) | 8 (44,4%) | 13 (72,2%) | 6 (33,3%) | 8 (44,4%) | 3 (16,7%) | 9 (50%) | 5 (27,8%) |

**Таблица 3. Сравнительный анализ CHADS2 и CHA2DS2-VASc**

| Шкала | Низкий риск «0» балл | Средний риск «1-2» балл | Высокий риск «3» и более баллов |
|---|---|---|---|
| CHADS2 | 3 (2.8%) | 69 (63.9%) | 36 (33.3%) |
| Средний балл | 0 | 1,76±0,42 | 3,7±0,8 |
| | Низкий риск «0» балл | Средний риск «1» балл | Высокий риск «2» и более баллов |
| CHA2DS2-VASc | 0 (0%) | 8 (7.4%) | 100 (92.6%) |
| Средний балл | 0 | 1,0±0 | 4,18±1,3 |
| $\chi^2$ | $\chi^2$ =1.352; p=0.245 | $\chi^2$ =72.653; p=0,000 | $\chi^2$ =78.796; p=0,000 |

деляемым согласно используемым шкалам составило 63,9% и 7,4%, соответственно, (средний балл 1,76±0,42 и 1,0±0; $\chi^2$ =72.653; p=0,000). Удельный вес больных с высоким риском ТЭО по шкале CHADS2 составил 33,3%, тогда как по новой шкале удельный вес больных с высоким риском был достоверно выше и достиг 92,6% (средний балл 3,7±0,8 и 4,18±1,3; $\chi^2$ =78.796; p=0,000, таблица 3).

Таким образом, сравнительная оценка двух шкал показывает, что по шкале CHA2DS2-VASc число больных, нуждающихся в обязательной антикоагулянтной терапии, достоверно возросло по сравнению со шкалой CHADS2 в 2,8 раза.

Для решения задачи II этапа исследования, как описывалось выше, больные были разделены на 2 группы в зависимости от путей профилактики ТЭО (Варфарин – 1 гр. и АСК – 2 гр.). Установлено, что межгрупповые различия по полу, основному и сопутствующим заболеваниям, а также по базисной терапии, кроме профилактики ТЭО, не выявлены (табл. 1 и 2).

В 1 группе больных (83,3%), принимающих Варфарин, конечные точки наблюдались в 5,6% случаях: из них в 2 (2,2%) случаях – ТЭО (по одному случаю ТИА и ОНМК), а у остальных 3 (3,3%) наблюдалась внезапная сердечная смерть (ВСС). Конечные точки во 2 группе наблюдались у 27,8% больных: у 1 (5,6%) больного развился фатальный ИИ, в 2-х (11,1%) случаях – ОНМК и у двоих – летальных исход, в т.ч. в одном случае несердечная смерть. Таким образом, частота конечных точек во второй группе оказалась в 4,9 раза больше, чем в 1 группе (p=0,01). Такие осложнение как ИИ в группе больных, принимавших АСК, встречались в 7,6 раз чаще, чем в группе больных, принимающих Варфарин (16,7% против 2,2%, соответственно, p=0,04). В целом баллы по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc у больных с тромбоэмболическими событиями показали высокий риск ТЭО и составили 3,2±1,3 и 5,0±1,0, соответственно, а внутри групп: 2,0±0 и 4,5±0,7 баллов в 1 группе, 4,0±1,0 и 5,3±1,2 баллов во 2 группе, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, одним из наиболее эффективных путей предупреждения ТЭО при ФП, является назначение АКНД, в частности Варфарина [10-14]. Установлено, что частота инсультов увеличивается пропорционально возрастанию количества баллов по шкале CHADS2 и составляет, например, 2,8% в год при наличии одного балла, 8,5% в год при наличии 4 баллов, и достигает более 18% при наборе 6 баллов [6-8]. Согласно шкале CHADS2, по совокупности баллов различают низкий (0 балл), средний риск (1-2 балл) и высокий риск ТЭО (более 2 баллов). По результатам ряда исследований у больных с «низким» и «средним» риском развития ТЭО, согласно шкале CHADS2, которым можно было не рекомендовать Варфарин, случаи развития ТЭО оказались неожиданно высокими [15,16]. При этом предсказывающая ценность шкалы CHADS2 в развитии ИИ составила всего 0,58 [9], то есть почти у половины (42%) больных с ФП и развившимся инсультом, используя эту шкалу, не удалось своевременно определить вероятность ТЭО. Это обстоятельство привело к критическому пересмотру шкалы CHADS2, разработке и внедрению новой шкалы прогнозирования риска развития ТЭО CHA2DS2-VASc [17]. Согласно шкале CHA2DS2- VASc, низким риском ТЭО обладают больные, не имеющие ни одного факторов риска (0 балл), пациенты, имеющие 1 балл, оцениваются как средний, и при 2 и более баллов – как высокий риск. Сравнение шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc по распределению факторов риска в нашем случае привело к достоверному увеличению больных, нуждающихся в обязательной терапии АКНД, в частности Варфарином, при отсутствии противопоказаний (33,3% и 92,6% больных (p=0,000)), за счет снижения группы больных со средним риском ТЭО. Таким образом, подтвердилось положение о том, что практическое значение новой шкалы CHA2DS2-VASc заключается в дополнительном выявлении лиц, нуждающихся в назначении АКНД, но имеющих низкий и средний риск ТЭО по результатам CHADS2.

Профилактика ТЭО у больных с ФП остается краеугольным камнем при ведении больных из-за сложности подбора поддерживающих доз Варфарина, необходимости постоянного контроля МНО при терапии Варфарином и меньшей эффективности при назначение антиагрегантов.

В нашем наблюдение в группе больных, получавших Варфарин, наблюдалось более благоприятное течение заболеваний, чем в группе больных получавших АСК. ТЭО наблюдались реже и протекали клинически более благоприятно. В обеих группах больные с развитием ТЭО относились к исходно высокому риску ТЭО (2,0±0 и 4,5±0,7 баллов в 1 группе, 4,0±1,0 и 5,3±1,2 баллов во 2 группе по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, соответственно), что требовало обязательного назначения АКНД.

Таким образом, наше исследование подтвердило, что у больных с длительно существующей ФП Варфарин эффективен в отношении профилактики ТЭО в сравнении с антиагрегантами.

Следовательно, для профилактики ТЭО у больных с длительно существующими формами ФП при возможности кон-

троля МНО и отсутствии противопоказаний к назначению АКНД целесообразно рекомендовать длительный прием Варфарина.

**ВЫВОДЫ**

1. У больных с длительно существующей ФП внедрение новой шкалы CHA2DS2-VASc привело к увеличению лиц, нуждающихся в обязательной антикоагулянтной терапии в 2,8 раза в сравнении с аналогичным показателем при использовании шкалы CHADS2.
2. В группе больных с ФП, получавших для профилактики ТЭО Варфарин, в сравнении с группой лиц, принимавших АСК, случаи ИИ развивались реже, а их клинические проявление менее выражены и характеризуются более благоприятным течением.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86: 516–521.*
2. *Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.*
3. *Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al.Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007;28:2803–2817.*
4. *Knecht S, Oelschlager C, Duning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008;29 2125–2132.*
5. *Довгалевский Я.П., Кувшинова Л.Е., Грайфер И.В., Фурман Н.В., Довгалевский П.Я. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(5): 628-636.*
6. *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. European Heart J 2001;22:1852–1923.*
7. *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. JACC, 2006; 48: 149–246.*
8. *Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. Americal Colledge of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in Atrial Fibrillation: Americal Colledge of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines (8th edition). Chest, 2008; 133: 546S–592S.*
9. *ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429.*
10. *Hylek E.M., M.D., M.P.H., Yuchiao Chang, Ph.D., Nancy G. Jensvold, M.P.H. et al Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2003; 349: 1019–1026.*
11. *Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted–dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Arch Intern Med, 1998; 158: 1513–1521.*
12. *Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo–controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study, Lancet, 1989; 1: 175–179.*
13. *EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation and transient ischemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255–1262.*
14. *The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low–dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. NEJM, 1990; 323: 1505–1511.*
15. *Lee B.H., Park J.H., et al. The effect and safety of the Antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS2 score 1. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010; in press.*
16. *Gorin I., Fauchier L., Nonin et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score =1. Thromb Haemost, 2009; 103: 833–840.*
17. *Lip G.Y. H.MD, Nieuwlaat R., PhD, Pisters R, MD et al Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor–Based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. CHEST, 2010; 137: 263–272.*

**Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.**

# АМБРИЗЕНТАН: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОМОЩЬЮ СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ ЭНДОТЕЛИНА

*ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, г. Москва, Россия*

**Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I. E.**

# AMBRISENTAN: THE POSSIBILITY OF THE TREATMENT FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE SELECTIVE BLOCKADE OF THE ENDOTHELIN SYSTEM

*Russian cardiology research complex, Moscow, Russia*

**РЕЗЮМЕ**

Оптимизация медикаментозной терапии лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) связана с внедрением в клиническую практику высокоэффективных лекарственных препаратов патогенетического действия, воздействующих на основные мишени заболевания – активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), дефицит эндогенного простациклина и оксида азота. Роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ обусловлена мощным вазоконстриктивным действием, способностью вызывать клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста цитокинов, биологически активных веществ.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) – это важнейший класс ЛАГ-специфической терапии, включающий два препарата – неселективный АРЭ бозентан и селективный – амбризентан. Доказательная база, связанная с применением амбризентана при ЛАГ, включает три ключевых исследования: тестирование различных дозовых режимов препарата; 2 рандомизированных, плацебоконтролируемых, двойных слепых клинических исследования; исследование с переводом на терапию амбризентаном больных с непереносимостью других АРЭ.

В исследовании по изучению дозовых режимов амбризентана увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) имело дозозависимый характер. При применении препарата в дозах от 1 мг до 10 мг к 12 нед. наблюдалось существенное увеличением дистанции в Т6МХ: от 33,9 м при применении дозы 1 мг (p=0.003) до +38,1 м при назначении 5 мг (p=0,001). В двух 12-недельных, рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 (Ambrisentan in PAH-a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением толерантности к физическим нагрузкам по данным Т6МХ: от +22 м до +59 м при применении дозы 2,5 мг (p=0,022) и 10 мг (p<0,001), соот-

**SUMMERY**

The optimization of the drug therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with the introduction into clinical practice of highly effective drugs of pathogenetic action affecting the main targets of disease - activating the endothelin (ET-1) system, deficiency of endogenous prostacyclin and nitric oxide. The role of ET-1 in the pathogenesis of PAH due to powerful vasoconstrictive action, the ability to induce cell proliferation and differentiation, production of growth factors, cytokines, biologically active substances.

Endothelin receptor antagonists (ERAs) – is the most important class of PAH- specific therapies, including two drugs – nonselective ERA bosentan and selective ERA – ambrisentan. The evidence base related to the application ambrisentan in PAH includes three key studies: testing of different dose regimes of the drug; 2 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical studies and the study with replacement of ERAs on ambrisentan in patients intolerant other ERAs .

In the study on ambrisentan dosage regimes testing increase of the distance in 6 - minute walk distance (6-MWT) was dose-dependent. Using the drug in doses ranging from 1mg to 10 mg to 12 wks. there achieved a significant increase in 6-MWT distance of 33.9 m with 1mg dose (p=0.003) to 38.1m with 5mg (p=0.001). In two 12wk randomized, placebo-controlled studies ARIES- 1 and ARIES- 2 (Ambrisentan in PAH-a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) the treatment with ambrisentan resulted to the significant increase of exercise tolerance according to 6-MWT from 22 m to 59 m when using the dose of 2.5mg (p = 0.022) and 10mg (p < 0.001), respectively. Ambrisentan treatment helped to reduce the need for lung transplantation, atrial septostomy, hospitalization for PAH progression. Achieved improvement was maintained for 2-year treatment with

ветственно. Лечение амбризентаном способствовало уменьшению потребности в трансплантации лёгких, предсердной септостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛАГ. Достигнутое улучшение сохранялось в течение 2-годичного лечения амбризентаном. Терапия амбризентаном характеризовалась хорошей переносимостью. К 12 нед. лечения амбризентаном частота повышения печёночных трансаминаз и билирубина была существенно ниже, чем при применении плацебо (0,8% по сравнению с 2,3%, соответственно).

При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных, получавших амбризентан, составила 91%, 82% и 74%, соответственно. Если к 1 году наблюдения у больных сохранялся прирост дистанции в Т6МХ во всех дозовых группах амбризентана, то ко 2 и 3 году лечения стабильный эффект сохранялся только у больных, получавших 5 и 10 мг амбризентана.

У пациентов с побочными явлениями на фоне приёма бозентана или ситаксентана при переводе на амбризентан не наблюдалось повышения печёночных трансаминаз.

Таким образом, лечение амбризентаном приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышению толерантности к физическим нагрузкам, увеличению времени до развития клинического ухудшения. Благоприятные эффекты терапии амбризентаном показаны при длительном назначении, по меньшей мере, в течение 3 лет. В 2012 г. амбризентан был одобрен Фармкомитетом в нашей стране для лечения больных с ЛАГ функционального класса II-III в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки.

**Ключевые слова:** *лёгочная артериальная гипертензия, эндотелин-1, антагонисты рецепторов эндотелина, амбризентан.*

ambrisentan. Ambrisentan therapy was well tolerated. By 12 weeks the frequency of transaminases and bilirubin elevations was significantly lower with ambrisentan than for placebo group (0.8% versus 2.3%, respectively).

Long-term follow up in the open study in 383 patients treated with ambrisentan, 95% of patients were alive at 1 year and 94 % of patients continued the treatment.

Patients with adverse events when receiving bosentan or sitaksentan after translation to ambrisentan had no increase of liver transaminases.

Thus, treatment with ambrisentan in PAH pts. resulted in the improvement of clinical symptoms and hemodynamic parameters, the increase in exercise tolerance and the prolongation of the time to the development of clinical deterioration. Favorable effects of long-term therapy with ambrisentan are shown for at least 2 years. In 2012 ambrisentan was approved by the Russian National Pharmacological Committee for the treatment of patients with PAH (Functional Classes II-III) at the dose of 5 mg and 10 mg PO.

**Keywords:** *pulmonary arterial hypertension, endothelin-1, endothelin receptor antagonists, ambrisentan.*

## Контактная информация:

| | |
|---|---|
| **Чазова Ирина Евгеньевна** | Профессор, член-корр. РАМН, директор Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, **тел.: 8-495-415-52-05** |
| **Наконечников Сергей Николаевич** | Д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ МЗ РФ, Учёный секретарь ФГБУ РКНПК МЗ РФ, **тел.: 8-495-414-61-18, snn_cardio@mail.ru** |
| **Мартынюк Тамила Витальевна** | К. м. н., ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, **тел.: 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru** |

Термин «лёгочная гипертензия» (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1,2]. На протяжении ряда десятилетий, начиная с 1973 г., когда состоялось I совещание Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблеме ЛГ, в качестве диагностических критериев ЛГ были установлены уровни среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАср.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое и ≥ 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [2]. Эти критерии были представлены в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) [1]. На IV мировом симпозиуме по ЛГ в 2008 г. был предложен новый диагностический критерий ЛГ: ДЛАср. ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренное при катетеризации правых отделов сердца [3].

