

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ (Часть 1)

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»<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. Несмотря на крайне высокие уровни доказательств, в новой версии Рекомендаций, многие позиции представленного документа профессиональному сообществу представляются спорными.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, сахарный диабет, рефрактерная гипертензия, обструктивное апноэ, метаболический синдром.

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

## FEATURES OF TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SPECIFIC CLINICAL SITUATIONS (Part 1)

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. 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, diabetes, refractory hypertension, obstructive sleep apnea, metabolic syndrome.

У различных категорий пациентов в рекомендациях 2018 г. достаточно четко отражены нормативы АД, факторы и стратификация риска АГ, представления о целевых уровнях АД [1].

Впервые добавлены разделы, касающиеся ведения пациентов с такими сопутствующими заболеваниями и особыми ситуациями как, хронической обструктивной болезнью легких, ФП и другими нарушениями ритма, онкологическими заболеваниями, половой дисфункцией. Рекомендации дополнены разделами по пероральной антикоагулянтной терапии, гипогликемической терапии, периоперативному ведению пациентов и по ведению пациентов с гипертоническими кризами, ОНМК, АГ при беременности.

Четко прослеживаются упрощения терапевтических алгоритмов. Внедрение стратегии одной таблетки, приоритет фиксированных комбинаций двух, а при необходимости – трех лекарственных препаратов, начало терапии с двух препаратов в виде фиксированной комбинации показано большинству пациентов. Предпочтение отдается комбинациям блокатора РААС (иАПФ или БРА) с АК и/или диуретиками (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон или индапамид).

Позиция назначения БАБ. Отдельно требуется обсуждение роли БАБ, т.к. обозначены некоторые изменения в их по-

зиции, несмотря на то, что они входят в список базовой антигипертензивной терапии. Согласно новым рекомендациям, они могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов (АГП) только при наличии специфических клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность (СН), стенокардия, перенесенный ИМ, необходимость контроля ритма сердца, беременность или ее планирование. Однако в качестве начальной терапии при неосложненной АГ этот класс препаратов не рекомендован. В этом отношении позиция БАБ стала такой же, как в американских рекомендациях 2017 года [2]. Более того, позиция БАБ по сути дела стала такой же, как в рекомендациях экспертов Национального клинического института Великобритании (NICE) и Британского общества по изучению АГ 2006 года, согласно которой в алгоритме первичного выбора антигипертензивной терапии (АГТ) для лечения пациентов неосложненной АГ β-адреноблокаторы стоят на самом последнем месте и не относятся к препаратам первой линии. При этом в прошлых рекомендациях европейские эксперты отмечали, что критика БАБ (из-за отрицательных метаболических эффектов) не должна относиться к вазодилатирующим представителям, таким как небиволол и карведилол [3]. В Российских рекомендациях к этому списку были добавлены еще метопролол и бисопролол [4]. Однако

в новых Европейских рекомендациях о допустимых к применению при неосложненной АГ представителях БАБ ничего не сказано [4].

Соглашаясь с позицией назначения БАБ по специальным показаниям, данное положение должно быть дополнено клиническими ситуациями с повышением активности симпатической нервной системы, которую в реальной клинической практике мы оцениваем по повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Известно, что у больных АГ часто имеется повышение ЧСС, что вызывает определенные симптомы и приводит к ухудшению качества жизни пациентов. Это нашло отражение в Европейских рекомендациях 2018 года, в которых ЧСС свыше 80 ударов в минуту отнесена к факторам риска АГ. Естественно учитывать наличие повышенной ЧСС при лечении АГ. К сожалению, в Европе и во всем мире нет согласованной позиции по целевым значениям ЧСС у больных АГ. В то же время имеются результаты исследований, подтверждающие связь между ЧСС и риском тяжелых осложнений у этой категории пациентов. В реальной клинической практике эмпирическим ориентиром служит ЧСС 70–80 в мин.

