

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.

### ФОКУС НА КАРДИОРЕНАЛЬНУЮ ПРОТЕКЦИЮ (Часть 2)

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета  
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
РНПЦ «Кардиология»<sup>2</sup>

*В обзоре представлены обновленные Рекомендации по обследованию и лечению пациентов с артериальной гипертензией, принятые в июне 2018 года на конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии, а затем в августе 2018 года на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов. Особенный интерес представляют различные вопросы, посвященные особенностям лечения артериальной гипертензии в отдельных клинических ситуациях (в фокусе кардиоренальная протекция). Несмотря на крайне высокие уровни доказательств, в новой версии Рекомендаций, многие позиции представленного документа профессиональному сообществу представляются спорными.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хроническая болезнь почек, холестерин, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, заболевания периферических артерий.

S. Rudoy, A. A. Bova, M. M. Livenceva

## FEATURES OF TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SPECIFIC CLINICAL SITUATIONS, FOCUS ON CARDIORENAINAL PROTECTION (Part 2)

*The review presents updated Guidelines for the management of arterial hypertension, adopted at the congress of the European Society of Hypertension in June 2018, and then at the annual congress of the European Society of Cardiology in August 2018. Of particular interest are various questions about the features of the treatment of arterial hypertension in certain clinical situations situations (in focus cardiorenal protection). In the new version of the Recommendations, many of the positions presented in the document to the professional community are contradictory, despite the extremely high level of evidence.*

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, chronic kidney disease, cholesterol, ischemic heart disease, atrial fibrillation, peripheral arterial disease.

### АГТ пациентов при заболеваниях периферических артерий

**П**роблема атеросклероза в настоящее время рассматривается отдельно в плане тактики ведения лиц с атеросклеротическим поражением в зоне каротидного и коронарного бассейнов, а также в рамках первичной профилактики при «бессимптомной» гиперхолестеринемии.

Атеросклероз сонных артерий. Признавая регресс ТИМ сонных артерий на фоне снижения уровня АД все современные рекомендации повторяют руководство 2013 года, подтверждая, что БКК продемонстрировали большую эффективность в уменьшении ТИМ в сравнении с диуретиками и БАБ, а иАПФ – в сравнении с диуретиками.

Стоит отметить, что в 2018 году предсказуемо толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных

артерий ESC исключило из маркеров субклинического атеросклероза, т. к. данное положение – исключение использования ТИМ для стратификации СС-риска ещё было прописано в 2016 году Европейскими рекомендациями по СС-профилактике. Выявление атероматозной бляшки предлагается рассматривать уже не как критерий поражения органа мишени, а как сердечно-сосудистое осложнение (подтвержденное ССЗ) в рамках осложненной (в новой интерпретации европейских рекомендаций) стадии АГ. Вместе с тем следует принять во внимание, что согласно отечественных рекомендаций увеличение ТИМ по-прежнему рассматривается как субклиническое ПОМ. Кроме того, в Российских рекомендациях 2017 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза внесены дополнения в категоризацию СС-риска по SCORE: наличие атероматозной бляшки со стенозом артерии более 50 % соотносится с категорией очень высокого, а при 20–49 % – с категорией высокого риска.

**Коронарный атеросклероз (ИБС).** Тактика ведения пациентов с ИБС строится на вопросе целевых значений АД, который на протяжении многих лет остается дискуссионным. Если Рекомендации 2013 года призывали лишь к снижению пороговых значений САД менее 140 мм рт. ст., то современные данные, опираясь на результаты крупных исследований [1, 2] прописывают более узкий коридор целевых значений – менее 130/80 мм рт. ст. при хорошей переносимости, но выше 120/70 мм рт. ст. из-за увеличения СС-риска при занижении данного уровня АД.

Недавний мета-анализ РКИ по АГТ показал, что на каждые 10 мм рт.ст. снижения САД, отмечается снижение случаев ИБС на 17 % [3]. Еще более убедительным является положительный эффект АГТ на снижение риска инфаркта миокарда. В исследовании INTERHEART продемонстрировано, что популяционный риск инфаркта миокарда в 50 % случаев объясним дислипидемией, а артериальной гипертензией – в 25 % [4]. В другом исследовании на основе реестра более 1 миллиона пациентов показало, что в глобальном масштабе АГ ответственна (удельный вес) за 43 % случаев ИБС (стенокардия и инфаркт миокарда) в возрасте 30 лет [5]. Преимущества АГТ по снижению СС-событий также очевидны в группах пациентов высокого риска с СД.