Критериями прекапиллярной ЛГ являются следующие параметры, измеренные при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: (ДЛАср.) ≥ 25 мм рт. ст.; давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.; нормальный или сниженный сердечный выброс (СВ) [3]. Повышенный СВ может определяться при гиперкинетических состояниях – системно-лёгочных шунтах, анемии, тиреотоксикозе. Критерии прекапиллярной ЛГ выявляются при лёгочной артериальной гипертензии, ЛГ вследствие патологии лёгких, хронической тромбоэмболической ЛГ,

**Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ**
**(Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества ESC/ ERS, 2009 г.)**

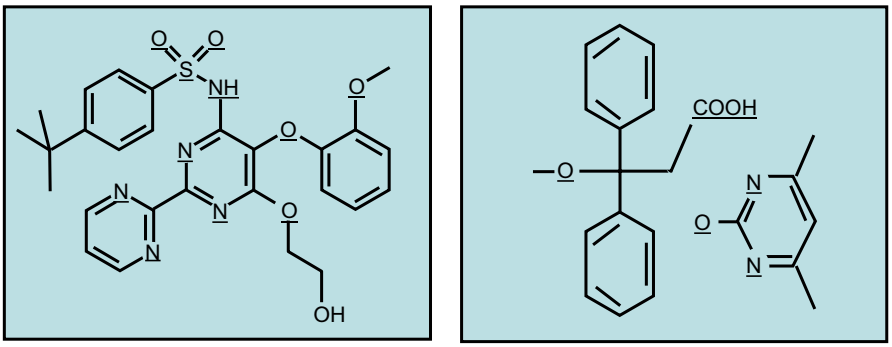
| |
|---|
| **1. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ):** |
| 1.1 Идиопатическая ЛГ |
| 1.2. Наследуемая ЛГ<br>(мутации BMPR2, ALK1, эндоглина (с или без наследственной геморрагической телеангиэктазии) |
| 1.3. Индуцированная приёмом лекарств и токсинов |
| 1.4. Ассоциированная с: |
| 1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани |
| 1.4.2. ВИЧ-инфекцией |
| 1.4.3. портальной гипертензией |
| 1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) |
| 1.4.5. шистосомозом |
| 1.4.6. хронической гемолитической анемией |
| 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных |
| **1'. Лёгочная вено-окклюзионная болезнь /** |
| Лёгочный капиллярный гемангиоматоз |
| **2. Лёгочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:** |
| • Систолическая дисфункция |
| • Диастолическая дисфункция |
| • Клапанные пороки |
| **3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией:** |
| • хроническая обструктивная болезнь лёгких |
| • интерстициальные заболевания лёгких |
| • другие заболевания лёгких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями |
| • синдром альвеолярной гиповентиляции |
| • высокогорная ЛГ |
| • нарушения дыхания во время сна |
| **4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ** |
| **5. Смешанные формы** |
| • гематологические заболевания |
| • системные нарушения |
| • метаболические нарушения |
| • другие |

смешанных формах (группы 1,3,4,5). Посткапиллярная форма ЛГ с ДЛАср. ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА, превышающим 15 мм рт. ст., характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) (таблица 1) [1,3].

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии заболевания лёгких, хронической тромбоэмболии лёгочной артерии и т.д., в том числе, редких болезней, приводящих к повышению ДЛАср. Группа 1 – ЛАГ – включает идиопатическую ЛГ (ИЛГ), наследуемые формы ЛАГ; ЛАГ, индуцированную приёмом лекарств и токсинов; ассоциированные формы вследствие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врождённых пороков сердца (системно-лёгочных шунтов), шистосомоза, хронической гемолитической анемии, а также персистирующую ЛАГ новорожденных [2,3].

В результате выявления основных патогенетических ми-

Рисунок 1. Антагонисты рецепторов эндотелина




Бозентан Амбризентан

шеней ЛАГ, связанных с дисфункцией эндотелия, и проведения целого ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) с ЛАГ-специфическими препаратами с середины 90-х годов прошлого столетия за рубежом в клиническую практику внедрялись антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), блокирующие эффекты эндотелина-1 (бозентан, амбризентан); простаноиды, восполняющие дефицит эндогенного простациклина (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост); ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, восполняющие дефицит оксида азота (силденафил, тадалафил) [1,2,4-6].

В конце 2006 г. самым первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, одобренным Фармкомитетом в нашей стране, явился неселективный АРЭ бозентан. Применение лекарственных препаратов, блокирующих рецепторы эндотелина-1 (ЭТ-1), у пациентов с ЛАГ позволяет достигнуть существенного повышения физической активности, уменьшить выраженность клинических симптомов, замедлить темпы прогрессирования заболевания и улучшить выживаемость больных, что было показано в серии РКИ [1,2,4,7]. В настоящее время этот класс представлен двумя препаратами: сульфонамидным производным бозентаном и несульфонамидным производным амбризентаном, которые обладают различной аффинностью к различным подтипам рецепторов эндотелина (рисунок 1).

Вскоре в России появился селективный АРЭ – амбризентан (Волибрис®, ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, Великобритания), одобренный в нашей стране для лечения больных с ЛАГ функционального класса II-III. В 2007 г. амбризентан – первый селективный АРЭ – был разрешен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛАГ с функциональным классом (ФК) (ВОЗ) II-III в дозе 5 и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. В 2008 г. препарат был одобрен для лечения ЛАГ (ФК II-III) в странах Евросоюза, в 2012 г. по тем же показаниям препарат был одобрен в нашей стране.

В настоящее время амбризентан – это единственный селективный АРЭ, поскольку еще один АРЭ, обладающий высокой селективностью по отношению к рецепторам типа А, ситакзентан, в 2010 г. был запрещен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для лечения больных ЛАГ в связи с доказанным необратимым гепатотоксическим эффектом.

Для выявления потенциальных преимуществ препаратов неселективного или селективного действия были проведены экспериментальные работы и клинические исследования, которые показали отсутствие очевидных преимуществ АРЭ в зависимости от их селективности. Вместе с тем амбризентан обладает уникальным профилем фармакологических и фармакокинетических особенностей. АРЭ имеют клинически значимые различия, касающиеся метаболизма препаратов, лекарственных взаимодействий, в том числе при назначении в составе комбинированной терапии ЛАГ, а также профиля переносимости.

В представленном обзоре суммированы данные о селективном АРЭ амбризентане, что позволит практикующим врачам правильно осуществить выбор препарата, обеспечивающего блокаду рецепторов эндотелина, для лечения больных с ЛАГ.

### Механизм действия антагонистов рецепторов эндотелина: роль эндотелина-1 в патогенезе ЛАГ

Роль эндотелина-1 (ЭТ-1) в патогенезе ЛАГ обусловлена не только его выраженным вазоконстриктивным действием, но и комплексом эффектов, ответственных за развитие ремоделирования лёгочных сосудов [3,4]. Активация системы ЭТ-1 при ЛАГ подтверждает его роль в патогенезе заболевания, однако, пока не установлено, является ли его повышенная продукция причиной или следствием заболевания.

ЭТ-1 – пептид эндотелиального происхождения, состоящий из 21 аминокислоты, который относится к семейству эндотелинов, представленных в лёгочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, системе лёгочных сосудов [8]. Изоформы эндотелина ЭТ-2 и ЭТ-3, в отличие от ЭТ-1, образуются в других тканях организма. ЭТ-1 образуется из предшественника – большого эндотелина под действием эндотелин-превращающего фермента. Базальная продукция ЭТ-1 повышается в условиях гипоксии, а также может индуцироваться под действием адреналина, ангиотензина II, вазопрессина, трансформирующего фактора роста β, тромбина, интерлейкина-1β. ЭТ-1 оказывает паракринное действие, так как большая его часть секретируется в направлении базальной мембраны, в кровотоке же он обнаруживается в гораздо меньших концентрациях, чем в тканях [9].

ЭТ-1 является одним из наиболее мощных среди вазоконстриктивных медиаторов, характеризуется митогенной активностью в отношении гладкомышечных клеток и других типов клеток in vitro, оказывает влияние на дифференцировку клеток, продукцию факторов роста цитокинов, биологически активных веществ [8-10]. У больных с ЛГ различной этиологией определяются повышенные уровни ЭТ-1 в плазме крови [1,2,9]. В сравнительных исследованиях у больных с ИЛГ отмечались наиболее высокие концентрации по сравнению с группами пациентов с ЛГ вследствие врождённых и приобретённых пороков сердца, а также хронических заболеваний лёгких [11].

### Эффекты эндотелина-1, обусловленные активацией рецепторов эндотелина типа А или типа В

Биологические эффекты ЭТ-1 реализуются за счет связывания с двумя типами рецепторов: типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках (ГМК) и фибробластах, и типа В (ЭТВ), расположенными преимущественно на эндотелиальных, в меньшей степени на ГМК, фибробластах и макрофагах [13]. Гемодинамические эффекты ЭТ-1 связаны с активацией ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК [12,13]. ЭТ-1, связываясь со специфическими рецепторами ГМК, активирует фосфолипазу С, вследствие чего образуется инозитол-трифосфат (диацилглицерол), в свою очередь активирующий протеинкиназу С, что приводит в повышению концентрации внутриклеточного кальция. В определенных кровеносных сосудах ЭТ-рецепторы ГМК связаны через G-протеин с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами. Поэтому в некоторых сосудистых бассейнах (например, в сосудах предплечья человека) антагонисты кальция способны ингибировать вызванную ЭТ-1 вазоконстрикцию [14].

Ранее считалось, что ЭТА-рецепторы, локализованные в ГМК сосудистой стенки, ответственны за развитие вазоконстрикции. Стимуляция ЭТВ-рецепторов, находящихся в эндотелии, приводит к освобождению окиси азота и /или простациклина. Преходящая вазодилатация при освобождении ЭТ-1 в просвет сосуда объясняется именно активацией этих рецепторов. Экспрессия ЭТВ-рецепторов обнаруживается и в ГМК, но в результате их стимуляции развивается вазоконстрикция, особенно при низких концентрациях ЭТ-1. Таким образом, основные сосудистые эффекты ЭТ – это преходящая вазодилатация, длительная, выраженная вазоконстрикция. Дисфункция эндотелия рассматривалась как следствие сниженной экспрессии или нарушения функции ЭТВ-рецепторов [15].

Активация ЭТВ-рецепторов эндотелия способствует повышению клиренса ЭТ-1 в лёгких, почках, печени. При анализе соотношения уровней ЭТ-1 в крови, взятой из желудочков сердца у больных с ИЛГ, выявлялся градиент его концентрации по сравнению с контролем, что указывает на нарушенный клиренс и/или повышенную лёгочную продукцию ЭТ-1 [11]. В физиологических условиях в крови определяются достаточно низкие концентрации циркулирующего ЭТ-1, так как лёгкие способны экстрагировать его из системной циркуляции. Этот факт согласуется с экспериментальными данными, показывавшими наличие клиренса ЭТ-1 в лёгких [16]. Независимо от причины ЛГ на поздних стадиях болезни уменьшается площадь поверхности сохранного эндотелия с потерей функционирующих лёгочных сосудов, что снижает способность лёгких утилизировать ЭТ-1 во время пассажа в малом круге кровообращения и приводит к повышению его циркулирующего уровня. В лёгких больных с ЛГ отмечается значительно повышенная экспрессия матричной РНК препроэндотелина-1, которая, как показано при гибридизации in situ, соответствует распределению иммунореактивного ЭТ-1 в эндотелии лёгочных сосудов [17]. В настоящее время считается, что повышенная продукция ЭТ-1 вносит более весомый вклад в формирование и прогрессирование ЛАГ, чем нарушение его клиренса в лёгких.

При использовании трансфицированных культур клеток удалось установить, что рецепторы ЭТА и ЭТВ могут формировать соответствующие гетеродимеры (теория димеризации) [15]. С функциональной точки зрения это означает, что ЭТВ-рецепторы экспрессируются на ГМК вместе с ЭТА-рецепторами, и первые могут принимать функцию последних, то есть активация ЭТВ-рецепторов в составе гетеродимеров способствует вазоконстрикции подобно активации ЭТА-рецепторов. Таким образом, селективная блокада одного подтипа рецепторов ЭТ-1 компенсируется за счет активации другого подтипа рецепторов «cross-talk» [14].

При ЛАГ изменяется плотность рецепторов ЭТ-1 с преобладанием их в дистальном сосудистом русле лёгких. В интиме сосудов повышена экспрессия исключительно ЭТВ-рецепторов, в медии – обоих типов, в адвентиции –исключительно ЭТА-рецепторов.

Активация системы эндотелина у больных с ЛАГ является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ.

### Фармакологические эффекты антагонистов рецепторов эндотелина

Для АРЭ характерно направленное действие, всесторонняя блокада эффектов ЭТ-1, опосредуемых ЭТА- и ЭТВ-рецепторами или исключительно рецепторов типа ЭТА,, отсутствие взаимодействия с рецепторами других типов. В экспериментальных исследованиях на биологических моделях ЛАГ АРЭ при постоянном применении доказали способность уменьшать ЛСС, вызывать регресс гипертрофии сосудистой стенки и правого желудочка, уменьшать воспалительные реакции и содержание коллагена в лёгочной ткани [2,10,14]. Основные эффекты АРЭ связаны с предотвращением патологических эффектов ЭТ-1.

#### • *Вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты АРЭ*

Достижение вазодилатирующего эффекта при назначении лекарственного препарата является важнейшей целью лечения ЛАГ. С теоретической точки зрения эта задача должна решаться более эффективно при применении селективного АРЭ по сравнению с АРЭ, блокирующим оба типа рецепторов, поскольку сохранение активации ЭТВ-рецепторов эндотелия обеспечивает как снижение сосудистого тонуса, так и клиренс ЭТ-1 в лёгких. На животных моделях ЛАГ было показано, что этот эффект достигается в равной степени при селективной блокаде ЭТА-рецепторов или блокаде обоих типов рецепторов [4].

ЭТ-1 является одним из наиболее мощных и длительно действующих эндогенных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающий эффект норадреналина и в 10 раз ангиотензина II [8].

Активация ЭТА-рецепторов ГМК приводит к вазоконстрикции лёгочных сосудов. В изолированном лёгком стимуляция рецепторов ЭТВ с помощью селективного агониста вызывала вазоконстрикцию лёгочных сосудов только при условии ингибирования продукции оксида азота, однако, эти эффекты селективных АРЭ изучались только на экспериментальных моделях ЛАГ. Блокада ЭТА-рецепторов приводила к уменьшению лёгочного сосудистого сопротивления на 25%. Блокада ЭТВ-рецепторов не оказывала влияния на ЛСС. На основании результатов экспериментальных исследований можно сделать вывод о преобладающей

роли ЭТА-рецепторов по сравнению с ЭТВ в отношении вазоконстрикторного и пролиферативного действия ЭТ-1 [4]. ЭТВ-рецепторы присутствуют в эндотелиальных клетках, преимущественно в дистальных отделах микроциркуляторного русла лёгких. Их активация приводит к освобождению оксида азота и простациклина, а также клиренсу ЭТ-1 в лёгких. В физиологических условиях первоначально осуществляется клиренс примерно 47% циркулирующего ЭТ-1. У многих пациентов с ЛАГ клиренс ЭТ-1 остаётся сохранным, несмотря на выраженное ремоделирование лёгочных сосудов.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований позволили предполагать, что лечение селективными АРЭ может быть потенциально более эффективным, благодаря сохранению вазодилатирующего эффекта и осуществлению клиренса ЭТ-1 с помощью активации эндотелиальных ЭТВ-рецепторов, хотя эта гипотеза требовала подтверждения. В клинических исследованиях она не подтвердилась [4,14]. Выбор в пользу неселективных и селективных АРЭ определяется различиями фармакологических свойств и фармакокинетических особенностей [2]. На животных моделях ЛАГ было показано, что применение АРЭ как селективного, так и неселективного действия предотвращает, ослабляет или даже способствует обратному ремоделированию лёгочных сосудов [10].

***• Противовоспалительное действие АРЭ***

ЭТ-1 обладает провоспалительным эффектом и вызывает увеличение сосудистой проницаемости, активирует нейтрофилы и тучные клетки, стимулирует продукцию цитокинов и индуцирует экспрессию интегринов, облегчая миграцию клеток и способствуя адгезии [4].

***• Антифибротический эффект АРЭ***

Оба класса рецепторов – ЭТА и ЭТВ – экспрессируются на фибробластах, с преобладанием рецепторов типа В. Роль ЭТВ рецепторов в развитии фиброза продемонстрирована на различных моделях. Их хроническая стимуляция приводила к развитию фиброза. ЭТ-1 индуцирует пролиферацию фибробластов, хемотаксис и продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса [18].

Влияние АРЭ на эти процессы может объяснить дополнительные по отношению к воздействию на сосуды эффекты препаратов при системной склеродермии. На животных моделях применение АРЭ неселективного и селективного действия показало способность этой терапии ослаблять связанные с ЭТ-1 эффекты – снижать экспрессию факторов роста, продукцию внеклеточного матрикса, активацию матриксных металлопротеиназ [19].

Данные in vitro на фибробластах кожи показали, что одновременная блокада ЭТА- и ЭТВ-рецепторов более предпочтительна и более мощная, чем селективная блокада ЭТА-рецепторов, подавляет синтез коллагена I и III типа. Однако на культуре фибробластов лёгких in vitro было показано, что ЭТ-1 вызывает сокращение коллагена матрикса благодаря активации ЭТА-рецепторов, а не рецепторов типа В. Более того, имеются данные, что продукция коллагена in vitro связана с ЭТВ-рецепторами. In vivo на животных моделях было показано, что селективные по отношению к ЭТА- рецепторам АРЭ подавляют продукцию коллагена I, III и IV, нормализуют экспрессию мРНК проколлагена I и III, подавляют воздействие ЭТ-1 на метаболизм проколлагена [18]. Хотя в экспериментальных работах in vitro митогенные эффекты ЭТ-1 были показаны при активации обоих типов рецепторов, рецепторы типа В подавляют пролиферацию ГМК in vivo. Предполагается, что при определенных заболеваниях, таких, как системная склеродермия или заболевания лёгких, изменяется экспрессия ЭТВ-рецепторов на ГМК и фибробластах, но роль этого феномена при ЛАГ точно не ясна.