**Антигипертензивная терапия (АГТ) у молодых людей (возраст <50 лет).** Повышение уровня ДАД и изолированная диастолическая гипертензия, в случае их возникновения, чаще встречается у молодых, чем у пожилых пациентов [5]. Существует большая вероятность выявления вторичной гипертензии (у пациентов до 50 лет), распространенность которой может достигать 10%, что следует учитывать, особенно при ее резистентном течении. При АГ 2 и выше степени, а также 1 степени, но с высоким / очень высоким СС-риском (т.е. при наличии ПОМ, ССЗ, СД, ХБП) или у лиц с высоким кардиоваскулярным риском<sup>1</sup>, наряду с изменением образа жизни следует рекомендовать медикаментозное лечение. Нет единого мнения о том, следует ли лечить молодых лиц с неосложненной АГ 1 степени из-за очевидной трудности в проведении обычных клинических исследований по изучению у них исходов, результаты которых наступают только спустя много лет. Вместе с тем, имеющиеся долгосрочные эпидемиологические исследования продемонстрировали четкую связь между АД и долгосрочным риском СС-событий и смертности у молодых лиц с АД > 130/80 мм рт. ст. [6]. Кроме того, более раннее лечение может предотвратить более тяжелое течение АГ с развитием ПОМ, которые не всегда могут быть полностью обратимыми при более позднем начале АГТ. Таким образом, несмотря на отсутствие доказательств РКИ, демонстрирующих преимущества АГТ у молодых лиц с АГ 1 степени неосложненного течения, медикаментозная терапия может считаться обоснованной.

У молодых пациентов с АГ, получающих АГТ, офисное АД целесообразно снижать до < 130/80 мм рт.ст., если лечение хорошо переносится. Вопросы о целевых уровнях АД у молодых пациентов с АГ и низким СС-риском остаются открытыми.

У некоторых молодых здоровых мужчин имеется повышение САД на плечевой артерии (> 140 мм рт.ст.) при нормальных значениях ДАД (< 90 мм рт.ст.). Центральное давление у таких людей иногда может быть нормальным. Нет никаких доказательств того, что АГТ принесет им какую-то пользу. Существуют доказательства, что подобное состояние необязательно будет переходить в систолическую / диастолическую АГ. Этим лица молодого возраста можно рекомендовать только изменение образа жизни, но при условии тщательного динамического наблюдения.

Ряд мета-анализов показал, что у пациентов с АГ центральное АД предсказывает СС-события, при этом существует дифференцированное влияние АГТ на центральное и плече-

вое АД. Вместе с тем, возрастающая прогностическая ценность измерения центрального АД по сравнению с обычным клиническим исследованием (показателем плечевого АД) остается неясной. Исключением может быть изолированная систолическая АГ у молодых, у которых периферическое АД может быть непропорционально повышено относительно нормального центрального АД. Это происходит у небольшой части молодых людей, в основном мужчин с изолированной систолической гипертензией, и остается неясным, подвержены ли такие пациенты более низкому риску, чем предполагает их офисное АД на плечевой артерии.

**АГТ пожилых.** Для целей настоящего раздела «пожилые» пациенты определяется как люди в возрасте ≥ 65 лет. Одним из новых и концептуальных подходов в версии европейских рекомендаций 2018 года является менее консервативная тактика в отношении контроля АД у пожилых.

Ранее целевые уровни САД следовало адаптировать в зависимости от индивидуальной переносимости; однозначно имелись доказательства по назначению АГТ при САД ≥ 160 мм рт.ст. (IA) и убедительно представлялась польза достижения САД между 140–150 мм рт.ст. (IA).

У пожилых пациентов до 80-летнего возраста с АГ существуют веские доказательства в пользу целесообразности регулярной АГТ, основанной на результатах многочисленных РКИ. Мета-анализ РКИ Syst-Eur (Systolic hypertension – Europe), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly) и более ранних MRC (Medical Research Council study), EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial), ANBP (Australian National Blood Pressure study) с участием > 12 тыс. пожилых пациентов, показал, что активное снижение АД сопровождалось снижением СС-смертности на 23%, случаев ИБС на 19%, СН – на 48%, частоты ИМ на 34% [11].

У пациентов старше 80 лет менее жесткий контроль АД ранее был обусловлен предыдущими исследованиями и мета-анализами, показавшими, что АГТ снижает вероятность мозговых инсультов (инфаркт головного мозга, ИГМ), но при этом может увеличивать смертность. В частности, первый метаанализ INDIANA (1999), основанный на суммации данных исследований EWPHE, SHEP и STOP-2, получил очень обнадеживающие данные по снижению на фоне терапии риска МИ на 34%, риска СН на 39%, но отсутствие влияния на СС-смертность и даже некоторое нарастание общей смертности на 6% (SHEP) привело к сдержанному отношению к терапии АГ у пациентов старческого возраста. Не было достигнуто существенного снижения общей смертности и в ряде других последующих РКИ: CASTEL, Syst-Eur. Однако, исследования HYVET (Hypertension the Very Elderly Trial, 2003) стало крупнейшим (с титулом «Исследование года») клиническим РКИ, которое помогло ответить на этот вопрос: – достижение среднего САД 144 мм рт. ст., продемонстрировало значительное снижение общей смертности на 21%, фатального инсульта на 39%, сердечной недостаточности на 64%. Одновременно указано о предостережении, что «очень старые» пациенты (возраст 80 лет и старше) данного исследования были активными и способными к самообслуживанию [7].