Сохраняется некоторая неопределённость в отношении оптимального целевого значения АД у пациентов с АГ и доказанной ИБС. В частности, существует ли при ИБС зависимость «J-образной» кривой между достигнутыми АД и СС-исходами [6, 7]. Последний мета-анализ (исследование CLARIFY, n = 22 672), указывает на повышенный риск ИБС как при повышении АД > 140 мм рт. ст., так и при снижении < 120 мм рт. у пациентов с АГ и стабильной ИБС. В отношении ДАД, предыдущие результаты реестра поддерживали идею «J-образной» кривой взаимосвязи диастолического АД ( $\geq 80$  мм рт. ст. и ДАД  $\leq 70$  мм рт. ст.) с повышенным риском СС-событий. Однако новые результаты в 2017 году показали, что повышенное пульсовое давление не является основным фактором, объясняющим взаимосвязь низкого ДАД с риском СС-событий. Более правдоподобным объяснением этой гипотезы авторами рассматривалась более низкая перфузия миокарда в диастолу. Таким образом, при проведении АГТ, следует помнить и о пороговом значении ДАД (70–75 мм рт. ст.) при котором дальнейшее снижение АД может сопровождаться ухудшением течения заболевания [9]. Остается неясной ситуация с явлением J-кривой и у пациентов с ИБС, подверженных реваскуляризации.

Таким образом, целевое АД при ИБС может быть рекомендовано как < 130/80 мм рт.ст. и представляется безопасным, но не ниже < 120/80 мм рт.ст.

У пациентов с симптомной (стабильной) стенокардией БАБ и АКК являются предпочтительными компонентами стратегии АГТ. У пациентов с АГ, перенесших инфаркт миокарда, раннее назначение БАБ и блокаторов РАС может улучшить исходы (уменьшение смертности) [8], доказана эффективность применения антагонистов альдостерона.

**Дислипидемия.** Кроме АГТ пациентам с АГ при умеренном<sup>1</sup> и высоком СС-риске рекомендуется применение статинов. В частности, принимая во внимание результаты исследования JUPITER [9] и HOPE-3 [10], на сегодняшний день очевидна польза снижения уровня ЛПНП в рамках первичной профилактики СС-событий при АГ. При этом в вопросе первичной профилактики и принятия решения относительно старта терапии статинами все рекомендации последних лет (включая обсуждаемые рекомендации ESC по АГ

<sup>1</sup> В отечественной классификации синоним среднего риска.

2018) призывают к достижению целевых значений ЛПНП, основываясь на понимании ключевого пункта – оценки уровня СС-риска. С учетом того, что стратификация СС-риска является ключевым этапом принятия решений о гиполипидемической и дезагрегантной терапии в первичной профилактике пациентов с АГ, вполне оправданными представляются попытки реклассификации групп риска, т. к. на сегодняшний день становится все более очевидным несовершенство общепризнанной шкалы SCORE. К примеру, отмечены попытки выделить из гетерогенной группы лиц промежуточного СС-риска пациентов с высоким риском. Если обратиться к алгоритму оценки СС-осложнений, предложенному в рамках Российских рекомендаций по диагностике профилактики и лечения атеросклероза 2017 года, где в случае обнаружения атероматозной бляшки, пациента сразу реклассифицируют в высокий или очень высокий СС-риск и, соответственно, обосновывают необходимость инициации терапии статинами.

В отношении целевых уровней ЛПНП в различных группах риска целесообразно сделать акцент на категории очень высокого СС-риска, для которой по рекомендациям ESC целевые значения сохраняются на уровне менее 1,8 ммоль/л, как и в Европейских рекомендациях 2016 года по лечению дислипидемий [11], в то время как в Российских рекомендациях с 2017 года пороговые значения для данной категории лиц снижены до 1,5 ммоль/л [12], что, вероятно, продиктовано результатами таких исследований, как FOURIER и IMPROVE-IT. Вместе с тем в нашей стране согласно постановления МЗ РБ № 59 2017 г. у пациентов с высоким и средним (умеренным) СС-риском рекомендуется использовать терапию статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) в дозах достаточных для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП < 3.0 ммоль/л (115 мг/дл). В данном контексте обращает на себя внимание выделение группы экстремально высокого СС-риска согласно классификации Американской ассоциации эндокринологов, которая диктует необходимость более агрессивного снижения уровня ЛПНП (< 1,4 ммоль/л).

Таким образом, анализ научных публикаций последних лет демонстрирует отчетливый фокус на необходимость стратификации СС-риска для решения вопроса о старте терапии статинами, но существование различий в пороговых значе-

ниях уровней ЛПНП в отечественных и Европейских рекомендациях, а также попытки выделения новых подгрупп СС-риска демонстрируют необходимость углубленного анализа по данным вопросам.

### **АГТ пациентов с цереброваскулярными заболеваниями**

Артериальная гипертензия является основным фактором риска как развития геморрагического и/или ишемического инсульта, так и его рецидива. Контроль АГ во время острой фазы ИГМ остается областью неопределенности, т. к. повышенное АД при остром ИГМ часто снижается без терапевтического вмешательства.