### Клинические исследования с антагонистом рецепторов эндотелина амбризентаном

Доказательная база в пользу клинической эффективности амбризентана складывается из данных пилотных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ) ARIES-1/ARIES-2 [2,14,20].

Целью пилотного исследования AMB-220 явилась оценка эффективности и переносимости амбризентана у больных с ЛАГ различной этиологии при назначении в четырех дозовых режимах. Первичной конечной точкой была динамика дистанции в Т6МХ [14]. Вторичные конечные точки включали изменения по сравнению с исходным ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, гемодинамических параметров, показателей качества жизни. В рандомизированное, двойное слепое исследование, не включавшее плацебо, было включено 64 пациента в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приёма аноректиков, ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ или ВИЧ). Критериями включения были также дистанция в Т6МХ 150-450 м, гемодинамические критерии ЛАГ по данным катетеризации правых отделов сердца. Больные, включенные в исследование, получали амбризентан в четырех дозовых режимах: 1, 2.5, 5 и 10 мг однократно в сутки. Причём на протяжении 12 недель больные получали препарат в фиксированной дозе, в последующие 12 недель открытого наблюдения допускалась титрация дозы препарата.

Исследование AMB-220 продемонстрировало клиническую эффективность и хорошую переносимость амбризентана у больных с ЛАГ. В результате 12-недельного лечения удалось улучшить функциональные возможности больных с достоверным увеличением дистанции в Т6МХ в общей группе на +36,1 м по сравнению с исходной ($p<0,001$). В группах больных, получавших амбризентан в дозах 1, 2.5, 5 и 10 мг наблюдалось сопоставимое улучшение дистанции в Т6МХ на 33,9 м ($p=0,003$), 37,1 м ($p<0,001$), 38,1м ($p=0,001$) и 35,1м ($p=0,008$) по сравнению с исходной, соответственно. Причём повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне терапии амбризентаном не зависело от этиологии ЛАГ (в группе ИЛГ +39,9 м, $p<0,001$); при другой этиологии ЛАГ +30,2 м ($p=0,003$) и исходного ФК II (+37,7 м, $p<0,001$) или III (+35,2 м, $p<0,001$). Улучшение функционального статуса сохранялось при дальнейшем лечении пациентов до 24 недель (+50,2 м; $p<0,001$).

Достоверная динамика наблюдалась при исследовании всех вторичных конечных точек: одышка по Боргу (-0,9 балла), ФК (ВОЗ), показателей качества жизни (+23%) снижение ДЛАср. (-5,2 мм рт. ст.), ЛСС (-226 дин×сек/см5), СИ (+0,33 л/мин/м$^2$).

Среди побочных явлений следует отметить периферические отеки (25%), заложенность носа (18,8%), инфекции верхних дыхательных путей (18,5%), головная боль (15,6%), приливы (12,5%), тошнота (12,5%), которые не были дозозависимыми. Повышение печёночных трансами-

наз было незначительным и не зависело от дозы препарата. У 3% больных повышение трансаминаз в более чем 3 раза превысило верхнюю границу нормы. При отмене терапии через 6 недель наблюдалась нормализация уровня ферментов. Амбризентан в различных дозовых режимах не влиял на величину протромбинового времени, МНО, не требовал коррекции дозы варфарина.

Пациенты, завершившие участие в исследование AMB-220, в дальнейшем включались в длительное исследование AMB-220-E. В открытом исследовании 54 из 64 больных продолжили лечение на протяжении дополнительных 48 недель. 50% больных к 48 неделе получали амбризентан в суточной дозе 10 мг. Дистанция в T6MX увеличилась в среднем на +54,5 м по сравнению с исходной до начала лечения амбризентаном ($p < 0,001$). 57% больных достигли улучшения ФК. 12-месячная выживаемость составила 92% по сравнению с рассчитанной по формуле регистра NIH (the National Institutes of Health registry) – 77% [20,22]. У 2 (0,04%) больных за период наблюдения отмечалось повышение трансаминаз, но не было сообщений о прекращении лечения. Таким образом, исследование подтвердило благоприятные долгосрочные эффекты амбризентана и хорошую переносимость лечения у больных с ЛАГ.

В исследование AMB-222 включались пациенты с высоким риском повышения печёночных трансаминаз на фоне терапии АРЭ [23]. Целью исследования была оценка частоты повторного повышения уровня ферментов при назначении амбризентана у пациентов с отменой предшествующей терапии другими АРЭ вследствие этого нежелательного явления. 69% больных получали также ЛАГ-специфическую терапию простаноидами или ИФДЭ-5. Больные получали амбризентан в дозе 2,5 мг в течение 4 недель, затем 5 мг в течение 20 недель. В последующем доза амбризентана составляла 2.5, 5 или 10 мг в сутки, соответственно. В течение начального 12-недельного периода у 36 больных, включенных в исследование, не отмечалось значимого повышения печёночных трансаминаз (первичная конечная точка). Только у 1 больного возникло повышение АЛТ более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормальных значений. В соответствии с предложенным алгоритмом доза амбризентана была снижена до 2,5 мг. В последующем дозу удалось повысить до 10 мг, что не привело к повышению печёночных ферментов.

В течение среднего периода наблюдения 13 месяцев у 50% больных удавалось достичь дозы амбризентана 10 мг. Ни у одного больного не потребовалось прекращения лечения вследствие нежелательных явлений.

Таким образом, назначение амбризентана позволило осуществить лечение АРЭ у больных с предшествующими нежелательными явлениями при назначении других препаратов этого класса (бозентан, ситаксентан). Хороший профиль переносимости сочетался с высокой эффективностью амбризентана в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, выраженности одышки, ФК, качества жизни. В последующем ни один больной не прекратил лечение амбризентаном в течение среднего периода наблюдения, составившего 2 года.

Главным итогом данного исследования явилось то, что амбризентан может рассматриваться в качестве препарата выбора у больных с бессимптомным повышением уровней трансаминаз при применении других АРЭ при условии нормализации уровней ферментов после отмены лечения в условиях тщательного мониторинга.

В целом, в исследованиях II фазы амбризентан показал существенно более низкую частоту явлений гепатотоксичности по сравнению с бозентаном. Только у 3% больных повышение трансаминаз превышало более чем в три раза верхнюю границы нормы, что потребовало снижения дозы или отмены препарата.

В исследованиях III фазы амбризентан назначался 383 больным, получавшим лечение на протяжении периода до 2 лет [14,20,24-26].

В 2004 г. были инициированы два 12-недельных рандомизированных, плацебоконтролируемых исследования ARIES-1 (n=201) и ARIES-2 (n=192) (Ambrisentan in PAH- a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) для изучения эффективности и безопасности амбризентана, применяемого в трех дозовых режимах – 2.5, 5 и 10 мг при приеме один раз в сутки.

В исследования ARIES-1 и ARIES-2 включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приёма аноректиков, ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ или ВИЧ), исходной дистанцией в T6MX 150-450 м. Гемодинамические критерии ЛАГ подтверждались по данным катетеризации правых отделов сердца. Больные до включения в исследования принимали стабильную стандартную терапию ЛАГ (антикоагулянты, диуретики, антагонисты кальция, дигоксин). Терапия другими АРЭ, ИФДЭ-5 или простаноидами не допускалась.

Первичной конечной точкой явилась динамика дистанции в T6MX к 12 неделе лечения. В качестве вторичных точек в исследованиях оценивались: ФК, развитие клинического ухудшения, качество жизни с помощью опросника SF-36 (Short-Form Health Survey), динамика NT-proBNP. Клиническое ухудшение ЛАГ определялось при смертельном исходе, трансплантации лёгких, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, атриосептостомии, отмены лечения вследствие потребности в дополнительной ЛАГ-специфической терапии или досрочного прекращения участия в исследовании.

Исследования ARIES-1/ARIES-2 были идентичными за исключением применяемых дозовых режимов амбризентана [21,24,25]. Больные, включенные в исследование ARIES-1, получали плацебо, амбризентан 5 или 10 мг однократно в сутки. Больные, включенные в исследование ARIES-2 , получали плацебо, амбризентан 2,5 или 5 мг однократно в сутки. К 4 неделе от начала наблюдения больные исключались из исследования при наличии следующих критериев: более чем 20%-снижение дистанции в T6MX по сравнению с исходной, увеличение ФК на 1 и больше, декомпенсация сердечной недостаточности (повышение центрального венозного давления, гепатомегалия, асцит, периферические отеки), прогрессирующая почечная или печёночная недостаточность, систолическое АД <85 мм рт. ст. В течение 12 недель больные принимали участие в двойном слепом исследовании с оценкой динамики по сравнению с исходной дистанции в T6MX в качестве первичной конечной точки. Пациенты, завершившие наблюдение в исследованиях ARIES-1 и ARIES-2, также досрочно прекратившие участие из группы плацебо, могли продолжить лечение амбризен-

таном в рамках длительного двойного слепого исследования с рандомизацией 1:1.

Амбризентан в дозах 2.5, 5 и 10 мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции в T6MX. Причём позитивная динамика отмечалась через 4 недели терапии независимо от дозы амбризентана.

В исследовании ARIES-1 к 12 неделе наблюдалось дозозависимое улучшение дистанции в T6MX при лечении амбризентаном 5 мг (+30,6 м, p=0,008) и 10 мг (+51,4 м, p=0,001). В исследовании ARIES-2 дистанция в T6MX увеличилась на 22 м при назначении амбризентана в дозе 2,5 мг (p=0,022) и на 59 м – в дозе 5 мг (p<0,001). В исследованиях ARIES-1/ARIES-2 клиническое ухудшение наблюдалось у 3% (p= 0,044) и 6% (p=0,006) больных, получавших амбризентан, по сравнению с 10% и 22% больных, соответственно, в группах плацебо. На фоне терапии стабилизировалось состояние больных с ЛАГ, уменьшалась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализациях в связи с прогрессированием ЛАГ.

Увеличение времени до развития клинического ухудшения наблюдалось в исследование ARIES-1 в общей группе больных, получавших амбризентан, по сравнению с плацебо, а также раздельно для групп лечения амбризентаном 5 и 10 мг. Однако различия между группами были статистически недостоверными. В исследовании ARIES-1 достигалось 72%-снижение относительного риска развития клинического ухудшения в результате лечения амбризентаном. Достоверно большее число больных в группе плацебо не смогли завершить участие в 12-недельном исследовании вследствие прогрессирования заболевания. Результаты исследования ARIES-2 также указали на возможность повлиять на развитие клинического ухудшения при применении амбризентана в дозах 2,5 и 5 мг. Достоверное улучшение времени до развития клинического ухудшения наблюдалось в объединенной группе лечения амбризентаном 5 мг по сравнению с плацебо. Увеличение времени до развития клинического ухудшения было сопоставимым при применении различных дозовых режимов. В исследовании ARIES-2 наблюдалось снижение относительного риска развития клинического ухудшения на 70% (p <0,001).

В исследованиях ARIES-1/ARIES-2 исходно большинство больных имели ФК II и III. У больных, получавших амбризентан, наблюдалась стабилизация ФК по сравнению с плацебо. Причём этот эффект имел тенденцию быть дозозависимым.

К 12 неделе лечения наблюдалось достоверное улучшение показателей качества жизни по опроснику SF-36. Это шкала самооценки состояния с позиции 8 концепций оценки состояния здоровья, из которых 6 дают оценку физического здоровья, 5 – психического здоровья. Улучшение физической компоненты (p<0,05) отмечалось во всех группах лечения амбризентаном по сравнению в плацебо.

В исследовании ARIES-2 была показана достоверная динамика показателей качества жизни у больных в индивидуальных группах лечения, включая 2,5 мг. По ряду показателей, например, при оценке показателей физического здоровья, жизнеспособности, эмоциональности, общего здоровья, достигалась достоверная динамика в отличие от тенденций в исследовании ARIES-1 [25].

В объединенной группе лечения амбризентаном наблюдалось достоверное улучшение индекса одышки по Боргу по сравнению с плацебо по данным исследований ARIES-1/ ARIES-2. Индекс одышки существенно уменьшался в группе 10 мг (-1,29; p=0,002) (ARIES-1), в группах 2,5 мг (-0,60; p=0,046) и 5 мг (-0,74; p=0,031) (ARIES-2) и объединенной группе больных, получавших 5 мг (-0,85; p<0,001).

По данным обоих исследований наблюдалось достоверное снижение уровней BNP в плазме крови в группах лечения амбризентаном в отличие от плацебо. Концентрации BNP существенно снизились по сравнению с исходными уровнями на 30% в группах 2,5 мг и 5 мг, на 45% – в группе 10 мг. Напротив, в группах плацебо к 12 неделе наблюдения концентрации BNP несколько повысились: на 9% (ARIES-1) и 13% (ARIES-2).

В исследовании ARIES-1/ARIES-2 ни у одного пациента не наблюдалось повышения уровня трансаминаз, превысившего 3-кратную границу нормы, по сравнению с 2 пациентами и 1 больным, соответственно, в группах плацебо. Среди побочных явлений следует отметить периферические отеки (17% по сравнению с 11% в группе плацебо), заложенность носа (6% по сравнению с 2% в группе плацебо), сердцебиение (5% по сравнению с 2% в группе плацебо), приливы (4% по сравнению с 1% в группе плацебо), боли в животе (3% по сравнению с 1% в группе плацебо), назофарингиты (3% по сравнению с 1% в группе плацебо), синуситы (3% по сравнению с 0% в группе плацебо), запоры (4% по сравнению с 2% в группе плацебо). При анализе побочных эффектов по мере повышения дозы амбризентана отмечалась тенденция к возрастанию их частоты.

Таким образом, РКИ ARIES-1/ ARIES-2 показали, что 12-недельная терапия амбризентаном способствует улучшению переносимости физических нагрузок у больных с ЛАГ. Положительная динамика наблюдалась при оценке целого ряда вторичных конечных точек, однако, с точки зрения достоверности наблюдались вариабельные результаты. Терапия амбризентаном характеризовалась хорошей переносимостью и низкой частотой повышения печёночных трансаминаз.

### Длительная терапия амбризентаном у больных с ЛАГ

#### *A. ARIES-E*

В длительном исследовании ARIES-E оценивались результаты 2-летней терапии амбризентаном у больных, завершивших участие в РКИ ARIES-1 and ARIES-2 [20,26]. Первичной конечной точкой была оценка частоты и тяжести нежелательных явлений у больных с ЛАГ при длительном лечении амбризентаном. Вторичными конечными точками явилась оценка долгосрочной эффективности и выживаемости больных в результате проводимой терапии.

Всего было включено 383 больных, ранее получавших амбризентан в установленных дозовых режимах, а также пациенты из групп плацебо, которые рандомизировались для приёма амбризентана 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в соотношении 1:1:1. Лечение больных в первые 24 недели наблюдения осуществлялось в фиксированной дозе, затем допускалось титрование дозы при необходимости в рамках двойного слепого исследования. Допускалась сопутствующая терапия простаноидами и ИФДЭ-5. Эффективность лечения оценивалась на основании оценки динамики дистанции в T6MX, индекса одышки по Боргу, ФК, выживаемости, влияния терапии на время до развития клинического

ухудшения. Указанные показатели оценивались исходно, через 4, 12, 16, 24, 36, 48 недель и далее с 24-недельными интервалами.

В результате терапии амбризентаном у больных достигалось значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам с приростом дистанции в Т6МХ на 28 м при назначении 5 мг и 37 м – 10 мг через 12 месяцев от начала терапии. Ко 2 году лечения благоприятные эффекты терапии сохранялись (+23 м и +28 м при назначении амбризентана в дозах 5 и 10 мг, соответственно). Если к 1 году наблюдения у больных сохранялся прирост дистанции в Т6МХ во всех дозовых группах амбризентана, то ко 2 и 3 году лечения стабильный эффект сохранялся только у больных, получавших 5 и 10 мг амбризентана [30].

Достоверное улучшение степени одышки при оценки индекса по Боргу через 1 год от начала лечения наблюдалось в группе 5 мг (-0,59) и 10 мг (-0,51) Этот эффект оставался стабильным через 2 года от начала лечения амбризентаном 10 мг (-0,60). В группе больных, принимавших 5 мг, имелась тенденция к снижению индекса по Боргу на -0,33 балла. При назначении амбризентана в дозе 2,5 мг в течение 2 лет существенной динамики индекса по Боргу не наблюдалось (-0,08).