Более поздние данные исследования SPRINT с участием большей доли пациентов старше 75 лет (n = 2636) продемонстрировало превосходство более высокоинтенсивной АГТ по сравнению со стандартным лечением (среднее достигнутое значение АД составило 124/62 Vs 135/67 мм рт. ст. соответственно) [8]. Более низкое целевое АД у пожилых пациентов (≥ 65 лет) значительно снизило риск серьезных СС-событий, СН и смерти от всех причин (все на > 30%). Оказалось, что методика измерения АД, используемая в SPRINT, генерировала более низкие значения, чем те, которые регистрируют

<sup>1</sup> Следует знать, что риск ССЗ по краткосрочным прогнозам – 10 летний риск по шкале SCORE и др., у молодых людей часто недооценивается.

ся при обычном измерении АД в офисе. Следовательно, САД в 124 мм рт. ст., наиболее вероятно отражает обычный офисный диапазон САД в 130–139 мм рт. ст. Кроме того, исследование SPRINT в отличие от HYVET показало, преимущества более интенсивного лечения и у «хрупких» пациентов.

Таким образом, предыдущая тактика АГТ может считаться слишком консервативной для многих пожилых и старых и особенно в отношении сохраненных пациентов. Важно отметить, что влияние снижения АД на самочувствие пациента должно тщательно контролироваться, т.к. существует повышенный риск нежелательных явлений (например, травматического падения) в условиях реальной жизни

В настоящее время, эксперты предлагают более низкие отрезные уровни АД для начала АГТ и более низкие целевые уровни АД у пожилых пациентов, подчеркивая важность оценки их биологического, а не хронологического возраста с учетом старческой астении, способности к самообслуживанию, переносимости терапии.

У «крепких» пожилых пациентов (*fit older*) даже в возрасте > 80 лет рекомендуются АГТ и изменение образа жизни при уровне САД  $\geq$  160 мм рт.ст. (IA); в возрасте > 65 лет, но не старше 80 лет – в диапазоне 140–159 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения (класс рекомендаций и уровень доказательности повышен до IA против IIbC в 2013 г.). При условии хорошей переносимости аналогичную АГТ можно рассмотреть и у хрупких (*frail older*) пациентов (IIbB).

Следует иметь в виду, что достижение пациентом определенного возраста (даже 80 лет и более) не является основанием для не назначения или отмены АГТ при условии ее хорошей переносимости (IIIA).

Монотерапия сочтена приемлемой в качестве стартовой для пациентов с АГ 1 степени низкого риска (если САД < 150 мм рт.ст.) и очень пожилых пациентов (старше 80 лет), а также у пациентов со старческой астенией, независимо от хронологического возраста. Позицию монотерапевтического подхода в последнем случае следует признать весьма спорной в силу высокой частоты коморбидной патологии к этому возрасту. Таким образом, данные доказательства у пожилых лиц можно признать достаточно «маргинальными», но вместе с тем приемлемыми для настоящего времени (класс доказательности IIbA).

В целом, для фармакотерапии пожилых лиц с АГ могут использоваться все классы АГП. У пациентов с изолированной систолической АГ предпочтение может отдаваться диуретикам и АКК.

### АГТ у пациентов с сахарным диабетом

Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку высокое АД часто является общей чертой СД 1-го и, в частности, 2 типа. Нередко отмечается «маскированная» АГ с недостаточным снижением АД в ночные часы, в связи с чем у нормотензивных пациентов, особенно при наличии ПОМ, суточное мониторирование АД (СМАД) может быть полезной диагностической процедурой.

Убедительно продемонстрированы преимущества снижения АД при СД с целью снижения основных макро- и микро-сосудистых осложнений СД (включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий), а также снижения смертности. Доказанные преимущества снижения АД при СД также включают значительное снижение частоты терминальной стадии почечной недостаточности, ретинопатии и альбуминурии [26].