*Острое внутримозговое кровоизлияние.* Результаты проведенного в 2013 году РКИ показали, что немедленное снижение АД (в течение 6 ч) до < 140/90 мм рт.ст. приводит к инвалидности или смерти через 3 месяца, но потенциально может уменьшить расширение гематомы и улучшить функциональное восстановление, что в целом считалось безопасным [13]. Однако в последующем РКИ сравнивали немедленное снижение (< 4,5 ч) САД со среднего значения 200 мм рт. ст. до двух разных целевых уровней АД. Интервалы (140–170 против 110–139 мм рт. ст.) показали, что более интенсивное снижение АД не имело преимуществ (одинаковый первичный исход) и было связано с более частыми нежелательными почечными явлениями [14]. Таким образом, немедленное снижение АД у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием в настоящее время не рекомендуется. Одним из возможных предостережений для этой рекомендации являются очень тяжелая АГ (САД  $\geq$  220 мм рт. ст.), т. к. клинических данных по тактике ведения таких пациентов недостаточно. Мета-анализ [15] и данные вторичных исходов из одного РКИ [21] предполагают возможную пользу острого (немедленного) снижения САД до < 180 мм рт.ст. для улучшения функционального восстановления через 3 мес. Таким образом, осторожное снижение (парентеральным путем) АД может рассматриваться у пациентов с заметно повышенным АД (САД > 220 мм рт. ст.).

*Острый ишемический инсульт.* Польза / благоприятный эффект от снижения АД еще менее выражена при остром ишемическом инсульте. Ключевое положение заключается в том, будет ли проводиться тромболитическая терапия, т. к.

в наблюдательных исследованиях сообщается о повышенном риске внутримозгового кровоизлияния при заметно повышенном АД [16]. У пациентов, получающих в/в тромболизис, АД следует снизить и поддерживать на уровне < 180/105 мм рт. ст. в течение по меньшей мере первых 24 ч после процедуры. Польза от острого снижения АД у пациентов с острым ишемическим инсультом, не получавшим тромболизис, неясна. По данным мета-анализа 2015 года снижение АД в раннем периоде после острого ишемического инсульта оказывало нейтральное влияние на предотвращение смертности [17, 18]. При значительно повышенном САД или ДАД (т. е. > 220 или > 120 мм рт.ст. соответственно) клиническое суждение должно сводиться к оценке риск – польза от вмешательства АГТ и, далее следует действовать по клинической ситуации, – как вариант, рассмотреть снижение АД на 15 % при тщательном мониторинге в течение первых 24 ч после начала заболевания [18, 19, 20].

При АД ниже указанного диапазона пользы от гипотензивной терапии в первые 72 ч после инсульта (в 2013 году указывался недельный срок) не отмечено [25, 21]. Для стабильных пациентов с АГ (> 140 / 90 мм рт. ст.) через 3 дня после острого ишемического инсульта следует рассмотреть возможность начала или повторного введения АГП [22].

*Предшествующий (перенесенный) инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА).* При стабильном клиническом состоянии и с АД > 140/90 мм рт.ст., отмечают пользу гипотензивной терапии в виде снижения риска повторного инсульта. Вместе с тем, данных о профилактике рецидива инсульта при старте гипотензивной терапии при нахождении АД в высоком нормальном диапазоне, по настоящее время нет.

В рекомендациях ESC 2018 с целью профилактики как повторного инсульта, так и других ССС рекомендуется возобновить гипотензивную терапию спустя несколько дней после инсульта или сразу после ТИА как для ранее леченных, так и нелеченых пациентов с АГ. Подходящие целевые показатели АД для предотвращения повторного инсульта являются неопределенными, но их следует рассматривать в контексте последовательных выводов из многих мета-анализов, указывающих на снижение основных ССС, при достижении более низких уровней АД. Данный тезис

подтверждается результатами недавнего исследования «Вторичная профилактика малых подкорковых инсультов 3» [23, 24] у пациентов с недавним лакунарным инсультом, в котором было высказано предположение о целевом значении САД < 130 мм рт.ст. В 2013 году рассматривалась категория пожилых лиц, у которых целевой уровень САД допускался более высоким – в пределах 140–150 мм рт.ст.

С целью профилактики церебральных инсультов могут использоваться все классы АГП и любые режимы АГТ, обеспечивающие эффективное снижение АД.

Тем не менее, отдельные РКИ, сравнивающие современные схемы лечения [25, 26] и мета-анализы, показывают, что БАБ менее эффективны при профилактике инсульта, чем другие классы АГП [3, 27]. Среди прочих АГП важная роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ доказана у саратанов [28].

Таким образом, оптимальная АГТ для профилактики инсульта не должна включать БАБ, если только нет убедительных показаний к их применению, учитывая тот факт, что наиболее частым рецидивирующим событием после инсульта является дальнейший инсульт, а не инфаркт миокарда.