При анализе прогноза у больных с ЛАГ 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных с ЛАГ на фоне терапии амбризентаном составила 91%, 82% и 79%, соответственно [30]. Результаты лечения не различались при разделении больных на три группы в зависимости от дозы амбризентана. Кривые выживаемости были сходны при анализе прогноза у больных с различными формами ЛАГ: при ИЛГ (96% через 1 год и 89% через 2 года), при ЛАГ вследствие СЗСТ 91% через 1 год и 83% через 2 года

Клиническим ухудшением у больных в долгосрочном наблюдении считалась также потребность в присоединении терапии простаноидами. Наиболее частыми причинами клинического ухудшения были: госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ (n=76), смерть (n=42) и потребность в дополнительной терапии простаноидами (n=34). В общей группе больных с ЛАГ отсутствие клинического ухудшения через 1, 2 и 3 года от начала наблюдения, соответственно, наблюдалось у 83%, 71% и 64% пациентов.

При дополнительном анализе гемодинамических параметров указывалось на существенную положительную динамику параметров гемодинамики – ДЛАср., СВ, ЛСС, также фракции выброса правого желудочка. В ретроспективном анализе, проведенном в одном из центров, участвовавших в исследовании, у 12 больных сопоставлялись гемодинамические показатели в период участия в РКИ ARIES-1 и ARIES-E. Через 1 год от начала лечения амбризентаном снижались ДЛАср. (p=0,02) и ЛСС (p=0,01) и повышался СВ (p=0,03). Фракция выброса правого желудочка улучшилась с 29% исходно до 46% через 2 года лечения (p=0,02).

Длительная терапия амбризентаном характеризовалась отличным профилем переносимости. Среди побочных явлений малой выраженности наиболее часто отмечались периферические отеки, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, головокружение.

Наиболее частыми причинами прекращения лечения были декомпенсация правого желудочка (3,9%), прогрессирование ЛАГ (3,7%), острая дыхательная недостаточность (1,0%). Прогрессирование ЛАГ наиболее часто отмечалось при назначении амбризентана в дозе 2,5 мг (7,3%) по сравнению с группами лечения 5 мг (2,1%) и 10 мг (3,1%).

Серьезные нежелательные явления, возможно связанные с приёмом амбризентана и потребовавшие его отмены, возникли у 4 больных (кровохарканье, гематурия, инфекции, боли в спине, головокружение).

При регулярном мониторинге печёночных трансаминаз в течение 2 лет терапии у больных не наблюдалось тревожных наблюдений. Риск более чем 3-кратного повышения трансаминаз на фоне терапии амбризентаном составил 1,8% при 1-годичном и 3,9% при 2-летнем лечении. Из 12 пациентов с 3-5-кратным повышением трансаминаз только 2 больных прекратили лечение амбризентаном.

Частота побочных эффектов имела тенденцию к повышению по мере повышения дозы амбризентана (от 2,5 до 10 мг).

Лечение амбризентаном приводило к некоторому снижению уровня гемоглобина к 4 неделе (на 0,9 г/л) и 108 неделе (на 1,2 г/л). Амбризентан при совместном назначении с варфарином не оказывал влияния на величину МНО.

Длительное наблюдение за пациентами, принимавшими амбризентан, в 2 ключевых исследованиях и открытом длительном исследовании (ARIES-E, n=383) показал, что 95% больных в результате терапии оставались в живых к 12 мес. [26]. 94% продолжали к 1 году наблюдения принимать только амбризентан со стабилизацией достигнутого эффекта (Т6МХ, степень одышки, ФК).

***B. ARIES-3***

Исследование ARIES-3 – длительное, открытое, многоцентровое исследование по оценке эффективности и переносимости амбризентана у больных с ЛАГ, а также ЛГ групп 3, 4 и 5 [27]. 224 пациента, включенные в исследование, получали амбризентан в дозе 5 мг в течение 24 недель. В отличие от РКИ ARIES-1 и ARIES-2 больные участвовали в исследовании при сопутствующей ЛАГ-специфической терапии эпопростенолом, трепростинилом, илопростом или силденафилом. Кроме того, в исследование включались больные с отменой бозентана или ситаксентана вследствие более чем трехкратного повышения уровня транснаминаз, если к моменту скрининга они снизились до значений менее чем трехкратного повышения по сравнению с нормой.

Первичной конечной точкой была динамика дистанции в Т6МХ по сравнению с исходной. Вторичные конечные точки включали: изменение плазменного уровня BNP, ФК, степени одышки по Боргу. Больные с ФК II и III составили 29% и 65%, соответственно. 53% пациентов получали постоянную ЛАГ-специфическую терапию простаноидами или ИФДЭ-5.

К 24 неделе лечения амбризентаном наблюдался прирост дистанции в Т6МХ на 21 м (p<0,001). При назначении амбризентана в составе комбинированной терапии отмечалось более выраженное улучшение переносимости физических нагрузок. Если монотерапия амбризентаном обеспечивала прирост дистанции в Т6МХ на 32 м, то при совместном лечении силденафилом или простаноидами на 25 м и 46 м, соответственно. К 24 неделе лечения концентрации BNP снижались на 26%, индекс одышки по Боргу – на 0,5; улучшался ФК (p<0,001).

Как в исследованиях ARIES-1, ARIES-2, ARIES-E в ARIES-3, наиболее частыми побочным эффектами были периферические отеки, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа. Эти явления были выраже-

ны незначительно и не потребовали прекращения лечения. Среди серьезных нежелательных событий отмечались декомпенсация правого желудочка, пневмония, ухудшение ЛАГ. В связи с отсутствием в исследовании группы плацебо сложно трактовать их прогрессирование заболевания или следствие применения препарата.

У 4 больных при оценке динамики печёночных трансаминаз наблюдалось 3-5-кратное превышение нормальных значений. Однако при последующей временной отмене амбризентана и нормализации печёночных тестов удавалось возобновить лечение. У 2 больных отмечалось повышение трансаминаз более чем в 8 раз, что привело к отмене лечения, у 1 больного был выявлен аутоиммунный гепатит, у 2-го отмечался приём гепатотоксичного препарата. Среднее снижение гемоглобина к 24 неделе лечения составило 0,92 ± 1,3 г/л, что не было следствием кровотечений.

### Сравнительный анализ эффективности амбризентана и других АРЭ в зависимости от селективности

На протяжении последних 10-15 лет основной целью клинических исследований было изучение влияния различных классов ЛАГ-специфической терапии на переносимость физических нагрузок [1,2,4]. В качестве первичной конечной точки рассматривалась динамика дистанции в Т6МХ, хотя в настоящее время в фокусе внимания находится, прежде всего, влияние терапии на клинические исходы и темпы прогрессирования ЛАГ [2].

РКИ с АРЭ включали различные популяции больных с ЛАГ, поэтому осуществить сравнительный анализ с точки зрения селективности действия на ЭТ-рецепторы и преимущественного выбора препарата представляется крайне сложной задачей.

***a) Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы***

Сравнительный анализ результатов лечения у больных с ЛАГ: прирост дистанции в Т6МХ к 12 неделе применения бозентана и амбризентана можно провести по данным РКИ BREATHE-1 и ARIES-1 [2,24]. В исследовании ARIES-1 к 12 неделе наблюдалось дозозависимое улучшение дистанции в Т6МХ при лечении амбризентаном 5 мг (+30,6 м, p = 0,008) и 10 мг (+51,4 м, p =0,001). В исследовании ARIES-2 дистанция в Т6МХ увеличилась на 22 м при назначении амбризентана в дозе 2,5 мг (p=0,022) и на 59 м – в дозе 5 мг (p<0,001). В BREATHE-1 к 16 неделе в объединенной группе пациентов, принимавших бозентан, разница дистанции в Т6МХ составила 44 м (p<0,001). Однако следует подчеркнуть, что в исследование BREATHE-1 включались исключительно больные с ФК III и IV, в то время как в исследование ARIES-1 35% больных исходно имели ФК I и II.

***b) Время до развития клинического ухудшения***

Способность терапии АРЭ замедлять темпы прогрессирования ЛАГ показана для всех без исключения препаратов этого класса [1,2]. В исследовании BREATHE-1 назначение бозентана приводило к улучшению ФК, уменьшению индекса одышки по Боргу и достоверному увеличению времени до клинического ухудшения (p=0,002) по сравнению с плацебо. В РКИ ARIES-1/ARIES-2 амбризентан по сравнению с плацебо доказал достоверное снижение риска развития клинического ухудшения [20,21,25].

***c) Гемодинамические параметры***

Поскольку активация рецепторов ЭТ типа А и В приводит к разнонаправленным изменениям сосудистого тонуса, изучение влияния АРЭ с различной селективностью представляет большой практический интерес. Бозентан вызывал снижение ЛСС в среднем на 220 дин/сек/см5 за период лечения 12 недель по сравнению с исходным. При назначении амбризентана наблюдалось сравнимое снижение ЛСС на 226±202 дин/сек/см5. Динамика ДПП оказалась лишь несколько более выраженной при применении неселективного АРЭ [14]. Таким образом, теоретические предположения о приоритете селективных АРЭ с точки зрения вазодилатирующего действия не подтвердились.

***d) Выживаемость больных с ЛАГ***

При сравнении данных о влиянии бозентана и амбризентана на выживаемость больных с ЛАГ следует отметить, что РКИ по этическим соображениям не позволяли осуществить длительные плацебоконтролируемые исследования, поэтому обычно кривые выживаемости сопоставляются с результатами наблюдения за больными в 80-90 годы про-

**Таблица 2. Фармакологические и фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов эндотелина**

| Параметры | Бозентан | Амбризентан |
|---|---|---|
| Структура | Циклический сульфонамид | Дифенилпропионовая кислота |
| Селективность ЭТА:ЭТВ | 30:1 | 4000:1 |
| Концентрация ЭТ плазмы | ↑ | ↑ |
| Доза | 125-250 | 5-10 |
| Потребность в титровании дозы | да | да |
| Время максимальной концентрации в плазме, час | 3-5 | 1,7-3,3 |
| Период полувыведения, час | 5,4 | 15 |
| Устойчивость концентрации, дней | 3-5 | 3-4 |
| Метаболизм | печень | печень |
| Участие цитохрома Р450 | CYP2C9 ↑, 3A4 ↑ | CYP 3A4 ↑, 2C19 ↑ |
| Значимые лекарственные взаимодействия | Силденафил, глибенкламид, варфарин и циклоспорин А | циклоспорин А |

**Таблица 3. Частота (%) побочных эффектов АРЭ***

| Побочные эффекты | Бозентан | Амбризентан |
|---|---|---|
| Головная боль | 15-22 | 15 |
| Гиперемия лица | 6 | 6–7 |
| Сердцебиение | 5 | 3 |
| Заложенность носа | 2-3 | 4 |
| Периферические отеки | 4–9 | 18-28 |
| Повышение трансаминаз | 8-10 | 0,8-3 |
| Снижение гемоглобина | 3-6 | 7 |

** Частота (%) побочных эффектов АРЭ по данным рандомизированных клинических исследований*

шлого века, когда лечение включало исключительно базовую, стандартную терапию [1,20,22]. В двух плацебоконтролируемых исследованиях с бозентаном при периоде наблюдения в среднем 2,1±0,5 года, выживаемость составляла 96 и 89%, соответственно, к 12 и 24 месяцам лечения по сравнению с историческими данными 69 и 57%, соответственно. К 12 и 24 месяцам наблюдения 85 и 70% больных продолжали получать бозентан в виде монотерапии. В ретроспективном анализе 103 больных с ИЛГ, получавших в качестве стартовой терапии бозентан, выживаемость к 1-, 2- и 3-годам наблюдения составила 92, 89 и 79%, соответственно, по сравнению с предполагаемой 71, 61и 51% [25,27].

Интегрированный анализ данных изучения эффективности амбризентана у 383 больных с ЛАГ в исследованиях ARIES-I, ARIES-2 и ARIES-E позволил установить, что 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных с ЛАГ составила 91, 82 и 79%, соответственно [30]. При длительном открытом наблюдении в течение в среднем 1,7 лет среди 64 больных с ЛАГ на фоне терапии амбризентаном выживаемость в подгруппе ИЛГ составила 89% (67% из них в виде монотерапии) по сравнению с рассчитанной на основании формулы D'Alonzo – 66% [22,27].

Примечательно, что прямое сравнительное исследование двух АРЭ было проведено с бозентаном и препаратом селективного действия ситакзентаном, который впоследствии в 2010 г. был запрещен для лечения больных с ЛАГ. В исследовании STRIDE-2 245 больных в возрасте 12-78 лет с ИЛГ, ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани, резидуальной ЛГ после хирургической коррекции дефекта медпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытого артериального протока (ФК II-IV), получавшие терапию вазодилататорами, диуретиками, сердечными гликозидами, кислородом были рандомизированы для приёма в течение 18 недель плацебо, ситакзентана 50 мг, 100 мг или открытого приёма бозентана 62,5 мг х 2 раза в сутки с увеличением дозы через 4 недели лечения до 125 мг х 2 раза в сутки [14]. Если в группе плацебо дистанция в Т6МХ уменьшилась на 6,5 м, при терапии ситакзентаном 50 мг – несколько увеличилась на 18 м, то в группе, получавшей ситакзентан 100 мг (p=0,03) или бозентан (p=0,05) отмечалась положительная динамика с увеличением дистанции в Т6МХ на 25 м и 2 3м, соответственно. Достоверная положительная динамика ФК имела место только в группе ситакзентана 100 мг. Время до развития клинического ухудшения в группах лечения бозентаном и ситакзентаном не отличалось.

В дальнейшем больные продолжали лечение ситакзентаном 100 мг или бозентаном в рамках длительного исследования STRIDE-2X. К 1 году наблюдения были получены результаты в пользу ситакзентана по сравнению с бозентаном с точки зрения частоты прекращения лечения (25% по сравнению с 45%, p<0,003) и частоты повышения уровня трансаминаз в три и более раза по сравнению с нормальными значениями (4% по сравнению с 14%, p<0,01). Лечение АРЭ приводило к сопоставимой динамике ФК, Т6МХ, выживаемости больных [24]. Повышение уровня трансаминаз более чем в три раза по сравнению с нормой наблюдалось у 6% больных в группе плацебо, у 5% больных, принимавших ситакзентан 50 мг, у 3% – ситакзентан 100мг, у 11% – бозентан. Изменения печёночных ферментов были обратимыми после отмены лечения.

### Амбризентан: фармакокинетика

Амбризентан – АРЭ для приёма внутрь. Формы для парентерального введения в клинической практике не применяются. Фармакокинетика препарата у взрослых не зависит от пола, веса, расы или возраста.

Сравнительная характеристика фармакокинетических характеристик амбризентан по сравнению с бозентаном представлена в таблице 2.

Фармакокинетика амбризентана у здоровых добровольцев характеризуется линейной зависимостью от дозы. После приёма внутрь Cmax достигается приблизительно через 2ч. AUC в плазме метаболита 4-гидроксиметил-амбризентана составляет приблизительно 4% от AUC исходного вещества. Прием пищи не влияет на биодоступность. Связывание с белками плазмы высокое – 99%. Css в среднем составляет 15% от Cmax. Фактор кумуляции составляет около 1,2 после длительного применения. В исследованиях in vitro показано, что амбризентан является субстратом Р-гликопротеина. Т1/2 составляет 15 ч. Эффективный Т1/2 амбризентана составляет около 9 ч. Среднее значение клиренса при приеме внутрь составляет 38 мл/мин и 19 мл/мин у здоровых добровольцев и у пациентов с ЛАГ, соответственно. Выводится преимущественно внепочечным путем, однако, роль метаболизма и билиарной элиминации изучена недостаточно.

**Показания и дозирование амбризентана**

АРЭ назначаются с целью улучшения физических возможностей и симптомов у больных с ЛАГ. В нашей стране амбризентан однократно в сутки показан для лечения ЛАГ с целью улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов. В клинических исследованиях его эффективность установлена преимущественно у пациентов с симптомами, соответствующими ФК II-III при ИЛГ или наследуемой ЛАГ (64%) или ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани (32%) [1,2,28].

Дозу амбризентана 5 мг 1 раз/сутки при хорошей переносимости возможно увеличить до 10 мг 1 раз/сутки. Применение препарата в дозе более 10 мг у больных с ЛАГ не изучено. Отсутствуют данные о применении амбризентана у пациентов в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата у данной возрастной категории пациентов не рекомендовано. Коррекции дозы бозентана и амбризентана у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекция дозы АРЭ. У пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы препаратов.

У больных с легкими нарушениями функции печени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы АРЭ. Применение АРЭ у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не рекомендовано (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью).

**Противопоказания к назначению амбризентана**

В связи с доказанным тератогенным эффектом АРЭ (аномалии скелета и крупных сосудов) они противопоказаны при беременности и при отсутствии надежной контрацепции у женщин репродуктивного возраста. Рекомендовано регулярное ежемесячное проведение тестов на беременность при применении АРЭ у женщин детородного возраста. В связи с вовлечением в метаболизм бозентана и эстроген/прогестогенов CYP450 бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов. Для достижения надежного эффекта целесообразно сочетание двух методов контрацепции. В случае амбризентана эффективность оральных контрацептивов при совместном применении не снижается.