Дискуссионным разделом остается вопрос о целевом АД, которое **однозначно рекомендовано до < 140/80 мм рт.ст.** и, только при условии хорошей переносимости – менее САД 130 мм рт., поскольку это может способствовать профилактике инсульта [9, 5]. Следует избегать значений САД < 120 мм рт. [10].

Доказательства о том, связаны ли более низкие целевые показатели АД с дополнительными преимуществами могут быть обобщены следующим образом.

Преимущества по снижению **АД < 135 мм рт.ст. Vs 140 мм рт.ст.** обосновывалось преимущественно результатами ряда крупных исследований – FEVER (2011) [11], суб-исследованием MICRO-HOPE (2000) и, в первую очередь, ADVANCE (2007) [12].

Убедительных доказательств по преимуществу от дальнейшего достижения **САД < 130 мм рт.ст. до 121 мм рт.ст.** по-прежнему нет, т.к. не снижается заболеваемость СЗЗ и смертность от всех причин (данные двух крупных метаанализов 2011 и 2013 г.) [10]. Против снижения САД < 130 мм рт.ст. ранее выступали исследования ACCORD, ретроспективный post-hoc анализ ряда РКИ и общенационального регистра observationalного исследования в Швеции – NDR-BP-II (2012 года) [10]. Одновременно, подчеркивалось, что АГТ не оказывает существенного влияния на диабетическую ретино- и нейропатию у нормо- и гипертензивных пациентов с СД в исследовании ADVANCE и у нормотензивных пациентов с СД 1 типа в исследовании с кандесартаном DIRECT. В целом, «мессенджер» старых руководств запрещал начинать АГТ у пациентов с СД или анамнезом ЦВБ при высоком нормальном АД, ввиду отсутствия доказательств ее пользы (III C).

Вместе с тем, повторный анализ по контролю СС-рисков при СД 2 типа (ACCORD) после исключения из анализа лиц группы по интенсивному снижению уровня глюкозы (что ранее ограничивало тем самым анализ по эффектам снижения АД), показало общее снижение СС-событий при интенсивном снижении САД до < 130 мм рт. ст. [10]; однако дальнейшее снижение САД до < 120 мм рт.ст. вело к повышению риску серьезных СС-событий. Позже, аналогичные данные о преимуществах по снижению риска инсульта при достижении более низкого САД также были получены в результате специального анализа пациентов с СД в исследовании ONTARGET, и в двух крупных метаанализах 2017 года [6].

В отношении ДАД рекомендованы **целевые уровни < 80 мм рт. ст., но не ниже < 70 мм рт.ст.** Более ранние данные свидетельствовали о преимуществе снижения ДАД < 85 мм рт.ст. по снижению основных СС- событий на основании результатов исследований HOT (82,6 мм рт.ст.) [13] и Британского проспективного исследования по диабету UKPDS (80–85 мм рт.ст.) [14]. Совсем недавно, в исследовании «Действие при диабете и сосудистых заболеваниях: Preterax and Diamicron – оценка контроля» (ADVANCE), положительное влияние на исходы ССЗ наблюдалось при ДАД 75 мм рт, что согласуется с упомянутыми выше данными метаанализов и безопасно эффективным снижением ДАД до < 80 мм рт.

Таким образом, у пациентов с СД, получающих АГТ, рекомендуется **целевое офисное САД 130 мм рт.ст.**; пожилым пациентам (возраст > 65 лет) – 130–139 мм рт.ст. (I A), если это допустимо [15, 7].

Следует также обратить внимание на последовательный контроль АД, поскольку вариабельность АД при посещении связана с повышенным риском сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [16].

При рассмотрении вопроса о назначении АГТ при СД важно исключить значительную постуральную гипотензию, которая может отмечаться у людей с диабетом вследствие вегетативной нейропатии. Следует заметить, что диабетическая нейропатия никогда не включалась в качестве контрольных точек в РКИ по изучению АГТ.

Препаратами первого выбора для рассматриваемой категории пациентов являются БРА или иАПФ, т.к. данные препараты более эффективны, чем другие классы лекарств по снижению альбуминурии и появления или прогрессирования диабетической нефропатии, т.е. для них доказан наибольший ренопротективный эффект [5].

Вопрос о приоритете первоочередности назначения иАПФ или сартанов у лиц с нарушениями углеводного обмена или высоким риском возникновения СД остается дискуссионным. Существует консенсус о назначении БРА пациентам, имеющим непереносимость иАПФ.

