

С.А.БОЙЦОВ, д.м.н., профессор, И.П.КОЛОС, к.м.н.,
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

Сравнительный анализ европейских и российских рекомендаций

ПО БОРЬБЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Прошло уже почти два года с тех пор, как вышли новые Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по борьбе с артериальной гипертензией/Европейского общества кардиологов [1]. Постепенно Рекомендации утратили статус «новых» и приобрели статус «последних». Нужен ли нам новый пересмотр Рекомендаций в свете опубликованных недавно результатов международных многоцентровых исследований?

Основной задачей данного обзора будет анализ существующих Европейских и Российских рекомендаций по борьбе с артериальной гипертензией в свете недавно закончившихся нескольких крупных принципиально важных исследований — ADVANCE, ONTARGET, ACCOMPLISH, HYVET, результатов которых ожидали с не меньшим нетерпением, чем, например, итоги ASCOT, и которые, естественно, не нашли отражения в этих рекомендациях. Кроме того, уже опубликованы новые Российские рекомендации по артериальной гипертензии, поэтому может оказаться полезным еще раз проанализировать основополагающий документ.

Мы начнем наш обзор с системы стратификации общего риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В Рекомендациях по артериальной гипертензии Всемирной организации здравоохранения/Международного общества по борьбе с артериальной гипертензией 1999 г. (ВОЗ-МОАГ, 1999) была использована одна из систем стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти, разработанная на основании результатов Фрамингемской когорты, что нашло отражение в ее названии. В Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2003 и 2007 гг. бы-

ло предложено одновременно использовать как модель, разработанную на базе Фрамингемского исследования [2], так и модель SCORE. Последняя, как известно, была создана в связи с тем, что результаты клинико-эпидемиологических исследований, проведенные в США, лишь в определенной мере можно перенести на европейскую популяцию. Особенность системы SCORE заключается в том, что она позволяет рассчитать риск только сердечно-сосудистой смерти, связанный с атеросклерозом сосудов, причем лишь у лиц, не имеющих клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, а также любых вариантов нарушений мозгового кровообращения. В связи с тем, что среди жителей европейских стран наблюдается большая степень различий в величине сердечно-сосудистого риска, в Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. была использована дифференцированная модель SCORE для стран с высоким и низким риском.

■ **Рекомендации Американской Ассоциации Сердца от 2004 г. призывают обозначать высокое нормальное АД как предгипертонию, тем самым подчеркивая значимость и отрицательную прогностическую ценность уровня АД более 120/80 мм рт.ст.**

Таблица 1. Различные системы оценки величины сердечно-сосудистого риска

Градации величины риска	Фрамингемская модель	SCORE 2003	SCORE 2007 для стран высокого риска
низкий риск	менее 15%	менее 4%	менее 5%
умеренный	15—20%	4—5%	5—9%
высокий	20—30%	5—8%	10—14%
очень высокий	более 30%	более 8%	15% и более

Поскольку во всех упомянутых системах используется один и тот же принцип градации — величина риска — низкий, умеренный, высокий и очень высокий (табл. 1), казалось бы, существует возможность перевести величины риска, рассчитанные в одной системе, в другую систему. Однако это возможно только при переводе величин риска из Фрамингемской системы в систему SCORE. При попытке обратного перевода может возникнуть существенная ошибка, поскольку при оценке риска по системе SCORE, которая не предполагает полноценного обследования больного, необходимого для стратификации во Фрамингемской системе, может произойти недооценка его истинного значения по причине меньшего количества учитываемых параметров (например, гипертрофии левого желудочка, гипергликемии, протеинурии и т.д.). Таким образом, систему SCORE можно применять только для лиц без клинических признаков ИБС и факта перенесенных нарушений мозгового кровообращения и, в основном, для предварительной оценки величины сердечно-сосудистого риска. Но ее колоссальное преимущество заключается в простоте реализации — помимо оценки величины АД и статуса курения, необходимо провести только одно дополнительное исследование — определить уровень холестерина в крови.