*Противопоказаниями к назначению амбризентана являются:* повышенная чувствительность к амбризентану, беременность (наступившая или планируемая), лактация, возраст до 18 лет, отсутствие надежной контрацепции у женщин в репродуктивном периоде, тяжелая степень печёночной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью).

**Побочные эффекты АРЭ**

Побочные явления АРЭ, включая периферические отеки, головную боль, сердцебиение, обусловлены вазодилатирующим эффектом. Повышение уровня трансаминаз и/или билирубина наиболее часто отмечается при назначении производных сульфонамидов.

Для класса АРЭ характерны следующие побочные эффекты (таблица 3):

- эффекты, связанные с периферической вазодилатацией: головная боль, гиперемия лица, сердцебиение, заложенность носа, отеки голеней;
- желудочно-кишечные расстройства: тошнота, боли в животе, запоры;
- повышение печёночных трансаминаз;
- снижение гемоглобина

Отличительной особенностью амбризентана от других АРЭ является крайне низкий риск гепатотоксичности. Вероятность повышения трансаминаз составила 0,0% для больных, принимавших амбризентан, по сравнению с 2,3% в группе плацебо. При анализе случаев повышения печёночных ферментов на фоне лечения амбризентаном выяснилось, что у всех больных имелись повреждения печени вследствие ХСН или гепатитов. В отличие от амбризентана до начала терапии бозентаном и ежемесячно в течение всего времени лечения должны обязательно определяться уровни печёночных ферментов. Дополнительный контроль необходим через две недели после увеличения дозы препарата. Вероятный механизм повышения аминотрансфераз состоит в том, что АРЭ способны конкурировать с солями желчных кислот за общий транспортёр, называемый желчевыводящим насосом. Увеличение концентрации солей желчных кислот в клетках печени может сопровождаться их обратимым повреждением.

В марте 2011 г. Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) подтверждено, что при назначении амбризентана риск повышения трансаминаз крайне низкий, что позволило удалить из инструкции предостережение о необходимости регулярно контролировать печёночные тесты [29]. Вместе с тем, подчеркивается, что в определенных клинических ситуациях может потребоваться контроль печёночных тестов на фоне терапии амбризентаном. Препарат не рекомендуется больным с умеренным и тяжелым поражением печени, поскольку такие больные не включались в РКИ

По-прежнему, учитывая тератогенный эффект АРЭ, требуется ежемесячный контроль тестов на беременность у женщин в репродуктивном периоде.

**Побочными эффектами амбризентана являются:**

- со стороны дыхательной системы: заложенность носа (отек слизистой носа), синусит;
- общие реакции: периферические отеки, приливы;
- со стороны пищеварительной системы: сообщение о повышении активности АЛТ и АСТ, однако, в большинстве случаев у пациентов выявлялись другие причины нарушения функции печени (сердечная недостаточность, гепатит, гепатомегалия, алкоголизм, приём гепататоксических препаратов).

При постмаркетинговых исследованиях не удалось выявить установленной связи между приёмом амбризентана и возникновением таких побочных эффектов, как анемия, задержка жидкости, повышенная чувствительность (ангионевротический отек, сыпь), тошнота, рвота.

**Клинически значимые лекарственные взаимодействия АРЭ**

Бозентан и амбризентан обладают разными фармакологическими и фармакокинетическими особенностями, что отражается в клинически значимых различиях, касающихся метаболизма самого препарата и лекарственных

взаимодействий, в том числе при их назначении в составе комбинированной терапии больным с ЛАГ [28]. Например, как показали фармакокинетические исследования, при взаимодействии бозентана и силденафила концентрация последнего в плазме крови уменьшается почти на 50%, концентрация же бозентана, напротив, увеличивается на 50% [2]. Можно предположить, что совместное применение препаратов приведёт к снижению концентрации силденафила до субтерапевтических и вызовет гепатотоксический эффект бозентана. Однако в результате клинических наблюдений, в том числе в рамках рандомизированных исследований, наблюдалась хорошая переносимость и клиническая эффективность комбинации бозентан-силденафил. Для амбризентана подобные лекарственные взаимодействия и силденафилом не характерны.

Бозентан частично индуцирует систему цитохрома P450, увеличивая метаболизм варфарина, что требует увеличения его дозы. Напротив, ситаксентан ингибирует изоэнзим CYP2C9. У здоровых добровольцев ситаксентан увеличивал период полувыведения варфарина в 2,4 раза, что требовало уменьшения дозы варфарина почти на 80%. Амбризентан с варфарином лекарственных взаимодействий не имеет [28].

Амбризентан подвергается метаболизму преимущественно в процессе глюкуронизации и, в меньшей степени, за счет окислительного метаболизма, в основном посредством изофермента CYP3A и, в меньшей степени, изофермента CYP2C19. При совместном применении с циклоспорином А доза амбризентана должна быть снижена до 5 мг 1 раз/сутки. Коррекция дозы циклоспорина А не требуется.

В отличие от бозентана при совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A (кетоконазол) коррекция дозы амбризентана не требуется.

Маловероятно влияние амбризентана на экспозицию эстроген- или прогестеронсодержащих контрацептивов.

В заключение следует отметить, что блокада эффектов ЭТ-1 с помощью АРЭ неселективного и селективного действия обеспечивает высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость у больных с симптомами ЛАГ. Исходя из экспериментальных данных, существовала гипотеза о возможных преимуществах селективных АРЭ, которая не нашла подтверждения в клинических исследованиях. В настоящее время не вызывает сомнений, что главные различия препаратов из класса АРЭ связаны не столько с их селективностью в отношении рецепторов ЭТ-1, сколько их фармакологическими характеристиками, особенностями метаболизма, лекарственных взаимодействий, кратности приёма, частоты побочных эффектов.

Амбризентан существенно улучшает толерантность к физическим нагрузкам, снижает риск ухудшения ЛАГ с усугублением ФК, развитием клинического ухудшения, способствует значительному улучшению выживаемости пациентов. Лечение амбризентаном характеризуется отличным профилем переносимости. Побочные явления (периферические отеки, головная боль, синуситы, приливы, заложенность носа) возникают редко и имеют малую выраженность. В отличие от бозентана амбризентан обладает целым рядом важных преимуществ, уникальным спектром фармакологических и фармакокинетических характеристик, что отражается в клинически значимых различиях, касающихся метаболизма самого препарата и лекарственных взаимодействий, в том числе при их назначении в составе комбинированной терапии больным с ЛАГ. Во-первых, это однократный приём в сутки, что обеспечивает удобство приёма и повышает приверженность пациентов к лечению. Во-вторых, отличный профиль переносимости с возможностью инициации терапии у больных с начальным нарушением функции печени, а также отсутствие потребности в ежемесячном мониторинге печёночных тестов. Наконец, если при назначении бозентана важно учитывать взаимодействия с целым рядом лекарственных препаратов, включая применяемые для лечения ЛАГ, то амбризентан имеет противопоказания только при совместном применении с циклоспорином А.

Появление в нашей стране амбризентана для лечения больных с ЛАГ ФК II-III позволит индивидуализировать выбор АРЭ в зависимости от клинической ситуации для улучшения возможностей лечения этой категории больных.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Российские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии, 2007.*
2. *Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation.// Eur. Heart J 2009; 30 (20): 493-537.*
3. *Simonneau G., Robbins I., Beghetti M., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension.// J Am Coll Cardiol 2009;54: S43-54.*
4. *Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 31: 407-415.*
5. *Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. NEngl J Med 2000;343:1342.*
6. *Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 31(4): 881-901.*
7. *Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896-903.*
8. *Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411–415.*
9. *Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 2004; 61: 227-237.*
10. *Ito H, Hirata Y, Hiroe M, et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. Circ Res 1991; 69:209–215.*
11. *Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? Ann Intern Med 1991;114:464-469.*
12. *Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J. Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. J Vasc Res 2007;44:375–381.*
13. *Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone.Annu Rev Pharmacol Toxicol*

*1995;35:235–255.*

14. *Opitz CF., Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehn234.*
15. *Clozel M, Gray GA. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? J Cardiovasc Pharmacol 1995;26(Suppl. 3):S262–S264.*
16. *Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. Am Heart J 1998;135:614–620.*
17. *Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328:1732-1739.*
18. *Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:398–405.*
19. *Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. Arthritis Rheum 1991;34: 978–983.*
20. *Cheng JW. Ambrisentan for the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Clinical Therapeutics 2008; Vol. 30 (5):825-832.*
21. *Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. Am J Crit Care Med 2004; 169: A210.*
22. *D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–349.*
23. *McGoon M, Frost A, Oudiz R, et al. Ambrisentan rescue therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxentan due to liver function abnormalities. Chest 2006;254S.*
24. *Oudiz R, Torres F, Frost A, et al. ARIES-1: a placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2006;130:121S.*
25. *Olschewski H, Galie N, Ghofrani H et al. Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: Results of the ARIES-2 study. Proc Am Thorac Soc 2006;3:A728.*
26. *Oudiz R, Badesch D, Rubin L. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. Chest 2007;132:474a.*
27. *Elshaboury SM, Anderson JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: improving outcomes. Patient Preference and Adherence 2013;7:401-409.*
28. *Рациональная фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний под ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2014. Глава "Антагонисты рецепторов эндотелина".стр.281-290.*
29. *FDA Drug Safety Communication: Liver injury warning to be removed from Letairis (ambrisentan) tablets.http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245852.htm.*

**Ахмедова Д.М., Ходжакулиев Б.Г.**

# ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМНОЙ ФРАКЦИИ КОЛЛАГЕНА В РАЗВИТИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

*Государственный медицинский университет Туркменистана,*
*Кафедра факультетской терапии, кафедра госпитальной терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии,*
*г. Ашхабад, Туркменистан*

**Ahmedova D.M., Hojakuliyev B.G.**

# VALUE OF VOLUME FRACTION OF COLLAGEN IN DEVELOPMENT OF MYOCARDIUM REMODELING AT THE PATIENTS WITH INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY

*Turkmen State Medical University,*
*Department of Faculty Therapy, Department of Hospital Therapy with courses of Clinical Pharmacology and Endocrinology,*
*Ashgabat, Turkmenistan*

**РЕЗЮМЕ**

**Цель работы:** изучение возможной роли интерстициального фиброза в ремоделировании миокарда.

**Материал и методы.** С целью оценки фиброза в зависимости от степени дилатации левого желудка было проведено обследование 42 больным воспалительной кардиомиопатией (средний возраст 35,01±1,0). Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 23 больных с КДР < 5,8 см и вторую – 19 больных с КДР > 5,8 см Всем больным проводилось исследование ЭКГ и ЭхоКГ.

**Результаты.** У больных 1 группы ОФК составила – 9,1±2,2%, в то время как во 2 группе – 13,3±2,4%.

При сопоставлении двух групп больных выявлено более значительное увеличение объёмной фракции коллагена у больных с выраженной дилатацией полости левого желудочка и преобладанием ее у больных с тяжелой сердечной недостаточностью (СН). Средний показатель распределения объёмной фракции коллагена у больных воспалительной кардиомиопатией при этом составил 11,1±3,1% с колебаниями от 6 до 16%. Следует отметить, что по мере нарастания признаков сердечной недостаточности ОФК увеличивается. Так, у больных с I-II ФК СН ОФК составила 9,8±3,0% (ДИ 7,9-11,6), а при III- IV ФК СН этот показатель увеличился уже до 12,7±2,5% (ДИ 11,0-14,4).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что фиброз миокарда у больных с выраженной сердечной недостаточностью с дилатацией полости ЛЖ значительно больше, чем у больных с умеренной СН.

**Заключение.** Выявлена корреляция между ИММЛЖ и ЗСЛЖ, которая указывает на зависимость структурных изме-

**SUMMERY**

**Objective.** Studying of a possible role of interstitial fibrosis in remodeling of myocardium.

**Material and methods.** For the purpose of estimation of fibrosis, depending on degree of dilatation of the left ventricle there has been carried out examination of 42 patients with inflammatory cardiomyopathy, (middle age 35,01±1,0). Patients have been divided into 2 groups. The first group was made of 23 patients with EDS <5,8 cm, and the second – 19 patients with EDS >5,8 cm. To all patients has been carried out ECG and EchoCG research.

**Results.** At the patients of the 1st group CFV has made – 9,1±2,2%, while in the 2nd group – 13,3±2,4%.

By comparison of two groups of the patients substantial growth of collagen fraction volume at the patients with expressed dilatation of cavities of the left ventricles and its prevalence at the patients with heavy CI is revealed more. At the patients with inflammatory cardiomyopathy thus the average index of distribution of collagen faction volume has made 11,1±3,1 % with fluctuations from 6 to 16 %. It is necessary to notice that in process of increase of signs of cardiac insufficiency CFV increases. So, at the patients with I-II CI FC CFV has made 9,8±3,0 % (CI 7,9-11,6), and at III - IV CI FC this indicator has increased already to 12,7±2,5 % (CI 11,0-14,4).

The data obtained by us testifies that myocardium fibrosis at the patients with expressed cardiac insufficiency with dilatation of LV cavities much more, than at the patients with moderated CH.

**Conclusion.** Thus, correlation between IMMLV and LVBW,

нений от степени фиброза, а также факторы, способствующие развитию фиброза у больных воспалительной кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** *воспалительная кардиомиопатия, ремоделирование миокарда, объемной фракции коллагена, сердечная недостаточность.*

which specifies dependence of structural changes on degree of fibrosis, and also the factors, promoting development of fibrosis at the patients with inflammatory cardiomyopathy is revealed.

**Keywords:** inflammatory cardiomyopathy, myocardium remodeling, collagen fraction volume, cardiac insufficiency.

## Контактная информация:

| | |
|---|---|
| **Ахмедова Джахан Мередовна** | Государственный медицинский университет Туркменистана, ассистент кафедры факультетской терапии, **Тел.: +99365-80-63-30** |
| **Ходжакулиев Байрам Гельдыевич** | Государственный медицинский университет Туркменистана, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии, **Тел.: +99365-70-69-03** |
| **Автор, ответственный за контакт с редакцией: Ахмедова Джахан Мередовна** | 744000, Туркменистан, г. Ашхабад, переулок Жуковского, дом 6. E-mail: djahanahmedova@mail.ru Контактные телефоны: **дом. +99312-92-13-54, сот. +99365-80-63-30** |

В настоящее время установлено, что изменения в структуре и геометрии сердца предшествуют клиническому проявлению сердечной и функциональной недостаточности, которые усугубляют систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда [1,5]. Морфологическим субстратом ремоделирования миокарда являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца[2,7]. Это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера [4,6], формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. Ведущая роль в коллагенообразовании принадлежит фибробластам[3], при этом главным фактором коллагеноза является высокомолекулярный гликопротеид, синтезируемый фибробластами – фибронектин [8]. Фибронектин цементирует основное вещество соединительной ткани, участвует в образовании межклеточных контактов между стромальными элементами. Одним из показателей коллагенообразования является объемная фракция коллагена (ОФК), рассчитывающаяся по данным ЭКГ и ЭхоКГ.

Целью работы явилось изучение роли интерстициального фиброза в ремоделировании миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 42 больных воспалительной кардиомиопатией (средний возраст 35,01±1,0). Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 23 больных с КДР < 5,8 см, и вторую – 19 больных с КДР > 5,8 см. Диагноз болезни устанавливали согласно рекомендациям экспертов ВОЗ. Всем больным проводилось исследование ЭКГ и ультразвуковой допплер-эхокардиографии, выполнено ультразвуковое исследование сердца на цветном диагностическом сканере «Aloka SSd-2000» в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку.