Лечение обычно следует начинать с комбинации из двух препаратов иАПФ или БРА с БКК или тиазидоподобным диуретиком; в дальнейшем лечение следует корректировать в соответствии с рекомендуемым алгоритмом лечения (см. первый раздел).

Комбинация двух блокаторов РААС (иАПФ с БРА), включая ПИР (ингибитор ренина) алискирен, противопоказана, поскольку сопровождается почечными нежелательными событиями (IIIВ).

Недавние РКИ показали, что новые противодиабетические средства – селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) в почке, могут снизить офисное и амбулаторное АД на несколько мм рт. ст., даже на фоне АГТ, улучшая одновременно контроль АД (что особенно сложно при СД) и прогрессирование ХБП.

### **АГТ у пациентов с метаболическим синдромом**

В настоящее время мнение европейских экспертов о том, что метаболический синдром (МС) является полезной клинической концепцией оспаривается, главным образом из-за трудности доказать, что он добавляет к прогностической силе своих отдельных факторов что-либо отличное.

Вместе с тем терминология и определенные позиции АГТ при МС преемственно сохраняются в постановлении МЗ РФ № 59 2017 г. и рекомендациях РКО 2015 года.

Фармакотерапия должна назначаться у пациентов с МС при АД > 140/90 мм рт. ст. и недостаточной эффективности рекомендаций по изменению образа жизни (I В). Прежде всего, у пациентов с МС необходимо добиваться снижения веса, уделять внимание коррекции метаболических нарушений, замедляющих развитие СД. Несмотря на отсутствие более ранних доказательств, что АГТ оказывает благоприятное влияние на СС-исходы при МС у лиц с высоким нормальным АД (исследование по рамиприлу – DREAM (2008 г.) и по валсартану – NAVIGATOR (2010 г.) настоящая концепция целого уровня АД предполагает его снижение до 130/80 мм рт. ст.

Так как МС можно рассматривать как состояние «предиабета», предпочтительны блокаторы РААС и АКК, поскольку они потенциально улучшают или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность к инсулину (IIа С). БАБ (кроме вазодилатирующих) и диуретики следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их можно в малых дозах, предпочтительно в комбинации с иАПФ и БРА.

Доказано, что комбинации иАПФ и БРА с АКК и диуретиками снижают АД, благоприятно воздействуют на ПОМ и снижают риск развития СД.

Согласно отечественных рекомендаций при МС и инсулинорезистентности, а также у пациентов с гиперсимпатикотонией могут рассматриваться к назначению неселективные БАБ (карведилол, небиволол) и агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР, моксонидин). Данные о преимуществах по применению препаратов центрального действия, в частности АИР, в Европейских рекомендациях не упоминаются.

В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом, что может рассматриваться как их преимущество при полном МС (в 2018 году мочевая кислота вновь рассматривается в качестве фактора риска АГ).

Комбинацию БАБ и диуретика назначать не следует, т.к. оба препарата при неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмены.

### **Обструктивное апноэ во время сна, другие нарушения сна и артериальная гипертензия**

Выраженностью обструктивного апноэ во время сна (ОАС) тесно коррелирует с риском выявления АГ: чем выше индекс апноэ-гиппноэ (и индекс десатураций), тем выше вероятность АГ [17]. Метаанализ, опубликованный в 2010 году стал доказательной базой увеличения вероятности АГ на 17% при увеличении индекса апноэ-гиппноэ на каждые 10 эпизодов/час, в том числе при росте индекса десатураций [18]. Практически, это отрезной момент времени, когда синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) стал рассматриваться в качестве одной из причин развития вторичной АГ и как фактор риска возникновения резистентности к АГТ (т.е. вторичной резистентной гипертензии). Таким образом, с 2018 года более четко определено положение СОАС в структуре факторов риска – теперь СОАС включен в список факторов, модифицирующих (повышающих) риск фатальных СС-осложнений, определенный по шкале SCORE. При этом европейские эксперты уточняют, что наиболее характерно наличие СОАС в возрастной группе 41–65 лет.

Как и ранее, европейские эксперты обращают внимание на то, что наличие СОАС ассоциировано с недостаточным снижением АД ночью. Указывается, что как подозрение на апноэ во сне требует проведения суточного мониторинга АД, так и выявление профиля non-dipper при СМАД является показанием к выполнению специализированных исследований для оценки дыхания во время сна.