Как и в Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2003 г. в документе 2007 г., в систему стратификации риска включены лица, имеющие нормальный уровень АД (систолическое АД 120—129 и/или диастолическое АД 80—84 мм рт.ст.). Основанием для этого является тот факт, что линейный характер зависимости величины риска от уровня АД начинается со значений 115/75 мм рт.ст. [3]. Таким образом, речь идет

■ Хорошо известно, что пульсовое давление увеличивается с возрастом, и этот факт может существенно изменить (снизить) прогностическую ценность пульсового давления.

уже не только о лицах, имеющих АГ, но и о лицах, имеющих дополнительный (по отношению к среднему, статистически не значимому) уровень сердечно-сосудистого риска при нормальном АД. Безусловно, этот подход обоснован, однако для нашей страны он по-прежнему (как и 4 года назад) преждевременен, так как включение лиц с таким уровнем АД в систему наблюдения и курации привело бы к увеличению их числа еще, как минимум, на 40 млн человек. А учитывая то, что из известных нам 40 млн больных с АГ целевой уровень АД имеют не более 15%, ситуация с организационной точки зрения стала бы просто бессмысленной. В то же время Рекомендации американской ассоциации сердца от 2004 г. призывают обозначать высокое нормальное АД как предгипертензию, тем самым подчеркивая значимость и отрицательную прогностическую ценность уровня АД более 120/80 мм рт.ст.

Безусловно, важнейшей особенностью Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК 2007 г. является включение в систему стратификации риска наряду с сахарным диабетом метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Основанием для этого явились исследования, показавшие, что метаболический сердечно-сосудистый синдром увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 1,5 раза [4]. В качестве критериев метаболического синдрома в Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. используются рекомендации NCEP ATP III от 2001 г. [5]. Следует отметить, что в наших национальных Рекомендациях по артериальной гипертензии 2008 г. применяется критерий Международной федерации диабетологов 2005 г. (они же используют Рекомендации по метаболическому синдрому ВНОК 2007 г.). Согласно этим рекомендациям обязательным компонентом метаболического синдрома является абдоминальное ожирение (причем по более жестким критериям, чем в NCEP ATP III 2001 г., а именно окружность живота > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин), плюс два из четырех критериев:

- уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л;
- уровень ЛПВП < 1,03 ммоль/л для мужчин; < 1,29 ммоль/л для женщин;
- уровень АД > 130/85 мм рт. ст. или необходимость снижения АД;
- уровень глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л или сахарный диабет 2-го типа.

С патофизиологической точки зрения такой подход представляется более правильным, поскольку он опирается на принцип «без абдоминального ожирения нет метаболического синдрома». Следует отметить, что метаболические параметры занимают особое место в современной системе стратификации риска. Так, компонентами метаболического синдрома являются 4 (33%) из 12 факторов сердечно-сосудистого риска.

Но это не является единственной особенностью новой структуры факторов сердечно-сосудистого риска. По сравнению с предыдущим документом 2003 г. появились следующие изменения:

- уровень АД включен в перечень факторов риска;
- для пожилых больных в перечень факторов риска включено пульсовое АД;
- снижен порог для общего холестерина (> 5 ммоль/л) и холестерина ЛПНП (> 3 ммоль/л), включены триглицериды (> 1,7 ммоль/л);
- исключено понятие дополнительных факторов риска;
- конкретизировано понятие нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы натощак 5,6—6,9 ммоль/л, нарушение глюкозо-толерантного теста);
- исключен СРБ.