**Рис. 1. Средние значения ОФК у больных воспалительной кардиомиопатией**

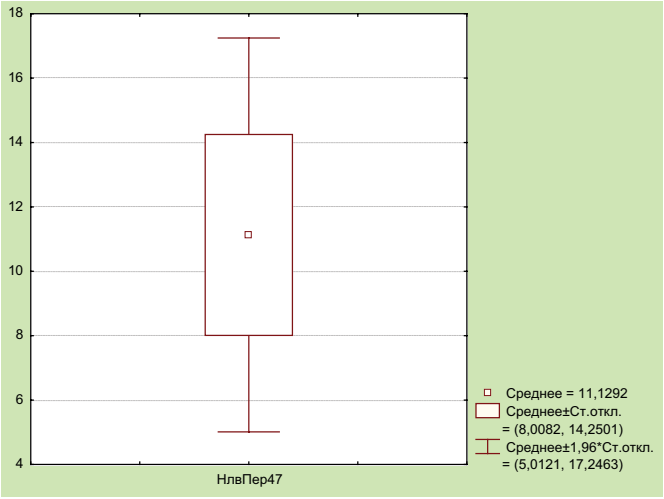



**Рис. 2. ОФК в зависимости от функционального класса СН**

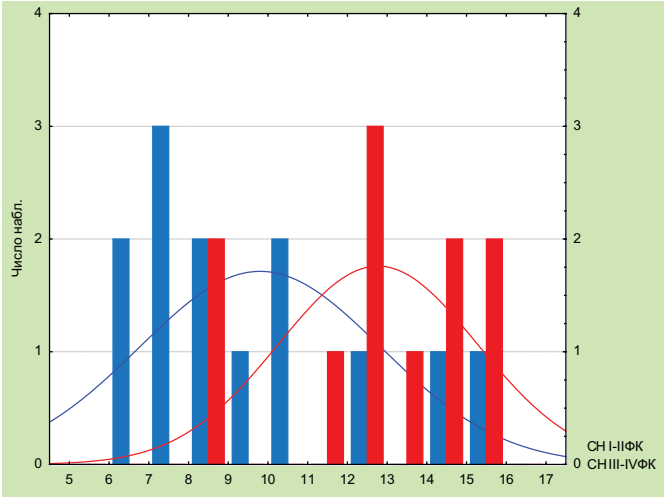


**Таблица 1. Электрокардиографическая характеристика больных**

| с воспалительной кардиомиопатией | |
|---|---|
| ритм синусовый | 64 (82,1%) |
| мерцательная аритмия | 14 (17,9%) |
| увеличение ЛП | 39 (50%) |
| увеличение ПП | 12 (15,4%) |
| гипертрофия ЛЖ | 63 (80,8%) |
| PR интервал > 21 ms | 12 (18,8%) |
| блокада передней ветви | 9 (11,5%) |
| блокада задней ветви | 3 (3,8%) |
| блокада ЛНПГ | 21 (26,9%) |
| блокада ПНПГ | 11 (14,1%) |
| Неспецифическое увеличение внутрижелудочковой проводимости | 10 (12,8%) |
| Продолжительность: | |
| QRS ms | 10±2 (6-15) |
| PR ms | 17±1 (10-24) |
| QT ms | 35±1 (27-41) |
| QTk ms | 43±6 (32-58) |
| Вольтаж QRS mm: | |
| В 12 отведениях | 163,2±46,0 (от 75 до 271) |
| V1-V6 | 112,3±32,1 (от 46 до174) |
| В стандартных отведениях | 27,3±8,9 (от 12 до 58) |

Для количественного определения объёмной фракции интерстициального коллагена миокарда использованы ЭхоКГ и ЭКГ по методу J.Shirani и соавт. Объёмную фракцию коллагена (ОФК) вычисляем по формуле:

$$1- \frac{[1{,}3\ \text{В/мм} \bullet \text{рост (м)}\ ]}{\text{масса ЛЖ (г)}} \bullet 100\ \%$$

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, X2; проводился корреляционный и многофакторный регрессионный анализ, включая пошаговую регрессию. Использовали компьютерную программу Statistica V. 6,0 (Stat Soft Inc.). Показатели представлены как Mean- средняя величина (M)±Standart deviation – стандартное отклонение (SD), различие считали достоверным при p<0,05.

В таблице 1 представлена ЭКГ характеристика больных, которые были включены в исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение объемной фракции коллагена у больных воспалительной кардиомиопатией представлено на рис. 1, при этом средний показатель составил 11,1±3,1% с колебаниями от 6 до 16%. Следует отметить, что по мере нарастания признаков сердечной недостаточности ОФК увеличивается. Так, у больных с I-II ФК СН ОФК составила 9,8±3,0% (ДИ 7,9-11,6), а при III-IV ФК СН этот показатель увеличился уже до 12,7±2,5% (ДИ 11,0-14,4). Таким образом, по мере прогрессирования сердечной недостаточности увеличивается ОФК, которое способствует развитию ремоделирования миокарда.

У больных с выраженной СН ОФК превышала на 22,8% по сравнению с аналогичным показателем у больных с умеренными признаками СН (рис. 2), и эти различия были статистически значимы (p < 0,05).

С целью оценки фиброза в зависимости от степени дилатации левого желудка 42 больных воспалительной кардиомиопатией были разделены на 2 группы. Первую группу составили 23 больных с КДР < 5,8 см и вторую – 19 больных с КДР > 5,8 см Полученные результаты представлены на рис 3. У больных 1 группы ОФК составила – 9,1±2,2% в то время как во 2 группе – 13,3±2,4%.

В таблице 2 представлены сравнительные гемодинамические показатели при разном функциональном классе хронической сердечной недостаточности в зависимости от ОФК. По данным, представленным в таблице 2, выявляется прогрес-

**Рис. 3. ОФК в зависимости от КДР**

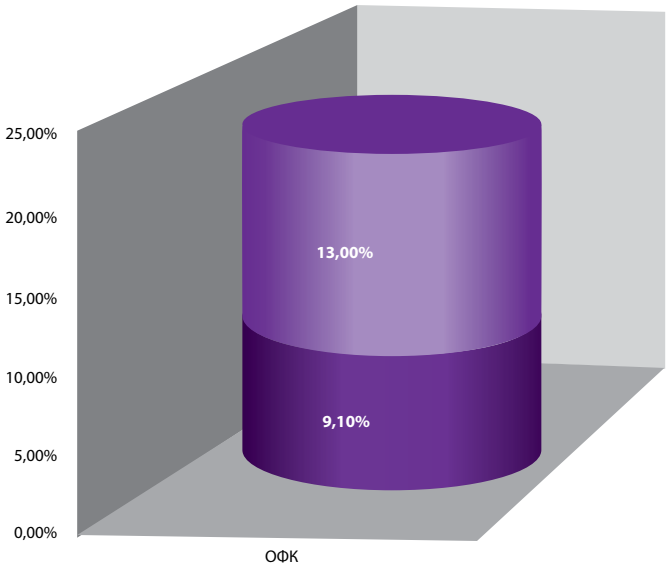


**Таблица 2. Эхокардиографические показатели и объемная фракция коллагена**

| Показатели | I-II ФК СН (ДИ) | III-IV ФК СН (ДИ) |
|---|---|---|
| КСР мм | 33±5 (31-34) | 35±5 (33-37) |
| ТЗСЛЖ мм | 9,4±1,7 (8,8-10) | 11,1±1,8 (10,3-11,9)* |
| МЖП мм | 9,8±1,4 (9,3-10,3) | 11,2±1,9 (10,3-12) |
| V max E | 64,1±10,9(59,9-68,3) | 60,1±21,9 (50,1-70,1) |
| V max A | 52,4±15,8 (46,2-58,5) | 56,7±12,0 (51,2-62,2) |
| E/A | 1,35±0,5 (1,15-1,55) | 1,13±0,5 (0,88-1,36)* |
| IVRT сек | 92,2±19,7 (84,8-99,5) | 93,2±25,2 (82,6-103,8) |
| ИММЛЖ г/м$^2$ | 98,8±35,3 (86,1-111,5) | 139,5±44,2 (120,3-158,6)* |
| ОФК% | 9,8±3,0 (ДИ 7,9-11,6) | 12,7±2,5 (ДИ 11,0-14,4)* |

сирующее увеличение ИММЛЖ соответственно увеличению функционального класса СН.

Многофакторный регрессивный анализ, проведенный между ОФК и некоторыми переменными, такими как, ИММЛЖ, КДР, толщина ЗСЛЖ и МЖП показал тесную взаимосвязь с вышеуказанными факторами (таблица 3).

Таким образом, при сопоставлении двух групп больных выявлено более значительное увеличение объёмной фракции коллагена у больных с выраженной дилатацией полости левого желудочка и преобладанием ее у больных с тяжелой СН.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют, что фиброз миокарда у больных с выраженной сердечной недостаточностью с дилатацией полости ЛЖ значительно больше, чем у больных с умеренной СН (рис. 3) [7].

При сопоставлении двух групп больных выявлено более значительное увеличение объёмной фракции коллагена у больных с выраженной дилатацией полости левого желудочка и преобладанием ее у больных с тяжелой СН [6,8].

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ и ОФК указывает на значительное увеличение объемной фракции коллагена по мере прогрессирования СН со статистически достоверным увеличением КДР, ТЗСЛЖ, МЖП, IVRT [10]. В то же время не выявлено изменений в значениях КСР, однако, выявлено недостоверное увеличение Vmax A и уменьшение Vmax E.

Таким образом, выявлена корреляция между ИММЛЖ и ЗСЛЖ, которая указывает на зависимость структурных изменений от степени фиброза, а также на факторы, способствующие развитию фиброза у больных воспалительной кардиомиопатией [9].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бузиашвили Ю.И. и др. Ремоделирование сердца. Кардиол. 2002:10; 88-94.*
2. *Камнич О., Попович М. Ремоделирование миокарда – основное звено в развитии недостаточности кровообращения при миокардитах. Кардиол. 1999: 3; 45-48.*
3. *Макаров Л.М., Особенности использования анализа вариабельности ритма сердца у больных с болезнями сердца. Физиология человека. 2002: Т.28;(3);65-68.*
4. *Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Патогенез, клиника и диагностика кардиомиопатии и миокардиты. В кн.: Кардиомиопатии и миокардиты. Киев; 2011; 127-230.*
5. *Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность: новые аспекты патогенеза, диагностики и вторичная профилактика. Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография, посвященная 25-летию НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН: Под общ. Ред. Р.С. Карпова. Томск: STT-2005;Гл.4;218-268.*
6. *Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М., Байрамдурдыева Д.М. Ремоделирование миокарда у больных с неспецифическим миокардитом при недостаточности кровообращения. Кардиол. Узбекистана. 2010:2-3;327.*
7. *Butter C., Hindricks G. Cardiac resynchronization therapy: haemodynamic background and perspectives. Eur Heart J Suppl. 2007:9 (1);187-193.*
8. *Padeletti L., Valeggi A., Vergaro G. et al. Concordant Versus Discordant left bundle branch block in heart failure patients: left bundle branch blocknovel clinical value of an old electrocardiographic diagnosis .J Card Fail.2010:16; (4); 320-326.*
9. *Tabrizi F., Englud A., Rosenqvist M. et al. Influence of left bundle-branch block on long-term mortality in a population with heart failure. Eur Heart J.2007:28; 2449-2455.*
10. *Zannad F., Huvelle E., Dickstein K. et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure .Eur J Heart Failure.2007:9; 7-14.*

**Таблица 3. Факторы, ассоциированные с ОФК у больных СН по результатам многофакторного регрессионного анализа**

| Зависимая переменная | Независимые переменные | r2 | R | P |
|---|---|---|---|---|
| ОФК | ИММЛЖ | 0,217 | 0,488 | 0,00008 |
| | ЗСЛЖ | 0,308 | 0,449 | 0,000001 |
| | МЖП | 0,093 | 0,304 | 0,013 |
| | КДР | 0,111 | 0,333 | 0,006 |

**Мершин К.В., Мартынюк Т.В.**

# МЕСТО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова*
*ФГБУ «Российский кардиологический*
*научно-производственный комплекс» МЗ РФ,*
*г. Москва, Россия*

**Mershin K.V., Martynuk T.V.**

# MEDICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

*Institute of clinical cardiology,*
*Russian cardiology research complex,*
*Moscow, Russia*

**РЕЗЮМЕ**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) единственный вид артериальной легочной гипертензии, который можно успешно корригировать хирургическими методами. Несмотря на это, по-прежнему до половины всех больных ХТЭЛГ из-за недоступности поражения или по другим причинам признаются неоперабельными. В таких случаях неизбежно возникает вопрос о возможных других вариантах лечения, и один из них – медикаментозное воздействие. В статье рассмотрены основные вопросы назначения специфической для легочной гипертензии терапии у больных ХТЭЛГ, а также вопросы периоперационного назначения этих лекарств в ходе подготовки к операции и ее проведения.

**Ключевые слова:** *хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, тромбоэндартерэктомия из легочных артерий.*

**SUMMERY**

CTEPH is the only type of surgically curable pulmonary arterial hypertension. In spite that, up to 50% of all CTEPH patients are rejected of surgical treatment because of distal lesions of pulmonary arteries or because of other contraindications. Medical treatment was proven to be one of the options to support this cohort of patients. Recent clinical studies addressed some medication regimens for treatment of CTEPH patients and showed distinct changes of different PH-variables with time. We discuss the main principles of drug therapy for inoperable CTEPH as well as for patients awaiting surgery, during and after pulmonary thromboendarterectomy.

**Key words:** *CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PH-specific therapy, pulmonary thromboendarterectomy, PEA.*

## Контактная информация:

| | |
|---|---|
| **Мершин Кирилл Вячеславович** | К.м.н., врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии РКНПК МЗ РФ. **тел.: 8-916-756-39-23, 8-915-414-86-73** |
| **Мартынюк Тамила Витальевна (ответственный за переписку с редакцией)** | Д. м. н., руководитель лаборатории легочной гипертензии, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, **тел.: 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru** |

## Список сокращений:

**ВРВ** – варикозное расширение вен

**ДЗЛА** – давление заклинивания легочной артерии

**ИК** – искусственное кровообращение

**ИЛГ** – идиопатическая легочная гипертензия

**КТ** – компьютерная томография

**ЛА** – легочные артерии

**ЛГ** – легочная гипертензия

**ЛСС** – легочно-сосудистое сопротивление

**НФГ** – нефракционированный гепарин

**ОЛСС** – общее легочно-сосудистое сопротивление

**ПДКВ** – позитивное давление в конце выдоха

**СДЛА** – систолическое давление в легочной артерии

**СИ** – сердечный индекс

**СрДЛА** – среднее давление в легочной артерии

**ТЭЭ** – тромбэндартерэктомия из легочной артерии (или легочная эндартерэктомия)

**ХТЭЛГ** – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

**ЭКМО** – экстракорпоральная мембранная оксигенация

**ЭКС** – электрокардиостимулятор

**Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)** – достаточно редкое заболевание, развивающееся у 1-3% больных перенесших эпизод (или несколько эпизодов) тромбоэмболии легочной артерии [4,17]. Частота встречаемости ХТЭЛГ составляет 5-10 случаев на 1 млн. населения в год. Возможно, ХТЭЛГ несколько более широко распространена вследствие того, что у 30-50% больных не прослеживается тромбоэмболический анамнез (14, 6). Заболеванию подвержены в основном люди пожилого возраста.

Для лечения больных ХТЭЛГ с успехом применяется операция тромбоэндартерэктомии из легочной артерии, а в последние годы и эндоваскулярные методы лечения [2, 3]. Несмотря на это, широкий круг противопоказаний к операции ограничивает применение хирургического лечения у значительного числа больных. В таких случаях единственной возможностью лечения является медикаментозное воздействие.

В январе 2012 г. стартовал Российский регистр пациентов с легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (www.pul-hyp.medibase.ru). За два года наблюдения было выявлено 46 пациентов (19% от общего числа наблюдаемых) с ЛГ вследствие перенесенной ТЭЛА из 20 субъектов Российской Федерации. Средний возраст больных составил 51 год (от 38 до 60,5 лет), женщин несколько больше, чем мужчин (26 жен/20 муж). Только у 43% пациентов был установлен источник тромбообразования. К сожалению, больше половины пациентов на момент верификации диагноза уже имели III или IV функциональный класс сердечной недостаточности (ВОЗ), СДЛА по данным ЭхоКГ составило 93 (68-110) мм рт. ст., у 52% имелась потребность в ежедневном использовании петлевых диуретиков. У 34% пациентов по данным ангиопульмонографии верифицировано дистальное поражение легочного русла, что с учетом других противопоказаний приводит к низкому проценту операбельности, а значит, и потенциальной возможности быть излеченным от ЛГ. В связи с этим большое число пациентов (52%) находятся на терапии ЛАГ-специфическими препаратами, а 22,7% – получают комбинированную терапию.

**Основная причина заболевания** – стенотические изменения легочных артерий на уровне долевых, сегментарных и субсегментарных ветвей [1]. Кроме того, общепризнано, что в патогенезе заболевания существенную роль играет и поражение микроциркуляторного русла, которое тем более выражено, чем длительнее анамнез. У многих больных отчетливо может проявиться период так называемого «медового месяца», который может длиться годами. В этот период легочная гипертензия еще не носит злокачественный характер, и больной чувствует себя достаточно хорошо за счет включения механизмов компенсации. Несмотря на это, повышенное давление в легочном русле со временем способствует развитию вторичных изменений в артериях, приводящих к дальнейшему прогрессированию гипертензии и замыкающих порочный круг. Вторичные изменения легочного русла могут быть связаны как с гиперпластическими процессами в интиме и медии артерий, так и с тромбообразованием in situ.