Следует отметить, что европейские эксперты не касаются вопроса влияния на течение АГ специфических методов лечения СОАС.

Можно утверждать, что у больных ОАС возможно применение АГП любых классов. В то же время, помня о патогенезе ОАС и характерной гиперсимпатикотонии, в комбинированной терапии следует рассматривать применение препаратов, обладающих симпатолитическим действием (высокоспецифичных агонистов I1-имидазолиновых рецепторов), а также препаратов, уменьшающих задержку жидкости в организме (диуретики, прежде всего антагонистов альдостерона и миналокортикоидных рецепторов).

По результатам проспективных исследований показано, что длительно существующие нарушения циркадианного ритма сна-бодрствования (при сменной работе) повышают риск развития АГ на 23%, а также способствуют прогрессированию тяжести АГ независимо от индекса массы тела, курения и употребления алкоголя [19]. С этой точки зрения, представляется возможным и перспективным использование препаратов экзогенного мелатонина, выработка которого, как правило, изменена при циркадианных нарушениях, что рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев последних, а также других немедикаментозных методов (прежде всего, светотерапии с различными режимами освещения, изменения режима приема пищи, физической активности) [20, 21, 22]. Получены данные о повышении риска выявления и развития АГ при наличии инсомнии [23], о связи периодических движений нижних конечностей во время сна с 4–6-кратным повышением риска гипертензии ночью [24].

### **АГТ у женщин**

Гипертензивные расстройства во время беременности составляют 5–10% во всем мире и остаются основной причиной материнской, внутриутробной и неонатальной заболеваемости и смертности. Материнские риски включают отслойку плаценты, инсульт, полиорганную недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Прием оральных контрацептивов сопровождается небольшим, но значимым повышением АД и развитием АГ примерно у 5% пользователей. Хотя заболеваемость ИМ и ише-

мическим инсультом в возрастной группе женщин, пользующихся ОК, низка и связанный с их применением абсолютный риск мал, прием этих препаратов может оказывать серьезное влияние на здоровье женщин в целом. Необходимо использовать только прогестеронсодержащие препараты, хотя доказательная база пока недостаточна.

АГ у беременных диагностируется при САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. Неизменной осталась классификация по степени повышения уровня АД у беременных, рекомендованная во многих странах мира. Принято выделять 2 степени тяжести АГ: мягкую при уровне АД  $\geq 140/159/90-109$  мм рт. ст. и тяжелую  $\geq 160/110$  мм рт. ст. Отдельно отмечено, что патогенетически АГ, выявляемая во время беременности, неоднородна. Подробно представлены ее варианты: 1) гестационная АГ, развивающаяся после 20 недель беременности и обычно исчезающая в течение первых 6 недель после родов; 2) существующая до беременности (pre-existed) АГ, осложненная гестационной гипертензией с протеинурией; 3) преэклампсия – гестационная гипертензия со значительной протеинурией ( $> 0,3$  г/24 ч или по величине отношению уровня альбумина к креатинину в разовой порции мочи  $\geq 30$  мг/ммоль). При этом протеинурия может быть поздним проявлением преэклампсии, ее следует подозревать в случае, когда гипертензия de novo сопровождается головной болью, зрительными нарушениями, болью в животе или лабораторными отклонениями: тромбоцитопенией и/или повышением маркеров нарушения функции печени; 4) антенатальная гипертензия – этот термин используется в случае, когда повышение АД впервые выявляется после 20 недель беременности и невозможно определить, существовала ли у женщины АГ ранее. Повторное обследование пациентки через 6 недель после родоразрешения в таких случаях помогает установить точный диагноз.

✓ Гендерных отличий в эффективности антигипертензивных препаратов не получено. Выбор препарата на основе возраста и пола, за исключением ограничения применения блокаторов РААС женщин детородного возраста, бездоказателен. Предпочтение отдают таким препаратам, как метилдопа, лабеталол и нифедипин. БАБ, которые могут вызывать задержку роста плода, и диуретики, снижающие ОЦК, рекомендовано использовать с осторожностью.

Дополнительно сделан акцент на тактике ведения и подбора терапии при тяжелой форме АГ во время беременности. До сих пор нет однозначного решения, что считать пороговым значением АД для тяжелой формы АГ.

