РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ESH/ESC 2013

Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC).

Авторы/члены рабочей группы: Giuseppe Mancia (Сопредседатель; Италия)*, Robert Fagard (Сопредседатель; Бельгия)*, Krzysztof Narkiewicz (Координатор секции, Польша), Josep Redón (Координатор секции; Испания), Alberto Zanchetti (Координатор секции, Италия), Michael Böhm (Германия), Thierry Christiaens (Бельгия), Renata Cifkova (Чехия), Guy De Backer (Бельгия), Anna Dominiczak (Великобритания), Maurizio Galderisi (Италия), Diederick E. Grobbee (Нидерланды), Tiny Jaarsma (Швеция), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Sverre E. Kjeldsen (Норвегия), Stéphane Laurent (Франция), Athanasios J. Manolis (Греция), Peter M. Nilsson (Швеция), Luis Miguel Ruilope (Испания), Roland E. Schmieder (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Peter Sleight (Великобритания), Margus Viigimaa (Эстония), Bernard Waeber (Швейцария), Faiez Zannad (Франция).

Ученый Совет ESH: Josep Redon (Президент; Испания), Anna Dominiczak (Великобритания), Krzysztof Narkiewicz (Польша), Peter M. Nilsson (Швеция), Michel Burnier (Швейцария), Margus Viigimaa (Эстония), Ettore Ambrosioni (Италия), Mark Caufield (Великобритания), Antonio Coca (Испания), Michael Hecht Olsen (Дания), Roland E. Schmieder (Германия), Costas Tsioufis (Греция), Philippe van de Borne (Бельгия).

Комитет ESC по подготовке рекомендаций (Committee for Practice Guidelines, CPG): Jose Luis Zamorano (Председатель; Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Cetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno W. Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Чехия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Denis L. Clement (Рецензент-координатор ESH; Бельгия), Antonio Coca (Рецензент-координатор ESH; Испания), Thierry C. Gillebert (Рецензент-координатор ESC; Бельгия), Michal Tendera (Рецензент-координатор ESC; Польша), Enrico Agabiti Rosei (Италия), Ettore Ambrosioni (Италия), Stefan D. Anker (Германия), Johann Bauersachs (Германия), Jana Brguljan Hitij (Словения), Mark Caulfield (Великобритания), Marc De Buyzere (Бельгия), Sabina De Geest (Швейцария), Geneviève Anne Derumeaux (Франция), Serap Erdine (Турция), Csaba Farsang (Венгрия), Christian Funck-Brentano (Франция), Vjekoslav Gerc (Босния и Герцеговина), Giuseppe Germano (Италия), Stephan Gielen (Германия), Herman Haller (Германия, Arno W. Hoes (Нидерланды), Jens Jordan (Германия), Thomas Kahan (Швеция), Michel Komajda (Франция), Dragan Lovic (Сербия), Heiko Mahrholdt (Германия), Michael Hecht Olsen (Дания), Jan Ostergren (Швеция), Gianfranco Parati (Италия), Joep Perk (Швеция), Jorge Polonia (Португалия), Bogdan A. Popescu (Румыния), Željko Reiner (Хорватия), Lars Rydén (Швеция), Yuriy Sirenko (Украина), Alice Stanton (Ирландия), Harry Struijker-Boudier (Нидерланды), Costas Tsioufis (Греция), Philippe van de Borne (Бельгия), Charalambos Vlachopoulos (Греция), Massimo Volpe (Италия), David A. Wood (Великобритания).

Места работы участников Рабочей Группы указаны в Приложении. Формы конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайтах ESH (http://www.eshonline.org) и ESC (www.escardio.org/guidelines).

* Оба сопредседателя приняли равное участие в подготовке документа.

Адрес для переписки: Сопредседатель от ESH: Professor Giuseppe Mancia, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza, 35, 20121 Milano, Italy. Tel:+39 039 233 3357, Fax:+39 039 322 274. Email: giuseppe.mancia@unimib.it. Сопредседатель от ESC: Professor Robert Fagard, Hypertension & Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel:+32 16 348 707, Fax:+32 16 343 766, Email: robert.fagard@uzleuven.be

Эти рекомендации также опубликованы в журналах *Journal of Hypertension* (doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc) и *Blood Pressure* (doi:10.3109/08037051.2013.812549.