При равных показателях гемодинамического и функционального статусов, прогноз больных ХТЭЛГ несколько лучше, чем прогноз больных группы идиопатической легочной гипертензии [9, 11, 20]. Эта особенность может быть обусловлена несколькими факторами:

1. *своевременное начало лечения адекватными дозами антикоагулянтов предотвращает эпизоды повторных ТЭЛА;*
2. *развитие микроваскулярной артериопатии под действием только повышенного давления, без влияния других факторов (воспаление, пролиферация, спазм и др.) происходит медленнее;*
3. *дефицит кровотока частично компенсируется развитием коллатералей.*

То есть можно предположить, что снизив риск тромбообразования посредством назначения антикоагулянтов и уменьшив выраженность легочной гипертензии, можно добиться увеличения продолжительности и качества жизни [10]. Интенсивность и качество медикаментозного воздействия оказывают прямое влияние на продолжительность жизни. Это подтверждают исследования в развитых и развивающихся странах, где доступность лечения различна. Так в исследовании японских врачей, проведенном на 48 больных со средним давлением в ЛА около 50 мм рт. ст., средняя ожидаемая про-

# ВЕНТАВИС

## Восстанавливает дыхание.
## Продлевает жизнь.

150 Years
Science For A
Better Life*

* 150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

- Простациклин с селективным действием для эффективного лечения легочной гипертензии[1,3,4]
- Улучшение или стабилизация клинического состояния у пациентов с тяжелой и среднетяжелой стадией заболевания[2,3,4]
- Минимальный риск системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий[3,4]
- Показан как при первичной легочной гипертензии, так и при легочной гипертензии вследствие тромбоэмболии легочной артерии[4]

ВЕНТАВИС / VENTAVIS® • Международное непатентованное название: илопрост. Лекарственная форма и состав: раствор для ингаляций, 10 мкг/мл, в ампулах по 2 мл.Показания: Лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях: идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия; артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. Противопоказания. Патологические состояния, при которых воздействие препарата Вентавис на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние); тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев; Декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля; тяжелые аритмии; подозрение на застой крови в легких; цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца; легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни; врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией; повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата; дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен).С осторожностью: Нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа, артериальная гипотензия, ХОБЛ, тяжелая бронхиальная астма. Побочное действие: Вазодилатация, головная боль, головокружение, гипотензия, обморок, кровотечения (главным образом в виде носовых кровотечений и кровохарканья), боль в грудной клетке, кашель, одышка, фаринголарингеальная боль, раздражение в горле, тошнота, диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки рта и языка, сыпь, боль в челюсти/тризм, боль в спине. Отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер ЛСР-005775/10. Актуальная версия инструкции по медицинскому применению от 31.05.2012. Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, Германия, произведено Берлимед С.А., Испания. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.
Дополнительную информацию можно получить по адресу: 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2 • Тел.: + 7 (495) 231 12 00 Факс: + 7 (495) 231 12 02; www.bayerhealthcare.ru • Для получения более подробной информации по механизму действия, побочным эффектам и другим разделам вы можете обратиться к полной инструкции по медицинскому применению препарата Вентавис.

1) Регистрационное удостоверение №ЛСР-005775/10 от 23.06.2010 г. 2) ESC-ERS guidelines, European Heart J 2009;30:2493-2537; 3) Olschewski H, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996 May 1; 124(9):820-4; 4) Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис.

Информация представлена в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Термин "восстановление дыхания" подразумевает улучшение переносимости физической нагрузки. В частности, в исследовании AIR у пациентов с легочной гипертензией увеличение пройденной дистанции в тесте 6-ти минутной ходьбы составило в среднем +40 метров и +37 метров для пациентов с III и IV ФК, соответственно (результаты приведены с поправкой на плацебо). В исследовании AIR-2, в подгруппе пациентов с идиопатической легочной гипертензией, получавших терапию ингаляционным илопростом в течение 2 лет, общая выживаемость составила 91%, по сравнению с ожидаемой расчетной выживаемостью на уровне 63%. Список литературы прилагается.

L.RU.SM.11.2012.0080

должительность жизни составила 6 лет [13]. А в исследовании польских авторов, основанном на 49 больных с ХТЭЛГ со средним давлением в ЛА выше 30 мм рт. ст., выживаемость составила только 10% в течение 3-х лет наблюдения [15]. В целом экспертами по ЛГ признается, что терапия ХТЭЛГ только антикоагулянтами не останавливает прогрессирование заболевания [11].

В лечении ХТЭЛГ применяют все виды легочных вазодилататоров, известных сегодня. Приоритеты в назначении препаратов той или иной группы расставлены примерно так же, как и при лечении микроваскулярных форм заболевания. В ранних стадиях заболевания приоритет отдается антагонистам кальция и ингибиторам фосфодиэстеразы, а в более продвинутых – остальным препаратам и их сочетаниям. Как и при других видах прекапиллярной легочной гипертензии, назначение легочных вазодилататоров должно быть подтверждено острой фармакологической пробой, которая показывает, что использование вазодилататоров не противопоказано и не сопровождается острыми гемодинамическими расстройствами. При этом отсутствие эффекта на введение препарата не является противопоказанием к назначению этой группы лекарств в дальнейшем, а лишь свидетельствует о возможной неэффективности специфической терапии. Острая фармакологическая проба может быть проведена только при катетеризации правых отделов сердца в условиях специализированного стационара, располагающего необходимым оборудованием в случае развития осложнений.

Катетеризацию и острые пробы можно не проводить повторно при смене одного легочного вазодилататора на другой и при отсутствии существенной динамики состояния больного после предыдущей катетеризации. Следует помнить, что у больных ХТЭЛГ катетеризация может осложниться тромбообразованием и эмболией из места венозного доступа.

Во всех случаях назначения новых медикаментов желательно подтверждение эффективности лечения. Снижение легочно-сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса будут свидетельствовать об эффективности назначенной терапии, однако, для оценки этих показателей требуются высокотехнологичные методы обследования – катетеризация, МРТ и др. Более недорогим и одновременно информативным методом оценки является эхокардиография. Следует оценивать в динамике размеры камер сердца, комплекс показателей систолической дисфункции правого желудочка, выраженность регургитации на трехстворчатом клапане, размеры правого предсердия. Менее точен для оценки состояния тест 6-минутной ходьбы и другие нагрузочные тесты. Улучшение переносимости нагрузки с высокой долей вероятности будет свидетельствовать о правильности выбранного медикамента. Отсутствие четкой положительной динамики в нагрузочном тесте не следует рассматривать как неэффективность проводимой терапии, особенно если имеются положительные сдвиги по результатам других исследований. С хорошей стороны зарекомендовал себя анализ на содержание натрийуретического пептида крови. При корректном диагнозе ограничения в назначении препаратов обычно вызваны их побочными эффектами и высокой стоимостью в сочетании с недостаточным функциональным эффектом лечения.

**Медикаментозная терапия актуальна для четырех групп больных:**

1. *больных с невысокой степенью ЛГ и изменениями легочных артерий, не достигающих значимого для проведения операции уровня;*
2. *больных ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции;*
3. *больных, которым требуется предоперационное назначение препаратов для улучшения состояния;*
4. *больных, перенесших операцию ТЭЭ, но имеющих остаточную ЛГ.*

## БОЛЬНЫЕ С НЕВЫСОКИМ УРОВНЕМ СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Первую группу больных составляют пациенты, у которых относительно невысокий риск оперативного вмешательства превышает его потенциальную пользу. Это вызвано, с одной стороны, относительно благоприятным прогнозом этих больных, а с другой – отсутствием данных о 15-20-летнем прогнозе после операций легочной тромбэндартерэктомии. Поэтому сегодня молодым больным со средним давлением в легочной артерии менее 35 мм рт. ст. и находящимся в I ФК по сердечной недостаточности можно предложить медикаментозное лечение с ежегодным врачебным контролем состояния. Для лечения подходят препараты всех групп. Предпочтительна монотерапия.

## БОЛЬНЫЕ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ХТЭЛГ

Вторая группа больных – это пациенты с неоперабельными формами заболевания. Доля этих больных значительна и составляет от 20 до 40% больных, страдающих ХТЭЛГ. Эта группа может быть гораздо более широко представлена в РФ в связи с небольшим количеством операций ТЭЭ. Из-за недостаточного опыта в проведении необходимой диагностики, частота отказов больным в операциях по причине «дистального» или «недоступного» поражения легочных артерий в РФ значительно выше. Эффективность медикаментозной терапии у больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ изучалась в ряде исследований.

Condliffe и соавт. (2008 г.) на примере 148 больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ установили, что прогноз выживаемости этих больных через 3 года наблюдения составил 70% [8]. Большинство больных имели высокие цифры ЛСС и среднего давления в легочной артерии (1098 дин.с.см-5 и 49 мм рт. ст., соответственно), также большинство больных (90%) получали специфическое медикаментозное лечение. Чаще назначались ингибиторы рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы. Уже через три месяца большинство больных показало улучшение в тесте 6-МХ – в среднем на 30 м дистанции. Этот эффект сохранялся и даже немного улучшался в течение 24 месяцев. Авторами также отмечено улучшение прогноза этих больных после 2003 года с появлением новых селективных легочных вазодилататоров. К аналогичным выводам пришли и ряд других исследователей, применяя различные виды специфической антигипертензивной терапии [18, 19, 20]. Краткосрочная эффективность медикаментозной терапии Бозентаном в течение 16 недель была доказана в рандомизированном исследовании BENEFiT, включившим 157 больных неоперабельной ХТЭЛГ или с рецидивом ЛГ после ТЭЭ. Несмотря на незначительное влияние препарата на дистанцию 6-МХ,

отмечалось улучшение таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС (на -24%), СИ (+0,3 л/мин.м2), ОЛСС (-193 дин.с.см-5). Данные этого исследования подтверждаются и результатами других исследований, доказавшими участие Эндотелина в прогрессировании ХТЭЛГ [5, 18]. Производные простациклина также могут быть эффективны при неоперабельной ХТЭЛГ, однако, у значительной части больных наблюдали побочные эффекты терапии [7].

Оптимистичны результаты исследования нового препарата риоцигуат с эффектом двойного действия. Риоцигуат является первым в новом классе соединений – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ (оксид азота-растворимая гуанилатциклаза-циклический гуанозинмонофосфат) и приводит к повышению выработки цГМФ, что играет важную роль в регулировании сосудистого тонуса, пролиферации, фиброза и воспаления. Способность риоцигуата непосредственно стимулировать рГЦ независимо от NO, в то же время, увеличивая чувствительность рГЦ к NO, вероятно, является важной при ЛГ. Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование CHEST показало, что риоцигуат не только снижает ЛСС в среднем на 226 дин.с.см-5 (p<0,001), но и повышает переносимость физических нагрузок – увеличение дистанции 6 МХТ на 39 метров (p<0,001). Около 33% больных изменили свой ФК в сторону улучшения (p=0,003), отмечалось также снижение NT-proBNP на 291 пг/мл (p<0,001). В октябре 2013 года FDA зарегистрировало препарат риоцигуат с торговым названием Adempas для лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

Требуются дальнейшие исследования по изучению эффективности новых препаратов как при моно-, так и в комбинированной терапии у больных с ХТЭЛГ. На сегодняшний день Европейский консенсус по лечению ЛГ определяет необходимость назначения специфических лекарственных препаратов пациентам с неоперабельными формами ХТЭЛГ. Однако в отсутствие зарегистрированных препаратов для лечения ХТЭЛГ решение вопроса о ЛАГ-специфической терапии должен решаться индивидуально для каждого конкретного пациента.

**Предлагаются следующие рекомендации (21):**

- специфическая терапия может быть назначена только в экспертном центре по ЛГ;
- применение ЛАГ-специфических лекарств требует соответствующих диагностических процедур согласно общим рекомендациям, включая направление к хирургу-эксперту по ТЭЭ для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ;
- перед началом лечения следует осведомиться о проводимых в этих регионах исследованиях и протоколах, чтобы при возможности включить больного в такое исследование;
- целесообразно через 6 месяцев после назначения лекарства оценить его эффективность доступными средствами диагностики и принять решение о продолжении или прекращении лечения. Все действия при назначении лекарств следует обсуждать с больным и документировать.

От себя хотели бы добавить, что из-за недостаточного количества экспертных центров по лечению легочной гипертензии в РФ, видится целесообразным после первичного назначения терапии направлять больного под наблюдение региональных кардиологических и кардиохирургических центров с возможностями корректировки специфической терапии.

## ЛЕГОЧНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ ТЭЭ

Необходимость применения легочных вазодилататоров перед операцией чаще всего обусловлена необходимостью уменьшения перегрузки правых отделов сердца и компенсации явлений застойной сердечной недостаточности. Такое лечение позволяет снизить риск развития острой правожелудочковой недостаточности после операции и риск развития органной дисфункции. Признаками нарастающей дисфункции правого желудочка помимо эхокардиографических показателей являются появление выпота в плевральных полостях, асцит, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия (при отсутствии заболеваний печени и почек). С этой целью допустимо назначение легочных вазодилататоров любых групп. Nagaya и соавт. (2003 г.) проводили терапию препаратами простациклина в качестве подготовки к операции ТЭЭ у 33 больных и отметили снижение ЛСС и улучшение результатов вмешательства [16]. Напротив, ряд исследователей не нашли каких-либо преимуществ в назначении легочных вазодилататоров – бозентана, эпопростенола, силденафила и их комбинаций – до операции [12]. Поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Можно ожидать лучших результатов у больных, которым ранее ЛАГ-специфическая терапия не назначалась.

## ЛЕГОЧНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ТЭЭ

Применение специфических легочных вазодилататоров непосредственно после операции ТЭЭ у многих больных обусловлено транзиторным повышением легочного сопротивления. В большинстве случаев эти препараты позволяют разорвать порочный круг, когда высокое легочное давление вызывает отек легочной ткани, а отек в свою очередь увеличивает легочное сопротивление. С лучшей стороны себя показали производные простациклина и оксид азота как высокоэффективные препараты с парентеральным способом введения. Продолжительность назначения этих препаратов сильно варьирует в зависимости от состояния сердечно-легочной гемодинамики. Кроме того, отмечена тенденция к постепенному дополнительному снижению легочного давления в течение 6-12 месяцев после выполненного вмешательства, что, по-видимому, связано с обратным развитием гиперплазии интимы микрососудов на фоне снижения давления. Поэтому дополнительное снижение давления в этот временной интервал может способствовать улучшению отдаленного результата операции.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что сегодня медикаментозное лечение играет важное значение в лечении различных групп больных ХТЭЛГ. Своевременное и уместное применение лекарственной терапии способно значительно улучшить состояние функциональный статус как операбельных, так и неоперабельных больных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Матюшенко А.А. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия. 50 лекций по хирургии. М: Медиа Медика 2003; 99—105.*
2. *Чернявский А.М., Альсов С.А., Аляпкина Е.М. Первый опыт хирургического лечения хронической тромбоэм-*

*болии легочной артерии. Дальневосточный мед. журн. 2007: 2; 63-65.*

3. *Чернявский А.М., Аляпкина Е.М., Чернявский М.А. и др. Изменения гемодинамических показателей малого круга кровообращения у пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией после операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2013; 1: 76-80.*
4. *Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. Chest 2006;130:172–5.*
5. *Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2005;128: 2599– 2603.*
6. *Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009; 33: 325-31.*
7. *Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2004; 23: 595-600.*
8. *Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009; 33: 332-8.*
9. *Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30:2493–2537.*
10. *Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2005; 128:2363–7.*
11. *Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2006; 113:2011-20.*
12. *Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. Circulation. 2009;120: 1248-54.*
13. *Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T et al. Prognoses of Primary pulmonary Hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. Intern Med 1999; 38:543-546.*
14. *Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. N Engl J Med 2004;350:2236–8.*
15. *Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. Chest 2001; 119: 818-823.*
16. *Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2003;123:338–43.*
17. *Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350: 2257–64.*
18. *Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;139:85-91.*
19. *Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007;30:922–7.*
20. *Seyfarth H.J., Halank M, Wilkens H, Schaefers HJ, Ewert R, Riedel M, Schuster E. Hammerschmidt S, Wirtz H. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. Clin Res Cardiol 2010;99:553–6.*
21. *Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference International Journal of Cardiology 2011; 152S: S54–S60*

# ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

# ANNIVERSARIES

## К 65-летнему юбилею академика В.Н. Коваленко

## On the 65th anniversary of Vladimir N. Kovalenko

*В этом году своё 65-летие празднует Владимир Николаевич Коваленко – доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, директор Национального научного центра «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, руководитель Украинского ревматологического центра МЗ Украины, заведующий кафедрой терапии и ревматологии НМАПО им. П.Л. Шупика, президент Ассоциации кардиологов и ревматологов Украины, член Евразийской ассоциации кардиологов.*