*Когнитивная дисфункция и слабоумие.* Несколько эпидемиологических и клинических исследований показали, что АГ в среднем возрасте предсказывает снижение когнитивных функций и деменцию (болезнь Альцгеймера и сосудистую деменцию) у пожилых пациентов [29]. Однако данные о положительном влиянии снижения АД на снижение когнитивных функций скудны и противоречивы. Метаанализ [30] 12 исследований по изучению влияния различных АГП на деменцию и когнитивную функцию продемонстрировал уменьшение частоты и риска когнитивных нарушений и деменции на 9 % при снижении АД. В одном исследовании показано, что достижение лучшего контроля АД в течение 4 лет снижает прогрессирование поражений белого вещества головного мозга и снижение общей когнитивной деятельности [31, 32]. Таким образом, остро возникает необходимость в клинических исследованиях по определению потенциального влияния снижения АД на предотвращение снижения когнитивных функций или задержки деменции, когда когнитивная дисфункция уже присутствует.

### АГ ассоциированное поражение почек

АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП любой этиологии, что позиционирует адекватный контроль АД как важную составляющую профилактических мероприятий. В свою очередь ХБП является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, в том числе фатальных.

У пациентов с ХБП резистентная, «маскированная» гипертензия и повышенное АД в ночное время связаны общими патогенетическими связями, ассоциируясь с более низкой СКФ, высоким уровнем альбуминурии и частоты ПОМ.

Принципиальных изменений терапия пациентов с ХБП не претерпела, сохраняя за собой рекомендации менее жесткого контроля АД с достижением целевого САД от 130 до < 140 мм рт. ст. и диастолического до 80–90 мм рт.ст. (IA). При наличии диабетической и недиабетической нефропатией до настоящего времени нет доказательств того, что снижение АД ниже 130/80 мм рт.ст. дает пациентам какие-либо преимущества с точки зрения прогрессирования почечной недостаточности. Улучшение ренальных исходов у лиц диабетической популяции не смогло продемонстрировать, что снижение протеинурии также последовательно сопровождается снижением жестких точек по СС-исходам. Исключением является наличие явной протеинурии > 1 г / сутки, но доказательства являются слабыми.

*Вопросы альбуминурии и расчет СКФ.* Следует напомнить, что различают 5 стадий ХБП в зависимости от величины СКФ. СКФ на уровне 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> принят в качестве нижней границы нормы. Значение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (умеренное снижение) соответствует гибели более 50 % нефронов. У пожилых лиц (60 лет и старше) показатели СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без факторов риска ХБП расцениваются как возрастная норма.

В сравнении с Рекомендациями 2013 года следует отметить принципиальные изменения в нефрологическом блоке, которые коснулись критериев сопутствующих (подтвержденных) ССЗ и заболевания почек. В частности, выраженная ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) из категории подтвержденных заболеваний почек перемещена в критерии ПОМ. Протеинурия, напротив, как критерий ПОМ при АГ в настоящее время исключена.

Эффекты снижения АД у пациентов с ХБП всегда являлись предметом многочисленных исследо-

ваний. Принято считать, что изменения в экскреции альбумина с мочой являются предикторами почечных и СС-событий [33, 34]. Однако существуют противоречивые исследования, в которых отмечено снижение эффективности АГТ с увеличением СС-событий при уменьшении альбуминурии, и наоборот [35]. В частности, у пациентов с ХБП недавний мета-анализ продемонстрировал значительное снижение терминальной стадии почечной недостаточности на фоне АГТ, но только при наличии исходной альбуминурии и без какого-либо положительного влияния на СС-события. Однако более поздний и более широкий мета-анализ 2017 года у пациентов с ХБП, напротив, показал влияние АГТ на значительное снижение смертности от всех причин (в т.ч. снижение альбуминурии) [36]. Таким образом, вопрос о том, является ли снижение альбуминурии само по себе показателем профилактики ССЗ, остается нерешенным.

*Недиабетическая ХБП.* Доказательства в отношении целевых показателей АД у пациентов с ХБП являются сложными. У пациентов с недиабетической ХБП один мета-анализ показал, что наиболее медленное прогрессирование ХБП было получено при лечении САД в диапазоне 110–119 мм рт.ст. у пациентов с протеинурии > 1 г / день [37]. Напротив, у пациентов с протеинурией < 1 г / день самый низкий риск развития ХБП (не СС-риск) был получен при САД < 140 мм рт. ст. [46]. В другом систематическом обзоре не удалось продемонстрировать, что целевой показатель АД < 130/80 мм рт.ст. улучшает и клинические исходы более чем при целевом значении < 140/90 мм рт.ст. В большой ретроспективной когорте, содержащей 398 419 пациентов с АГ (30 % с диабетом), целевые САД и ДАД для наименьшего риска терминальной стадии почечной недостаточности и смертности составляли 137 и 71 мм рт.ст., соответственно, с явным увеличением риска смертности при САД < 120 мм рт.