По данным разных авторов, уровень АД варьирует в пределах 160–180/110 мм рт. ст. В Рекомендациях 2018 года по ведению беременности на фоне ССЗ, разработанных ESC, обозначено пороговое значение уровня систолического АД  $\geq 170$  мм рт. ст., а диастолического АД  $\geq 110$  мм рт. ст., при котором беременная женщина должна быть немедленно госпитализирована в стационар [25]. АГ в этом случае должна назначаться в соответствии с дальнейшей тактикой ведения: пролонгирование беременности или экстренное родоразрешение.

Для ургентного снижения АД при эклампсии не рекомендовано применение внутривенного гидралазина в качестве препарата первой линии, в связи с большим количеством осложнений со стороны плода по сравнению с другими АГП (сульфат магнезии, лабеталол, нитроглицерин). Широко применявшийся ранее нитропруссид натрия в настоящий момент не рекомендован для в/в введения в связи с высоким риском фетальных осложнений (отравление цианидами).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не рекомендуется женщинам для первичной и вторичной профилактики ССЗ. ЗГТ может рассматриваться у более молодых женщин при тяжелых менопаузальных симптомах, с тщательной оценкой пользы от такого лечения и возможного риска.

**Рефрактерная АГ.** Рефрактерной (резистентной) к лечению считается АГ, при которой лечение, включающее изменение (оздоровление) образа жизни и рациональную комбинированную АГТ, состоящую из трех препаратов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого уровня АД.

В новом пересмотре рекомендаций выделены три категории факторов, ассоциированных с резистентной гипертензией: 1) исходные характеристики пациентов (клинико-демографические и сопутствующие заболевания), 2) причины вторичной резистентной гипертензии (частые и нечастые), 3) лекарства и вещества, способствующие повышению АД (рецептурные лекарства и нерецептурные вещества).

Различают *псевдорефрактерную* и *истинную* рефрактерную АГ (РАГ). По современным данным истинная РАГ встречается, не более чем в 5% случаев среди всей популяции больных АГ, однако в отдельных группах больных, например, с ХБП, ее распространенность может достигать до 30–50%.

Псевдорефрактерность к АГТ может быть обусловлена низкой приверженностью пациентов к лечению; не диагностированное «маскированной» АГ или «феномен белого халата»; использование манжеты несоответствующего размера, особенно у пациентов с ожирением; не информирование пациента о необходимости изменения (оздоровления) образа жизни; применение нерациональных комбинаций АГП; назначение их в неполных дозах (инертность клинициста) и т. д.).

Резистентная АГ также связана с более старшим возрастом (особенно  $> 75$  лет), мужским полом, 10-летней оценкой коронарного риска по Framingham  $> 20\%$ ; приемом вазопресорных или веществ, удерживающих натрий, употребление наркотиков (кокаин, анаболические стероиды и т. д.).

Истинная РАГ часто наблюдается у пациентов с ожирением, МС, СД, СОАС, тяжелым ПОМ, при вторичных формах АГ. Тяжелое ПОМ (выраженная ГЛЖ, снижение функции почек, атеросклеротическое поражение артерий (значимая кальцификация плечевой артерии, особенно у пожилых пациентов с сильно кальцинированными артериями) способствует развитию резистентности к лечению. Эффективное лечение этих состояний (заболеваний) будет способствовать уменьшению рефрактерности к АГТ.

Эффективное лечение сочетает в себе изменения образа жизни (особенно снижение потребления натрия у пациентов с ХБП), устранение вредных привычек использование стратегии одной таблетки.

Если целевые уровни АД не достигаются на трехкомпонентной терапии, рекомендовано присоединение спиронолактона в низких дозах (25–50 мг в день) или, если спиронолактон не переносится, другой диуретической терапии (либо эплеренон (50–100 мг/день), либо амилорид (10–20 мг/день), либо высокие дозы ТД<sup>1</sup> (хлорталидон или индапамид) или добавление биспролола или блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов (доксазозина)<sup>2</sup>.

Обоснованием для такого подхода послужили результаты исследования PATHWAY2 (2015), в котором в качестве четвертого антигипертензивного препарата применяли либо спиронолактон, либо биспролол, либо доксазозин [26], а также

<sup>1</sup> Тиазиды / тиазидоподобные диуретики должны быть заменены на петлевые, если СКФ  $< 30$  мл/мин.