Включение уровня АД в перечень факторов риска главным образом обусловлено тем, что оценка риска проводится больным с нормальным АД при наличии у

них других факторов. Если в Российских рекомендациях 2008 г. категория лиц с нормальным АД не будет рассматриваться, то, соответственно, потеряет смысл и включение уровня АД в перечень факторов риска. Необходимо отметить, что в последние годы появились публикации, посвященные так называемому «парадоксу ожирения» («obesity paradox»). Суть этого парадокса заключается в том, что в ряде обсервационных работ было показано положительное влияние, которое оказывает избыточная масса тела на уровень смертности и возникновение сердечно-сосудистых осложнений. Авторы этих исследований отметили наименьший уровень смертности у лиц с ИМТ от 27 до 32 кг/м², тогда как ИМТ менее 25 кг/м² и более 32 кг/м² сопровождался увеличением показателей развития сердечно-сосудистых осложнений и уровня смертности.

Мы считаем, что необходимо включить пульсовое давление в список в качестве самостоятельного фактора риска для пожилых больных. Правильнее сказать, что это основной гемодинамический фактор риска для данной категории лиц, имеющих, как правило, изолированную систолическую форму АГ [6, 7]. Следует также отметить, что введение пульсового давления в качестве самостоятельного фактора риска будет способствовать более внимательному отношению врачей к результатам проводимой ими гипотензивной терапии. Дело в том, что нередко, при существенном снижении систолического АД и даже достижении его целевого значения, одновременно происходит выраженное снижение диастолического АД (что достигается легче, нежели снижение систолического АД) и пульсовое АД в итоге остается высоким, то есть фактор риска при этом сохраняется [6].

В то же время хорошо известно, что пульсовое давление увеличивается с возрастом, и этот факт может существенно изменить (снизить) прогностическую ценность пульсового давления. Четкое разграничение пульсового давления и возраста в будущих исследованиях, на наш взгляд, позволит объективно определить место этого показателя в ведении пациентов с АГ.

Снижение пороговых значений показателей общего холестерина и холестерина ЛПНП и приведение их, таким образом, в соответствие с рекомендациями липидологов не нуждается в дополнительных комментариях. Исключение из списка повышенной концентрации высокоспецифичного СРБ свидетельствует не о том, что он не является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а о том, что он, скорее всего, редко используется для оценки риска таких больных на практике.

В Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. появились дополнительные возможности для оценки поражения органов-мишеней. В первую очередь это касается исследования состояния артериальных сосудов. Введение критерия жесткости крупных эластических сосу-

дов позволяет оценить скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном отрезке артериального дерева, что соответствует длине аорты. Значение скорости пульсовой волны более 12 м/с является объективным критерием выраженного повышения жесткости аорты. В настоящее время убедительно показано, что этот параметр является независимым фактором риска развития инсультов и инфаркта миокарда у больных с неосложненными формами АГ [8]. Кроме того, согласно современным представлениям повышенная жесткость крупных эластических сосудов является важнейшим механизмом развития изолированной систолической гипертензии [9]. Следует признать, что стоимость оборудования для наиболее точного измерения скорости пульсовой волны пока сопоставима со стоимостью стресс-системы среднего класса, поэтому в ближайшие годы оно, скорее всего, будет использоваться только для проведения научных исследований.

Еще одним новым критерием поражения органов-мишеней является лодыжечно-плечевой индекс, определяемый по соотношению величины систолического АД на голени и плече. Поскольку в норме систолическое АД на нижних конечностях выше, чем на верхних, этот параметр должен быть больше 1. Если же он составляет 0,9 и менее, это свидетельствует о наличии препятствия кровотоку в подвздошных, бедренных или подколенных артериях, то есть о высокой вероятности их атеросклеротического поражения.

Главным способом оценки атеросклеротического поражения крупных артерий по-прежнему является ультразвуковое исследование сонных артерий. Но в отличие от прежних рекомендаций факт наличия атеросклероза определяется только при исследовании бифуркации и внутренней сонной артерии (при утолщении комплекса «интима-медиа» более 1,3 мм или более чем на 50% по сравнению с соседним участком или при обнаружении бляшки). Утолщение комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии более 0,9 мм расценивается как факт ремоделирования (гипертрофии стенки) крупных эластических артерий без прямого указания механизма его развития. Видимо, в этом случае надо предполагать как минимум тройной механизм развития — инволютивный артериосклеротический, гипертензионный и атеросклеротический, причем последний морфологически очень трудно дифференцировать с артериосклеротическим. Существует прямая связь между утолщением комплекса «интима-медиа» и наличием атеросклеротических бляшек в сонной артерии, с одной стороны, и вероятностью развития инсультов и инфарктов — с другой [10].

В Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. предлагается еще один способ неинвазивной оценки атеросклеротического поражения артерий: определение наличия отложения кальция в коронарных артериях с помо-

щью мультиспиральной компьютерной томографии. Данный метод с очень высокой точностью свидетельствует об атеросклеротическом поражении коронарных артерий, однако пока мало доступен.

По поводу активно изучаемого в последние годы явления дисфункции эндотелия пока можно сделать неутешительный вывод об отсутствии единого валидизированного метода оценки данного параметра. Сложность заключается также в том, что функция эндотелия может в значительной степени варьироваться на протяжении одного сосуда или даже его сегмента.

При оценке поражения сердца при АГ предлагается оценивать два новых параметра. Во-первых, определять не только факт ремоделирования левого желудочка по критерию соотношения толщины стенки левого желудочка к его радиусу (патология при значении $ТСлж/Рлж \geq 0,45$), но и вариант ремоделирования. $ТСлж/Рлж \geq 0,42$ и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММлж) свидетельствуют о наименее благоприятном варианте — концентрической гипертрофии (ГЛЖ), $ТСлж/Рлж \geq 0,42$ и увеличение ИММлж — об эксцентрическом типе ГЛЖ и $ТСлж/Рлж \geq 0,42$ и нормальный ИММлж — о концентрическом ремоделировании. Во-вторых, предлагается оценивать размер левого предсердия у больных АГ, поскольку его увеличение свидетельствует о повышенном риске развития мерцательной аритмии, сердечно-сосудистых осложнений и даже смерти. Актуальность этого параметра стала очевидной после того, как были получены данные о возможности ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) предотвращать развитие мерцательной аритмии. Возможно, это связано с тем, что данные препараты оказывают позитивное влияние на толщину стенки и жесткость левого желудочка, способствуя уменьшению степени его диастолической дисфункции, степени механической нагрузки на левое предсердие и, вторично, предотвращению его геометрического и электрического ремоделирования.

Каких-либо принципиальных изменений в возможностях оценки поражения головного мозга при АГ за последние годы не произошло. Сам факт органического поражения мозга по-прежнему предлагается оценивать с помощью магнитно-резонансной томографии, которая в этом отношении существенно превосходит возможности компьютерной томографии. Состояние когнитивных функций у больных с АГ исследуется посредством тестовых опросников.

Проводя оценку поражения почек, по-прежнему необходимо оценить факт микроальбуминурии (МАУ), протеинурии и состояния фильтрационной функции. Подчеркивается, что увеличение коэффициента альбумин/креатинин мочи $\geq 3,9$ мг/г для мужчин и $\geq 7,5$ мг/г для женщин прямо связано с сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертностью. При этом для того, чтобы усилить значимость патофизио-

логического феномена, предлагается вместо термина «МАУ» использовать термин «альбуминурия низких градаций». Подчеркивается, что альбуминурия должна измеряться более чувствительными методами даже у больных без СД и при отрицательных результатах с тест-полосками, а также то, что точность оценки альбуминурии существенно повышается при определении ее в разовых, а не в ночных порциях мочи. Наконец, скорость клубочковой фильтрации рекомендуется определять с помощью формул MDRD (учитывая пол, возраст, расу), а клиренс креатинина рассчитывать по формуле Cockcroft-Gault (учитывая пол, возраст, расу, вес).