Пациенты с ХБП должны получать рекомендации по образу жизни, особенно при ограничении потребления натрия и медикаментозном лечении, когда их офисное АД > 140/90 мм рт. С учетом повышенного риска развития СС-осложнений, у пациентов с поражением почек, особенно при СД, часто показана комплексная терапия – АГП, статины, антиагреганты и др.

Достижение рекомендуемых целевых показателей АД при ХБП обычно требует комбиниро-

ванной терапии, которую следует начинать с комбинации блокатора РАС с БКК или диуретиком. При ХБП не рекомендованы антагонисты минералкортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС в связи с риском резкого ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии. Если креатинин сыворотки достигает 1,5 мг/дл или рСКФ < 30 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, то тиазидные диуретики заменяют петлевыми. Препаратами выбора являются иАПФ или БРА с внепочечным путем элиминации. Многочисленными РКИ показано, что препараты, блокирующие РАС эффективнее уменьшают альбуминурию, чем другие АГП, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии, а также более эффективно предотвращают первое появление микроальбуминурии [38]. Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется [5].

Следует помнить, что снижение АД при начатой АГТ у пациентов, страдающих АГ, часто приводит к острому повышению уровня креатинина в сыворотке на целых 20–30 % (ожидаемое снижение рСКФ – 10–20 %), особенно при использовании блокаторов РАС. Рассматриваемое падение почечного перфузионного давления обычно не отражает явного повреждения почек и носит функциональный характер, но долгосрочное клиническое значение неясно данного процесса остаётся неясным [39, 40]. Таким образом, важное значение имеет тщательный мониторинг электролитов крови и СКФ, а врачи не должны быть встревожены ожидаемым снижением СКФ, при начатой АГТ. Данное снижение АД обычно происходит в течение первых нескольких недель лечения и затем стабилизируется. Если СКФ продолжает снижаться, АГТ следует прекратить и провести скрининг на наличие эндоваскулярных заболеваний.

У пациентов на гемодиализе АГ существенно влияет на выживаемость. Для ведения больных на гемодиализе крайне важно точное и правильное измерение АД, однако АД до сеанса гемодиализа может не отражать средний уровень АД, так как большие колебания натрия и воды в организме способствуют большей вариабельности АД. Доказано, что АД, измеренное по данным самоконтроля, более информативно, чем показатели АД перед сеансом гемодиализа. Гемодиализным пациентам можно назначать все антигипертензивные препараты, кроме диуретиков.

### **АГТ, фибрилляция предсердий и другие аритмии**

Доказано, что АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ФП, одновременно предрасполагая к развитию других видов сердечной аритмии, включая желудочковую. Доказано, что даже высокое нормальное АД связано с инцидентной ФП [41, 42], а АГ, вероятно, является обратимым этиологическим фактором ФП. Как следствие, в разделе подтвержденных ССЗ впервые появилась ФП, которую предлагается рассматривать как проявление АГ.

Развитие ФП при АГ ухудшает прогноз заболевания (увеличение риска ССЗ, смертности, особенно при ГЛЖ), значительно повышает риск развития инсульта (кардиоэмболического генеза) и СН. Соответственно, при отсутствии противопоказаний для профилактики инсульта и других эмболий должны назначаться пероральные антикоагулянты. Одновременно, показан мониторинг связанных рисков (рассчитывается риск развития тромбоемболий по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASc<sub>2</sub>) и профилактики кровотечений. Антикоагулянты следует использовать для снижения риска инсульта даже у пациентов с ФП, у которых АГ является единственным дополнительным фактором риска инсульта.

Учитывая, что АГ значительно повышает риск внутримозговых кровоизлияний, при использовании пероральных антикоагулянтов крайне важно достижение целевого АД < 130/80 мм рт. ст.

Пероральные антикоагулянты следует использовать с осторожностью у пациентов с постоянной неконтролируемой АГ (САД > 180 мм рт.ст. и/или ДАД > 100 мм рт.ст.).

Согласно стратегии АГТ, фибрилляция предсердий является класс-специфическим показанием для назначения БАБ с целью контроля ЧСС. Адекватный контроль АГ у пациентов, получающих антикоагулянты, способствует снижению частоты кровотечений.

У большинства пациентов с постоянной формой ФП имеется высокая частота сокращений желудочков, в связи с чем с целью пульсурежающей терапии в качестве АГП рекомендуются БАБ или недигидропиридиновые АКК (например, дилтиазем и верапамил). Вместе с тем, последние следует избегать у пациентов с пониженной систолической функцией ЛЖ, что может вызвать СН. Рационально использовать комбинацию БАБ с дигоксином для усиления контроля над частотой сокращений желудочков.