<sup>2</sup> Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, амилорид и блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов доксазозин должны быть рассмотрены, если нет противопоказаний. Не все пациенты смогут переносить спиронолактон из-за антиандрогенного побочного эффекта (гинекомастия – в 6%), импотенция у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин; должен быть ограничен прием пациентами с СКФ  $\geq 45$  мл/мин и концентрацией калия в плазме  $\leq 4,5$  ммоль/л. Биспролол и доксазозин имеют доказательную базу для лечения резистентной гипертензии, когда спиронолактон противопоказан или не переносится.

последними крупными метаанализами [27, 28, 29] Прямые вазодилататоры, такие как гидралазин или миноксидил, редко используются, потому что они могут вызвать серьезную задержку жидкости и тахикардии.

Новые препараты для снижения АД (доноры оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингибиторы альдостерон-синтазы, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, и антагонисты эндотелина) еще изучаются.

Требуется дальнейшее изучение и пересмотр критичной позиции Европейских рекомендаций по АГ в отношении выполнения ренальной денервации и реваскуляризации при стенозах почечных артерий. Безусловно, опубликованные рекомендации базируются на результатах значимых, крупных РКИ, метаанализов с высоким уровнем доказательности, однако клинические данные в поддержку денервации почек как эффективной техники снижения АД противоречивы. Данная процедура ведет к выраженному снижению клинического АД, сохраняющемуся в течение нескольких лет. Для большей эффективности и безопасности метода необходимо тщательно подходить к отбору больных для этой процедуры с учетом показаний и противопоказаний. Показания к проведению денервации почечных артерий:

систолическое АД  $\geq 160$  мм рт.ст. ( $\geq 150$  мм рт.ст. у пациентов с СД 2 типа), несмотря на прием 3-х и более гипотензивных препаратов, включающих диуретик, в максимально переносимых дозах. Противопоказания: наличие псевдоректальной или вторичной АГ.

#### Список сокращений

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

#### Литература

1. *Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39 (33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. *Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al.* Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):1–38. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084
3. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34 (28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151
4. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии.* Российские рекомендации. 4-й пересмотр. Системные гипертензии. 2010;3:5–26.
5. *Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A.* Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13-benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials // *Journal of hypertension.* – 2018. – Т. 36. – № 8. – С. 1622–1636.
6. *Williams B.* High blood pressure in young people and premature death. *BMJ* 2011;342:d1104.
7. *Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C, HYVET Study Group.* Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32:1478–1487.

8. *Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Rounie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM, SPRINT Research Group.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682

9. *Brunstrom M, Carlberg B.* Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.

10. *Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, Lipkin EW, Narayan KM, Riddle MC Jr, Sood A, Goff DC Jr.* Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1721–1728

11. *Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, Group FS.* The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.

12. *Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap R, Poultier N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.

13. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755–1762.

14. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.

15. *Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M.* Cohort profile: the Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol* 2014;43:713–720

16. *Mancia G, Schumacher H, Böhm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, Sleight P, Teo K, Yusuf S.* Relative and combined prognostic importance of on-treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. *Hypertension* 2017;70:938–948.

17. *Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Redline S, Agostino RBD, Newman AB, et al.* Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a Large Community-Based Study for the Sleep Heart Health Study. 2012;284(14):1829–36.

18. *Xia W, Huang Y, Peng B, Zhang X, Wu Q, Sang Y, et al.* Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. *Sleep Medicine [Internet]. Elsevier B. V.;* 2018;47:1–8. doi:doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.016

19. *Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA.* Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009;106(11):4453–8.

20. *Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М.* Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления. *Медицинский алфавит.* 2018; (3):20–3. [Gubin DG, Vainert D, Solovyova SV, Durov AM. The role of activity, sleep and external light in the circadian dynamics of blood pressure. *Meditsinskiy Alfavit = Medical Alphabet.* 2018;(3):20–3. In Russian].

21. *Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N.* Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *Hypertens Res.* 2014;37(10):908–13. doi:dx.doi.org/10.1038/hr.2014.99

22. *Gubin DG, Weinert D, Rybina S V, Danilova LA, Solovieva SV, Durov AM et al.* Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiol. Intern.* 2017;34(5):632–49. doi: dx.doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632

23. *Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM.* Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;41:3–38. doi:doi.org/10.1016/j.smrv.2018.02.003

24. *Wing YK, Zhang J, Ho CKW, Au C-T, Li AM.* Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children. *Sleep.* 2010;33:759–65.

25. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340

26. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:464–475.

27. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens 2017;39:257–263.

28. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Lung Circ 2016;25:1021–1030

29. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol 2017;233:113–117.

Поступила 15.04.2019 г.