Существенные изменения произошли в подходах к терапии АГ. В первую очередь необходимо отметить, что более жесткий, чем у большинства больных АГ, целевой уровень АД 130/80 мм рт.ст. теперь предлагается не только больным с сахарным диабетом, но также пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. Именно последняя позиция вызвала большое количество сомнений в плане реалистичности и безопасности достижения таких целевых значений. Проект новых Российских рекомендаций по АГ предлагает, во-первых, снижать АД у таких больных до данного уровня насколько возможно медленно — в течение недель и даже месяцев, а во-вторых, быть особенно осторожными в отношении выбора именно такого жесткого целевого уровня у больных с выраженным стенозом сонных артерий.

Здесь целесообразно обратить внимание на разницу понятий «целевой» уровень АД и «пороговое» значение АД. Последнее понятие предполагает значение АД, соответствующее АГ. Как известно, величина порогового АД зависит от способа измерения, что отражено в *таблице 2*.

В качестве основных средств антигипертензивной терапии предлагается использовать пять классов препаратов — иАПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные диуретики и бета-адреноблокаторы (БАБ). Накануне выхода Европейских рекомендаций 2007 г. применение БАБ в качестве основного средства для лечения АГ, после проведения нескольких мета-анализов, и в первую очередь L.H. Lindholm, et al. [11], неожиданно оказалось под угрозой. В упомянутом мета-анализе в качестве главного «обвинения» фигурировал тот факт, что относительный риск развития инсульта на фоне приема БАБ оказался на 19% выше, чем при приеме других лекарственных средств. Безусловно, эта претензия справедлива, но необходимо отметить, что доказательная база опирается на опыт применения атенолола, пропранолола, метопролола гидротартрата, а также окспренолола и не имеет отношения к результатам лечения бисопрололом, карведилолом и небивололом. Правда, следует отметить, что у трех последних препаратов пока нет собственной убедительной доказательной базы.

Таблица 2. Пороговые значения АД в зависимости от способа его регистрации

	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Клиническое (офисное) АД	140	90
СМАД средне-суточное АД	125—130	80
СМАД дневное АД	130—135	85
СМАД ночное АД	120	70
Домашнее АД	130—135	85

Тем не менее Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2007 г. предлагают использовать БАБ в специальных клинических ситуациях, к которым относятся стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность. Кроме того, отмечается, что БАБ, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, не должны применяться у больных с метаболическим синдромом или при наличии высокого риска развития сахарного диабета.

БРА в нашей стране по-прежнему довольно редко назначаются больным АГ. В то же время в Европейских странах их позиции резко усилились, в связи с тем, что существенно расширены показания для их применения. Перечень показаний к назначению БРА почти сравнялся с таковым для иАПФ (табл. 3).

В Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. предлагается начинать комбинированную терапию сразу всем больным с АГ 2—3-й степени, при наличии высокого и очень высокого риска, а также категории больных с

Таблица 3. Показания к назначению иАПФ и БРА при лечении АГ

иАПФ	БРА
ХСН	ХСН
Перенесенный ИМ	Перенесенный ИМ
Дисфункция ЛЖ	—
Диабетическая нефропатия	Диабетическая нефропатия
Недиабетическая нефропатия	—
МАУ/протеинурия	МАУ/протеинурия
ГЛЖ	ГЛЖ
Фибрилляция предсердий	Фибрилляция предсердий
Метаболический синдром	Метаболический синдром
Каротидный атеросклероз	—
—	Кашель при приеме иАПФ