В РКИ пациентов с АГ и ГЛЖ<sup>2</sup> и/или высоким риском ССЗ продемонстрированы потенциальные эффекты блокаторов РАС в снижении частоты возникновения первичной ФП по сравнению с БАБ или БКК, что согласуется с аналогичными эффектами блокаторов РАС у пациентов с СН. Профилактический эффект блокаторов РАС по инцидентности ФП косвенно подтверждается базой данных общей практики (записи примерно более 5 миллионов пациентов) в Великобритании. Сообщалось, что применение иАПФ, БРА и БАБ связано с более низким риском возникновения ФП по сравнению с БКК.

Вместе с тем, блокаторы РАС не предотвращают рецидив пароксизмальной или персистирующей ФП [5, 6]. Профилактике рецидива ФП способствует назначение БАБ и АМКР у пациентов с ХСН.

Таким образом, в целом, блокаторы РАС следует рассматривать как часть стратегии гипотензивного лечения у пациентов с АГ и высоким риском ФП (например, ГЛЖ) с целью предотвращения случаев ФП.

### **Гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность**

АГ является ведущим фактором риска развития СН, часто наличествуя в анамнезе этих пациентов, как и ИБС, приводящая к сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНсФВ).

АГ лежит в основе развития ГЛЖ, которая нарушает релаксационные характеристики / диастолическую функцию ЛЖ, и является мощным предиктором развития СН, даже когда систолическая функция ЛЖ нормальная или сохранная (т. е. АГ может приводить к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ)) без предшествующего ИМ). Значительный вклад в патогенез СН вносят АГ-ассоциированные периваскулярный фиброз миокарда и структурные изменения крупных и мелких артерий («микроваскулярная болезнь»).

В целом, АГ оказывает значительное влияние на снижение риска возникновения и/или предупреждения прогрессирования СН (включая не-

обходимость повторных госпитализаций по поводу декомпенсации), особенно у пожилых и очень старых пациентов.

Снижение АД приводит к регрессии ГЛЖ, что сопровождается снижением СС-событий и смертности. Величина регрессии ГЛЖ связана с исходной массой ЛЖ, продолжительностью АГТ, снижением САД и используемых FUG/В частности, БРА, иАПФ и БКК имеют большую эффективность в отношении регрессии ГЛЖ по сравнению с БАБ [45] или диуретиками. Среди БАБ рекомендованы карведилол, метопролола сукцинат, бисопролол и небиволол (у лиц старше 70 лет), среди иАПФ – зофеноприл (после ИМ), каптоприл, лизиноприл, эналаприл, рамиприл, трандолаприл (в РФ), квинаприл (в РБ)) и среди БРА – кандесартан, валсартан, лозартан<sup>3</sup>), причем в сравнительных исследованиях БКК менее эффективны.

АГТ при СНсФВ следует начинать (если оно еще не начато) при АД > 140/90 мм рт. ст., однако остается неясность в вопросе о пороге снижения уровня АД. Неоднократно подтверждено ухудшение результатов лечения при занижении АД при ХСН, в связи с чем целесообразно избегать его активного снижения до < 120/70 мм рт. ст. Вместе с тем, окончательная интерпретация таких данных и затруднена из-за возможной обратной причинно-следственной связи). В редких случаях допускается более низкое АД в случае необходимости назначения лекарственных средств по непосредственным показаниям при ХСН в силу их протективного эффекта. Препаратами выбора при АГ с установленной СНсФВ служат иАПФ, БРА, БАБ и АМКР (например, спиронолактоном и эплереноном) – все эффективны для улучшения клинического, тогда как для диуретиков доказательства ограничиваются симптоматическим улучшением. Если требуется дополнительное снижение АД, можно рассмотреть дигидропиридиновые АКК.

Сакубитрил / валсартан может использоваться как гипотензивное средство при СНсФВ в качестве альтернативы иАПФ или БРА [46].

Не должны использоваться недигидропиридиновые БКК (дилтиазем и верапамил), альфа-блокаторы и препараты центрального действия, такие как моксонидин.

<sup>2</sup> Антигипертензивная терапия рекомендована всем пациентам с ГЛЖ. У пациентов с ГЛЖ терапия должна начинаться с блокаторов РААС и АКК. ГЛЖ, особенно концентрическая, сопровождается СС – риском более 20 % в ближайшие 10 лет. Уменьшение ГЛЖ тесно связано со снижением АД. В исследовании LIFE было доказано значительное снижение СС-смертности в зависимости от регресса ГЛЖ.

<sup>3</sup> В РБ допускается назначение эпросартана, телмисартана, ирбесартана, тогда как не все рекомендации поддерживают эти данные; кроме того, преимущество указанных БРА перед иАПФ сомнительно и должны использоваться только при непереносимости иАПФ.