*Владимир Николаевич в 1972 г. с отличием окончил Днепропетровский медицинский институт. В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1982-докторскую. В 1983 году избран профессором и заведующим кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей, а с 1985 г. – деканом факультета усовершенствования врачей Днепропетровского медицинского института. В 1989 году назначен главным внештатным специалистом-терапевтом Минздрава Украины. С 1990 г. возглавляет кафедру терапии и ревматологии Киевского института усовершенствования врачей (с 1999 г. – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика), а с 1991 г. – Украинский ревматологический центр МЗ Украины. В 1991-1998 гг – главный ревматолог Минздрава Украины. С 1998 г. – директор Института кардиологии им. Н. Д. Стражеско (с 2006 г. – Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины).*

*Научные исследования Владимира Николаевича посвящены широкому спектру актуальных проблем в области кардиологии, терапии и ревматологии. Являясь высококвалифицированным специалистом, одним из ведущих ученых-кардиологов и ревматологов, он стал одним из первых в Украине, кто применил ультразвуковое исследование сердца (еще в 1977 г.); постоянно осуществляя работу по совершенствованию методов функциональной диагностики, он разработал новую научную концепцию оценки функции сердца, основываясь на геометрии сокращений левого желудочка, что составляет основу разработки новых дополнительных критериев диагностики сердечной недостаточности на основе эхокардиографии. Разработал и внедрил в практику здравоохранения Украины новые организационно-методические формы анализа и*

*управления работой терапевтической, кардиологической и ревматологической службы. Выступил инициатором и создал Ассоциацию ревматологов Украины, которая вошла в состав Европейской и Всемирной антиревматических лиг.*

*Под руководством В.Н. Коваленко внедрены в Украине новейшие методы диагностики ревматических болезней, такие как магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата, начато применение костной денситометрии, позволяющей установить наличие остеопороза у больных ревматическими болезням. Большое научно-практическое значение имеют исследования В.Н. Коваленко в области ревматических болезней с аутоиммунными и иммунокомплексными механизмами развития и внедрение принципиально нового направления лечения.*

*В.Н.Коваленко опубликовал более 750 научных работ, из них более чем 100 – за рубежом. Автор 40 монографий и учебных пособий, 35 методических рекомендаций, 16 патентов на изобретения; подготовил 31 кандидата и 20 докторов наук, создал ряд учебных программ и экзаменационных тестов для врачей и интернов по терапии, кардиологии и ревматологии.*

*В.Н. Коваленко – Почетный член Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов, член правления Европейской антиревматической лиги, координационного совета Всемирной антиревматической лиги. Является главным редактором «Украинского ревматологического журнала», членом редакционных коллегий научно-практических журналов «Астма и аллергия», «Буковинский медицинский вестник», «Запорожский медицинский журнал», «Клиническая фармация», «Кровообращение и гемостаз», «Лечебное дело», «Сердце и сосуды», «Современная гастроэнтерология», «Украинский медицинский журнал», «Украинский терапевтический журнал».*

*Владимир Николаевич – заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, полный кавалер ордена «За заслуги».*

*Основа успеха научной деятельности – это его личные качества: целеустремлённость, энергия, глубокое видение проблем.*

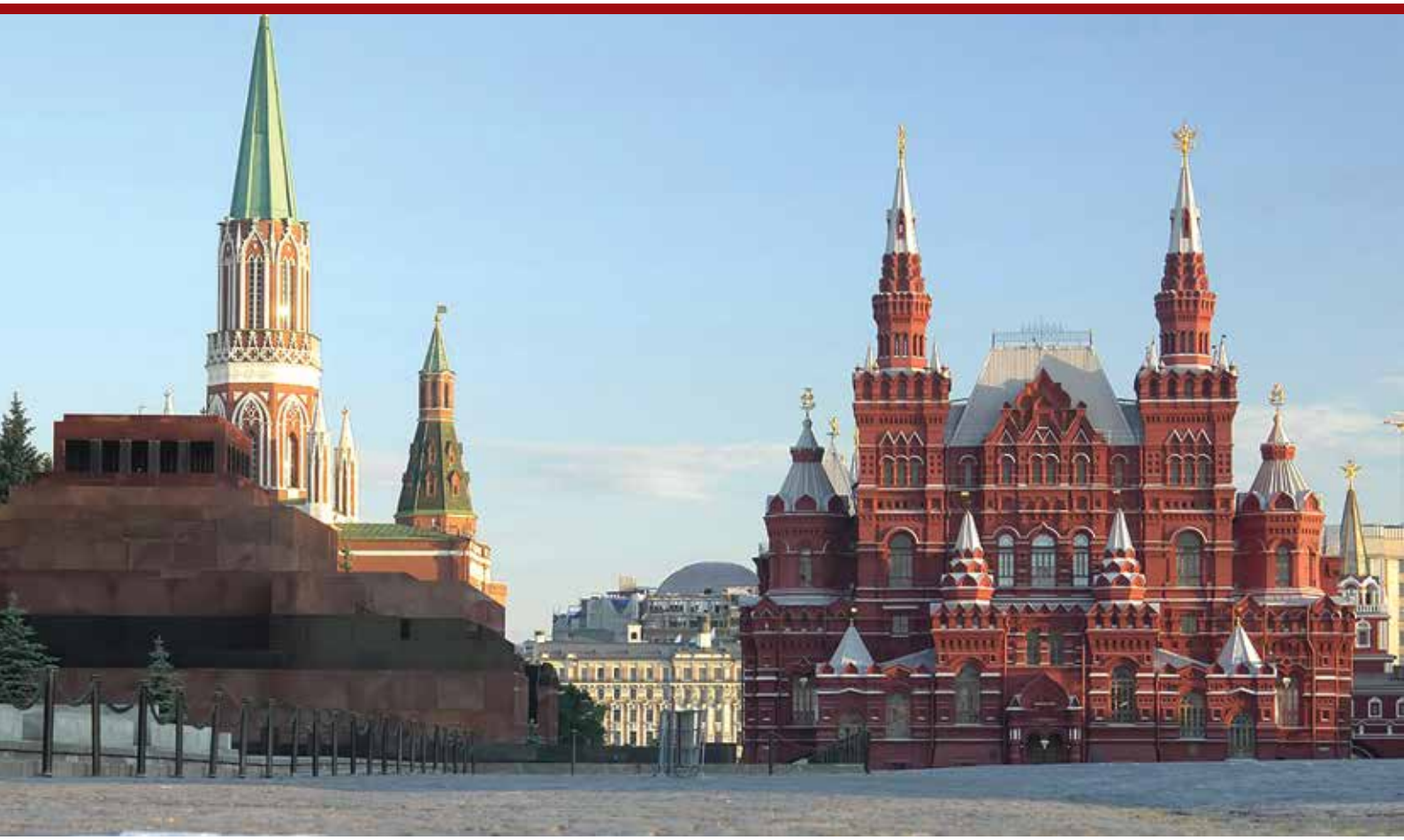
*Многоуважаемый Владимир Николаевич! Примите наши самые искренние, самые сердечные поздравления. Желаем Вам новых творческих успехов, здоровья и личного счастья!*

*Редколлегия журнала «Евразийский кардиологический журнал»,*
*Евразийская ассоциация кардиологов.*

Российское общество по гипертонии
Russian Society of Hypertension

ESH

# X ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной гипертонии



**19-21 марта 2014 года**

**г. Москва**

**Прием тезисов до 10 февраля 2014 г.**

**www.gipertonik.ru**

# ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ, КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

# CURRENT EVENTS, INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

# МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

| №№ п/п | Название | Дата | Место проведения | Ссылка на сайт |
|---|---|---|---|---|
| | **Февраль 2014 г.** | | | |
| **1.** | THE 2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON HEART & BRAIN (ICHB 2014) | 27.02.2014-01.03.2014 | *Paris, France* | http://www2.kenes.com/ichb/Pages/Home.aspx |
| **2.** | THE INTERNATIONAL CARDIOMETABOLIC SYNDROME EASTERN MEDITERRANEAN CONGRESS | 27.02.2014-02.03.2014 | *Turkish republic of northern cyprus* | Http://www.cardiometabolicsyndrome2014.org/ |
| | **Март 2014 г.** | | | |
| **3.** | 12TH INTERNATIONAL DEAD SEA SYMPOSIUM (IDSS) ON INNOVATIONS IN TECHNOLOGY, TREATMENT AND PREVENTION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS | 03.03.2014-05.03.2014 | *Tel-Aviv, Israel* | http://www.idss-ep.com/ |
| **4.** | 3RD LATIN AMERICAN CONGRESS ON CONTROVERSIES TO CONSENSUS IN DIABETES, OBESITY AND AND HYPERTENSION(CODHY) | 13.03.2014-16.03.2014 | *Panama City, Panama* | http://ish-world.com/events/e/3rd-Latin-American-Congress-on-Controversies-to-Consensus-In-Diabetes-Obesity-and-AND-Hypertension-CODHY/ |
| **5.** | X ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ | 19.03.2014-21.03.2014 | *Москва, Россия* | http://www.gipertonik.ru/kongress-19-mart-21-mart-2014 |
| **6.** | 3-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПОГРАНИЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ | 27.03.2014-30.03.2014 | *Варшава, Польша* | Http://prehypertension.org/ |
| **7.** | 2014 NUCLEAR CARDIOLOGY FOR FELLOWS-IN-TRAINING | 28.03.2014 | *Вашингтон, США* | http://www.asnc.org/fellows/ |
| **8.** | КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА КАРДИОЛОГИИ 2014 ГОДА ACC-2014 | 29.03.2014-31.03.2014 | *Washington, DC* | http://accscientificsession.cardiosource.org/ACC/Registration-And-Housing.aspx |
| | **АПРЕЛЬ 2014 г.** | | | |
| **9.** | EUROHEARTCARE 2014 | 04.04.2014-05.04.2014 | *Stavanger, Norway* | Http://www.escardio.org/congresses/euroheartcare-2014/pages/welcome.aspx?Hit=wca |
| **10.** | MÁLAGA VALVE 2014 | 04.04.2014-05.04.2014 | *Málaga, Spain* | http://www.malagavalve.com/ |
| **11.** | V ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ | 15.04.2014-17.04.2014 | *Киев, Украина* | Http://expo.medi.ru/ |
| **12.** | 7-Й АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКИЙ КОНГРЕСС ПО СЕРДЕЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ (APCHF 2014) | 17.04.2014-19.04.2014 | *Бали, Индонезия* | Http://www.apchf2014.org/ |
| **13.** | THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION 2014 SPRING CLINICAL MEETINGS | 22.04.2014-26.04.2014 | *Las Vegas, Nevada* | http://www.kidney.org/news/meetings/clinical/index.cfm#.UeUHN9I2LQS |
| **14.** | LAA ASIA PACIFIC 2014 - HOW TO CLOSE THE LEFT ATRIAL APPENDAGE | 18.04.2014-19.04.2014 | *Shanghai, China* | http://www.csi-congress.org/laa-asia-pacific-workshop.php |

# МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

| №№ п/п | Название | Дата | Место проведения | Ссылка на сайт |
|---|---|---|---|---|
| | | **МАЙ 2014 г.** | | |
| **15.** | ВСЕМИРНЫЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2014 (WCC 2014) | 04.05.2014-07.05.2014 | *Мельбурн, Австралия* | http://www.world-heart-federation.org/congress-and-events/world-congress-of-cardiology-scientific-sessions-2014/ |
| **16.** | EUROPREVENT 2014 | 08.05.2014-10.05.2014 | *Amsterdam, The Netherlands* | Http://www.escardio.org/congresses/europrevent-2014/pages/welcome.aspx?Hit=wca |
| **17.** | 23RD BIANNUAL INTERNATIONAL MLTD CONGRESS 2014 | 14.05.2014-17.05.2014 | *Valensia, Spain* | http://www.thrombosis2014.org/ |
| **18.** | ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНАЯ ВСТРЕЧА И ВЫСТАВКА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ | 16.05.2014-20.05.2014 | *Нью-Йорк, США* | http://www.ash-us.org/Scientific-Meetings/2014-Annual-Scientific-Meeting.aspx |
| **19.** | 2014 ASH ANNUAL SCIENTIFIC MEETING | 17.05.2014-20.05.2014 | *Hilton New York, New York* | http://www.ash-us.org/Scientific-Meetings/2014-Annual-Scientific-Meeting.aspx |
| **20.** | HEART FAILURE 2014 | 17.05.2014-20.05.2014 | *Athens, Greece* | Http://www.escardio.org/congresses/heart-failure-2014/pages/welcome.aspx?Hit=wca |
| **21.** | РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ: «СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИХ ВНЕДРЕНИЕ» | 23.05.2014-24.05.2014 | *Ташкент, Узбекистан* | http://www.cardiocenter.uz/index-3.html |
| | | **Июнь 2014 г.** | | |
| **22.** | VIII CUBAN CONGRESS OF CARDIOLOGY | 03.06.2014-06.06.2014 | *Havana, Cuba* | http://www.sld.cu/sitios/cardiologia/ |
| **23.** | FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR BIOLOGY 2014 | 04.06.2014-06.06.2014 | *Barcelona, Spain* | Http://www.escardio.org/congresses/frontiers-in-cardiovascular-biology-2014/pages/welcome-address.aspx |
| **24.** | ЮБИЛЕЙНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ (54 ЕЖЕГОДНАЯ СЕССИЯ РКНПК) «ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ» | 09.06.2014-10.06.2014 | *Москва, Россия* | http://cardioweb.ru/ |
| **25.** | ESH-ISH HYPERTENSION ATHENS 2014 | 13.06.2014-16.06.2014 | *Athens, Greece* | Http://www.hypertension2014.org/ |
| **26.** | CARDIOSTIM-EHRA EUROPACE 2014 | 18.06.2014-21.06.2014 | *Nice, France* | http://www.escardio.org/congresses/cardiostim-ehra-europace-2014/Pages/welcome.aspx |
| **27.** | ICI 2014 - IMAGING IN CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS | 25.06.2014 | *Frankfurt, Germany* | http://www.ici-congress.org/ |
| **28.** | CSI 2014 - CONGENITAL STRUCTURAL AND VALVULAR HEART INTERVENTIONS | 26.06.2014-28.06.2014 | *Frankfurt, Germany* | http://www.csi-congress.org/ |
| **29.** | UPCP 2014 – UP CLOSE AND PERSONALIZED – THE 3 RD INTERNATIONAL CONGRESS ON PERSONALIZED MEDICINE | 26.06.2014-29.06.2014 | *Prague , Czech Republic* | http://2014.upcp.org |

# ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА
## «Евразийский Кардиологический Журнал»

составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Журнал «Евразийский Кардиологический Журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также, по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики. В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

**Общие правила.** Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 х 295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна включать:

1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) таблицы; 9) подписи к рисункам; 10) иллюстрации; 11) библиографию; 12) страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководите¬ля, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

**Титульный лист должен содержать:**

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, полностью имена и отчества, место работы, должность и телефоны всех авторов;

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и E-mail, номера телефонов (факса) автора, ответственного за контакты с редакцией;

5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

**Резюме** печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме, ключевые слова и колонтитул должны быть на русском и английском языках.

**Текст.** Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материалы и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Ре-

зультаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица печатается на отдельной странице через полтора интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются на отдельной странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в 2 экземплярах (фотографии на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены фамилии автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списки литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et a1.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В»: («1n»:) и фамилия (и) автора (ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры

**КНИГИ**

1. Николс Э. Д. Сердце и система циркуляции. В кн.: Даугирдас Д. Т. (ред.). Руководство по диализу: Пер. с англ. Тверь: Триада; 2003

2. Ноздрачев А. Д. Функциональная морфология сердечно–сосудистой системы. В: Чазов Е. И. (ред.) Болезни органов кровообращения. М: Медицина; 1997. 8–89.

3. Ringsven MR, Bond. Gerontology and leadership skills for nurses 2nd ed. Albany (N.Y.): Delmar Publisers; 1996

4. Pfilips S.Y., Wisnant Y.P. Hypertension and stroke. In: Laragh Y.H., Brenner B.M. (eds.) Hypertension: pathophysiology; 1995.465–478.

**ЖУРНАЛЫ**

1. Галкин В. А. Усовершенствование поликлинической терапевтической помощи – актуальная задача здравоохранения. Тер. арх. 2005; 1: 6–8.

2. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics: 2006 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: 85–151

*Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.*

**Адрес для подачи рукописей:**
**121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,**
**ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Гончаровой Е. А.,**
**ecj@cardioweb.ru**

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 05.02.2014 г.
Тираж 5000 экз
Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»