целевым уровнем АД 130/80 мм рт.ст. В качестве эффективных комбинаций с хорошей толерантностью и имеющих доказательную базу рекомендовано 6 вариантов: тиазидные диуретики + иАПФ, тиазидные диуретики + БРА, БКК + иАПФ, БКК + БРА, БКК + тиазидные диуретики, БАБ + БКК (дигидропиридины). По сравнению с предыдущим документом их перечень уменьшился на три позиции: БАБ + тиазидные диуретики, альфа-адреноблокаторы + БАБ, альфа-адреноблокаторы + иАПФ. В отношении комбинации БАБ + тиазидные диуретики уже говорилось, что это обусловлено наличием дисметаболических эффектов у препаратов обоих классов. Однако следует отметить, что, во-первых, в большинстве исследований, которые использовались для анализа, применяемые дозы тиазидных диуретиков составляли, как правило, более 12,5 мг и могли достигать 50 мг. Во-вторых, в качестве БАБ обычно применяли атенолол и не оценивали более новые препараты — высокоселективные или имеющие способность вазодилатации. В связи с этим в проекте новых Российских рекомендаций не исключается применение низких доз тиазидных диуретиков (6,25 мг) в комбинации с высокоселективными БАБ, а также БАБ, имеющих альфа-блокирующий эффект или способность стимулировать выработку оксида азота. Кроме того, не исключается возможность комбинации БАБ с альфа-блокатором, поскольку мужчинам, больным АГ и имеющим гиперплазию предстательной железы и ИБС, назначение обоих классов препаратов может быть просто необходимо. Более того, препарат карведилол обладает свойствами одновременно бета- и альфа-блокатора.

Известно, что более чем у 80%

лиц старше 80 лет наблюдается АГ, причем, как правило, изолированная систолическая по своему гемодинамическому профилю. В Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. указывается, что, согласно данным имеющихся мета-анализов, у этой категории больных, так же как и у лиц в возрасте 60—80 лет, на фоне антигипертензивной терапии происходит снижение рисков фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (в т.ч. инсультов), однако общая смертность при этом не уменьшается. В исследованиях, в которые были включены лица этого возраста наряду с пациентами более младшего возраста, изучали практически все классы антигипертензивных средств. Так, в исследовании SHER применяли хлорталидон +/- атенолол vs плацебо, EWPHE — гидрохлортиазид + триамтерен vs плацебо, STOP — атенолол, метопролол, пиндолол и гидрохлортиазид, Syst-Eur — нитрендипин +/- эналаприл +/- гидрохлортиазид, HYVET pilot — бендрофлуметиазид, лизиноприл vs плацебо и Score — кандесартан vs плацебо + свободное лечение. В отношении

■ Главным способом оценки атеросклеротического поражения крупных артерий является ультразвуковое исследование сонных артерий.

группы больных АГ старше 80 лет был сделан весьма осторожный общий вывод. Несмотря на то что пока ситуация носит неопределенный характер, нет оснований прерывать ранее начатую терапию больному, если он достигает возраста 80 лет.

Следует отметить, что к моменту выхода Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007) не было результатов специально организованных исследований по проверке эффективности и безопасности терапии больных АГ старше 80 лет. Поэтому результаты исследования HYVET, включавшего 3845 больных в возрасте 80 лет и старше с САД 160–199 мм рт.ст. и ДАД ≤ 109 мм рт.ст., действительно очень важны. Одна половина пациентов получала индапамид (ретардную форму) с последующим последовательным добавлением при необходимости 2 и 4 мг периндоприла, другая половина получала плацебо. Первичная конечная точка предполагала учет всех случаев инсульта. К вторичным точкам относились общая смертность, смертность от инсульта, сердечно-сосудистая смертность, сердечная смертность (фатальный инфаркт миокарда, фатальная сердечная недостаточность и внезапная смерть) и сердечная недостаточность. Продолжительность исследования составила 5 лет.

На основе первого промежуточного анализа, сделанного в апреле 2005 г., было рекомендовано продолжить исследование. Второй промежуточный анализ в июле 2007 г. зафиксировал достоверное снижение общей смертности и инсультов в группе активного лечения. В связи с этим по этическим соображениям исследование было досрочно остановлено, а все пациенты в группе, получавшей плацебо, переведены на терапию индапамидом открытым способом.

Таким образом, можно сказать, что результаты исследования HYVET могли существенно повлиять на характер Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007) в отношении подходов к лечению больных АГ старше 80 лет. По крайней мере, сейчас становится понятно, что лечение АГ у этой категории больных не только безопасно, но и позволяет достоверно снизить как сердечно-сосудистую, так и общую смертность.