У пациентов с СНсФВ пороговые и целевые показатели АД рассматриваются и соответствуют таковым, как и при СНсФВ, однако оптимальная стратегия АГТ не известна. Пациенты с СНсФВ обычно имеют множественные сопутствующие заболевания, которые могут неблагоприятно влиять на исходы и осложнять АГТ.

### Список сокращений

АГП – антигипертензивные препараты;  
 АГТ – антигипертензивная терапия;  
 БАБ – β-адреноблокаторы;  
 БКК – блокаторы кальциевых каналов;  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина;  
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента;  
 СН – сердечная недостаточность.

### Литература

1. Vidal-Petiot, E., Ford, I., Greenlaw, N., Ferrari, R., Fox K. M., Tardif, J. C. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142–52. doi:10.1016/S0140-6736(16) 31326-5
2. Böhm, M., Schumacher, H., Teo, K. K., Lonn, E. M., Mahfoud, F., Mann, J. F. E. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ON-TARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389(10085): 2226–37. doi:10.1016/S0140-6736 (17)30754-7
3. Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
4. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
5. Rapsomaniki, E., Timmis, A., George, J., Pujades-Rodriguez, M., Shah, A. D., Denaxas, S., White, I. R., Caulfield, M. J., Deanfield, J. E., Smeeth, L., Williams, B., Hingorani, A., Hemingway, H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383:1899–1911.
6. Bangalore, S., Qin J., Sloan, S., Murphy, S. A., Cannon, C. P. PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*2010;122:2142–2151.
7. Messerli, F. H., Mancia, G., Conti, C. R., Hewkin, A. C., Kupfer, S., Champion, A., Kolloch, R., Benetos, A., Pepine, C. J.

Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–893.

8. Law, M. R., Morris, J. K., Wald, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665
9. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M. J., Kastelein, J. J. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2010;359 (21):2195–207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
10. Yusuf, S., Bosch, J., Dagenais, G., Zhu, J., Xavier, D., Liu, L. et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016;374(21):2021–31. doi:10.1056/NEJMoa1600176
11. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw27
12. Аронов, Д. М., Арабидзе, Г. Г., Ахмеджанов, Н. М., Балахонова, Т. В., Барбараш, О. Л., Бойцов, С. А. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. 2017. [Электронный ресурс] <https://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmenas-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza>
13. Anderson, C. S., Heeley, E., Huang, Y., Wang, J., Stapf, C., Delcourt, C., Lindley, R., Robinson, T., Lavados, P., Neal, B., Hata, J., Arima, H., Parsons, M., Li, Y., Wang, J., Heritier, S., Li Q., Woodward, M., Simes, R. J., Davis, S. M., Chalmers, J. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl J. Med* 2013;368:2355–2365.
14. Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Barsan, W. G., Hanley, D. F., Hsu, C. Y., Martin, R. L., Moy, C. S., Silbergleit, R., Steiner, T., Suarez, J. I., Toyoda, K., Wang, Y., Yamamoto, H., Yoon, B. W. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033–1043.
15. Tsvigoulis, G., Katsanos, A. H., Butcher, K. S., Boviatis, E., Triantafyllou, N., Rizos, I., Alexandrov, A. V. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2014;83:1523–1529.
16. Wu, W., Huo, X., Zhao, X., Liao, X., Wang, C., Pan, Y., Wang, Y., Wang, Y. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016; 11:e0144260.
17. Lee, M., Ovbiagele, B., Hong, K. S., Wu, Y. L., Lee, J. E., Rao, N. M., Feng, W., Saver, J. L. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke* 2015;46:1883–1889.
18. Zhao, R., Liu, F. D., Wang, S., Peng, J. L., Tao, X. X., Zheng, B., Zhang, Q. T., Yao, Q., Shen, X. L., Li, W. T., Zhao, Y., Liu, Y. S., Su, J. J., Shu, L., Zhang, M., Liu, J. R. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e896.
19. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P. Jr., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., Khatri, P., McMullan, P. W. Jr.,