Выше уже отмечалось, что после выхода в свет Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007) закончился ряд крупных исследований, результаты которых могли в определенной мере повлиять на содержание данного документа. Так, в исследовании ONTARGET сравнивалась эффективность применения иАПФ рамиприла (10 мг/сут) и комбинации рамиприла (10 мг/сут) с БРА телмисартаном (80 мг/сут) у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, как имеющих АГ, так и у лиц с нормальным АД. Вопреки ожиданию комбинация иАПФ + БРА не имела какого-либо преимущества перед иАПФ в плане влияния на первичную конечную точку (сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию по поводу ХСН). Пожалуй, можно отметить тенденцию (недостоверную) к боль-

шему влиянию на этот показатель комбинированной терапии иАПФ+БРА у больных с САД < 134 мм рт.ст. и с САД > 150 мм рт.ст., а также у больных с низким риском по критериям исследования HOPE и у больных с сахарным диабетом. С другой стороны, на грани достоверности оказалась возможность рамиприла позитивно воздействовать на значение первичной конечной точки у больных с САД > 150 мм рт.ст. Но самым неприятным оказалось то, что на фоне приема комбинации иАПФ + БРА достоверно чаще развивалась почечная недостаточность ($p=0,005$). Таким образом, ответ на один из вопросов, которые были поставлены перед исследованием ONTARGET, отрицателен, и пока комбинация иАПФ + БРА сохраняет свой статус лишь как «возможная». Таким образом, представленные на настоящий момент результаты данного исследования, скорее всего, не повлияли бы на содержание Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007).

Еще одно исследование, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии, называлось ACCORDLISH. В рамках данного исследования впервые сравнивалась результативность фиксированных комбинаций амлодипин (5–10 мг) + беназеприл (10–20 мг) и беназеприл (10–20 мг) + гидрохлоротиазид (12,5–25 мг). Иными словами, сравнивалась эффективность «старой», хорошо проверенной комбинации иАПФ+тиазидный диуретик с «новой» комбинацией БКК + иАПФ. В исследование, которое продолжалось 5 лет, было включено 11 400 больных АГ с САД > 160 мм рт.ст. в возрасте старше 55 лет, с ожирением, имеющих сердечно-сосудистые или почечные заболевания или поражение органов-мишеней, причем 60% из них страдали СД 2-го типа. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризацию миокарда и внезапную сердечную смерть. В итоге гипотензивный эффект оказался более выраженным на фоне приема комбинации БКК + иАПФ — разница составила 0,7 мм рт.ст. ($p<0,05$). Но главное, что при использовании данной комбинации сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность (главная комбинированная конечная точка) оказались ниже на 20% ($p=0,0002$). Причем это касалось практически всех компонентов конечной точки (хотя разница по ним была недостоверной, за исключением частоты коронарной реваскуляризации). И только вероятность внезапной смерти была недостоверно ниже при использовании комбинации иАПФ + тиазидный диуретик.

Скорее всего, результаты данного исследования тоже не повлияли бы принципиально на содержание Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007), так как обе комбинации с успехом используются на практике, например, сейчас в продаже имеются фиксированные комбинации БКК + иАПФ. Поскольку дизайн данного исследо-

вания напоминает «конфликт хорошего с прекрасным», вряд ли можно полагать, что высокоэффективная и безопасная комбинация иАПФ + тиазидный диуретик быстро уступит место «новой» комбинации БКК + иАПФ.