- Qureshi, A. I., Rosenfield, K., Scott, P. A., Summers, D. R., Wang, D. Z., Wintermark, M., Yonas, H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
20. Sandset, E. C., Murray, G. D., Bath, P. M., Kjeldsen, S. E., Berge, E. Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. *Stroke* 2012;43:2108–2114.
21. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:617–628.
22. Robinson, T. G., Potter, J. F., Ford, G. A., Bulpitt, C. J., Chernova, J., Jagger, C., James, M. A., Knight, J., Markus, H. S., Mistri, A. K., Poulter, N. R. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:767–775.
23. Odden, M. C., McClure, L. A., Sawaya, B. P., White, C. L., Peralta, C. A., Field, T. S., Hart, R. G., Benavente, O. R., Pergola, P. E. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016;67:63–69.
24. White, C. L., Szychowski, J. M., Pergola, P. E., Field, T. S., Talbert, R., Lau, H., Peri, K., Benavente, O. R. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:722–729.
25. Dahlof, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Beevers, G., de Faire, U., Fyhrquist, F., Ibsen, H., Kristiansson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L. H., Nieminen, M. S., Omvik, P., Oparil, S., Wedel, H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
26. Collier, D. J., Poulter, N. R., Dahlof, B., Sever, P. S., Wedel, H., Buch, J., Caulfield, M. J. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens* 2011;29:583–591.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127) (April 2018).
28. Сидоренко, Б. А., Преображенский, А. В., Сопяевенко, А. В., Иванова, Н. А., Стеценко, Т. М. Кандесартан – новый блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. – 2004. – № 1. – [Электронный ресурс]. – URL: [medi.ru<ahref=http://medi.ru/doc/091605.htm>](http://medi.ru/doc/091605.htm)].
29. Emdin, C. A., Rothwell, P. M., Salimi-Khorshidi, G., Kiran, A., Conrad, N., Callender, T., Mehta, Z., Pendlebury, S. T., Anderson, S. G., Mohseni, H., Woodward, M., Rahimi, K. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 2016;47:1429–1435.
30. Levi Marpillat, N., Macquin-Mavier, I., Tropeano, A. I., Bachoud-Levi, A. C., Maison, P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1073–1082.
31. Godin, O., Tzourio, C., Maillard, P., Mazoyer, B., Dufouil, C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;123:266–273.
32. Snyder H. M., Corriveau R. A., Craft S., Faber J. E., Greenberg S. M., Knopman D., Lamb B. T., Montine T. J., Nedergaard M., Schaffer C. B., Schneider J. A., Wellington C., Wilcock D. M., Zipfel G. J., Zlokovic B., Bain L. J., Bosetti F., Galis Z. S., Koroshetz W., Carrillo M. C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:710–717.
33. Schmieder, R. E., Mann, J. F., Schumacher, H., Gao, P., Mancina, G., Weber, M. A., McQueen, M., Koon, T., Yusuf, S. ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–1364.
34. de Zeeuw, D., Remuzzi, G., Parving, H. H., Keane, W. F., Zhang, Z., Shahinfar, S., Snapinn, S., Cooper, M. E., Mitch W. E., Brenner, B. M. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
35. Bakris, G. L., Sarafidis, P. A., Weir, M. R., Dahlof, B., Pitt, B., Jamerson, K., Velazquez, E. J., Staikos-Byrne, L., Kelly, R. Y., Shi V., Chiang, Y. T., Weber, M. A. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173–1181.
36. Malhotra, R., Nguyen, H. A., Benavente, O., Mete, M., Howard, B. V., Mant, J., Odden, M. C., Peralta, C. A., Cheung, A. K., Nadkarni G. N., Coleman, R. L., Holman, R. R., Zanchetti, A., Peters, R., Beckett, N., Staessen, J. A., Ix, J. H. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1498–1505.
37. Jafar, T. H., Stark, P. C., Schmid, C. H., Landa, M., Maschio, G., de Jong, P. E., de Zeeuw, D., Shahinfar, S., Toto, R., Levey, A. S. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
38. Sim, J. J., Shi J., Kovesdy, C. P., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen, S. J. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:588–597.
39. Clase, C. M., Barzilay, J., Gao P., Smyth, A., Schmieder, R. E., Tobe, S., Teo, K. K., Yusuf, S., Mann, J. F. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017;91:683–690.
40. Schmidt, M., Mansfield, K. E., Bhaskaran, K., Nitsch, D., Sørensen, H. T., Smeeth, L., Tomlinson, L. A. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ* 2017;356:j791.
41. Conen, D., Tedrow, U. B., Koplan, B. A., Glynn, R. J., Buring, J. E., Albert, C. M. Influence of systolic and diastolic

## ☆ **Обзоры и лекции**

blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009;119:2146–2152. .

42. Grundvold, I., Skretteberg, P. T., Liestol, K., Erikssen, G., Kjeldsen, S. E., Arnesen, H., Erikssen, J., Bodegard, J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012;59:198–204

43. Disertori, M., Latini, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Staszewsky, L., Maggioni, A. P., Lucci, D., Di Pasquale, G., Tognoni, G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–1617

44. Goette, A., Schon, N., Kirchhof, P., Breithardt, G., Fetsch, T., Hausler, K. G., Klein, H. U., Steinbeck, G., Wegscheider, K.,

Meinertz, T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:43–51.

45. Fagard, R. H., Celis, H., Thijs, L., Wouters, S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.

46. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V.C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

Поступила 28.04.2019 г.