В частности, в исследовании ADVANCE, в котором проверялись парадоксальные, на первый взгляд, результаты исследования UKPDS о большей эффективности контроля АД у больных СД 2-го типа, чем уровня глюкозы в крови, тоже использовалась комбинация иАПФ и диуретика, но не тиазидного, а тиазидоподобного (индапамида). Непосредственно в задачи исследования ADVANCE входила проверка следующей гипотезы: позволяет ли антигипертензивная терапия получить дополнительные преимущества при снижении САД ниже 145 мм рт.ст. у больных СД, причем как у пациентов с АГ, так и без таковой. В исследование, продолжавшееся 5 лет, было включено 11140 больных СД 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, имеющих добавочные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (возраст старше 65 лет, наличие макрососудистых осложнений в анамнезе, наличие микрососудистых осложнений в анамнезе, наличие СД 2-го типа в анамнезе в течение 10 и более лет и других факторов риска). Как уже указывалось, в исследование включались пациенты не только с повышенным, но и с нормальным уровнем АД. Одна половина больных получала нолипрел и нолипрел-форте, другая — плацебо.

В исследовании UKPDS было зафиксировано снижение АД со 159/94 до 144/82 мм рт.ст., а в ADVANCE в группе активной терапии со 145/81 до 136/73 мм рт.ст. При этом среднее АД в группе, получавшей нолипрел, составило 134,7/74,8 мм рт.ст., а в группе плацебо — 140,3/77,0 мм рт.ст. В итоге общая смертность среди больных, получавших комбинацию иАПФ + тиазидоподобный диуретик, по сравнению с плацебо снизилась на 14% ($p=0,025$), сердечно-сосудистая смертность — на 18% ($p=0,027$), а все оцениваемые

макро- и микрососудистые осложнения — на 9% ($p=0,041$). Причем в отношении сосудистых осложнений эффект наблюдался не только среди больных АГ, но также и среди лиц с нормальным АД (правда, степень влияния немного не достигла уровня достоверности).

Таким образом, результаты исследования ADVANCE, если бы они были представлены на полгода раньше, могли бы усилить позицию в отношении активности антигипертензивной терапии у больных с СД 2-го типа, причем не только имеющих АГ 2-й степени, но и у лиц с АГ 1-й степени и, более того, с нормальным АД. Кроме того, данное исследование еще раз подтвердило эффективность и безопасность назначения комбинации иАПФ + диуретик у лиц с СД 2-го типа. Следует отметить, что индапамид не только не является тиазидным диуретиком, но и, как известно, обладает свойствами БКК, что, по сути дела, ставит комбинацию периндоприл + индапамид в промежуточное положение между комбинациями иАПФ + тиазидный диуретик и иАПФ + БКК.

В завершение отметим, что краткий анализ Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007) свидетельствует о существенных изменениях в плане возможностей оценки поражения органов-мишеней, расширении подходов к оценке суммарного сердечно-сосудистого риска, необходимости более жесткого контроля АД у лиц, имеющих ассоциированные клинические состояния, а также смене основополагающих позиций некоторых классов антигипертензивных препаратов. Все это естественно, если учитывать 4-летний интервал между Рекомендациями ЕОАГ/ЕОК 2003 и 2007 гг. Но, как показывает анализ результатов исследований, закончившихся в течение последнего полугодия, очевидно, что некоторые выводы Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2007) могли бы звучать по-другому, что, в свою очередь, было учтено при подготовке наших национальных рекомендаций по АГ.



ЛИТЕРАТУРА

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2007; 25: 1105–1187.
2. D'Agostino R.B. et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple groups investigations. JAMA 2001; 286: 180–187.
3. Vasan R.S., Larson M.C., Leip E.P., et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive population in The Framingham Heart Study. Lancet. 2001; 358: 1682–1686; Lewington S., Clarke R., Qizibash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet 2002; 360: 1903–1913.
4. Gorman C.J., et al. Am J Cardiol 2004; 93: 136–141.
5. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001; 285: 2486–2497.
6. Millar J.A., et al J Hypertension 1999; 17: 1065–1072.
7. Kannel et al AJH 2000; 13: 3S–10S.
8. Laurent S. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003; 34: 1203–1206; Boutouyrie P. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002; 39: 10–15.
9. Safar M.E. Et Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003; 107: 2864–2869.
10. Bots M.L., et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: A Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432–1437.
11. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should b-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. The Lancet 2005; 366: 1545–1553).