Авторы выражают благодарность г-же Clara Sincich и г-же Donatella Mihalich за их помощь в работе над рекомендациями.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:
Ассоциации ESC: Ассоциация Сердечной Недостаточности (Heart Failure Association, HFA), Европейская Ассоциация Сердечно-сосудистой Визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI), Европейская Ассоциация Сердечно-сосудистой Профилактики и Реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR), Европейская Ассоциация Сердечного Ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA).
Рабочие Группы ESC: Гипертония и Сердце (Hypertension and the Heart), Сердечно-сосудистая фармакология и фармакотерапия (Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy).
Советы ESC: Кардиология в Первичном Звене Здравоохранения (Cardiovascular Primary Care), Кардиология и Медсестринское Дело (Cardiovascular Nursing and Allied Professions), Практическая Кардиология (Cardiology Practice).

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским Обществом Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH), опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESH/ESC отражают взгляды ESH и ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© 2013 Европейское Общество Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2014, 1 (105): 7-94

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

Оригинальная публикация:
European Heart Journal, doi:10.1093/euroheartj/eht151
Journal of Hypertension 2013; 31 (7):1281–1357

®Перевод. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии.
®Российское кардиологическое общество.

Научное редактирование перевода выполнено заведующей научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, д.м.н., профессором Конради Александрой Олеговной.

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)

Russ J Cardiol 2014, 1 (105): 7-94

Оглавление

Сокращения и условные обозначения 11
1. Введение 13
1.1. Принципы 13
1.2. Новые аспекты 14
2. Эпидемиологические аспекты 14
2.1. Связь артериального давления с поражением сердечно-сосудистой системы и почек 14
2.2. Определение и классификация гипертонии 15
2.3. Распространенность гипертонии 15
2.4. Гипертония и общий сердечно-сосудистый риск 15
2.4.1. Оценка общего сердечно-сосудистого риска 16
2.4.2. Ограничения 17
2.4.3. Краткий обзор рекомендаций по оценке общего сердечно-сосудистого риска 18
3. Диагностическое обследование 18
3.1. Измерение артериального давления 18
3.1.1. Артериальное давление, измеренное в кабинете врача или клинике 18
3.1.2. Артериальное давление, измеренное вне офиса 19
3.1.2.1. Амбулаторное мониторирование артериального давления 19
3.1.2.2. Домашнее мониторирование артериального давления 21
3.1.3. Изолированная офисная гипертония (или гипертония “белого халата”) и маскированная гипертония (или изолированная амбулаторная гипертония) 21
3.1.3.1. Гипертония “белого халата” 22
3.1.3.2. Маскированная гипертония 22
3.1.4. Клинические показания к амбулаторному измерению артериального давления 22
3.1.5. Артериальное давление во время физической нагрузки и лабораторного стресса 23
3.1.6. Центральное артериальное давление 24
3.2. Медицинский анамнез 25
3.3. Физикальное обследование 25
3.4. Краткий обзор рекомендаций по измерению артериального давления, сбору анамнеза и физикальному обследованию 26
3.5. Лабораторное и инструментальное обследование 26
3.6. Генетические исследования 26
3.7. Выявление бессимптомного поражения органов-мишеней 27
3.7.1. Сердце 27
3.7.1.1. Электрокардиография 27
3.7.1.2. Эхокардиография 27
3.7.1.3. Магнитнорезонансная томография сердца 29
3.7.1.4. Ишемия миокарда 29
3.7.2. Кровеносные сосуды 29
3.7.2.1. Сонные артерии 29
3.7.2.2. Скорость пульсовой волны 30
3.7.2.3. Лодыжечно-плечевой индекс 30
3.7.2.4. Другие методы 30
3.7.3. Почки 30
3.7.4. Исследование глазного дна 31
3.7.5. Головной мозг 32
3.7.6. Клиническое значение и ограничения 32

3.7.7. Краткий обзор рекомендаций по выявлению бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек ... 32
3.8. Выявление вторичной гипертонии ... 33
4. Подходы к лечению ... 33
4.1. Доказательства необходимости терапевтического снижения высокого артериального давления ... 33
4.2. Когда начинать медикаментозную антигипертензивную терапию ... 35
4.2.1. Предыдущие рекомендации ... 35
4.2.2. Гипертония 2 и 3 степени и гипертония 1 степени высокого риска ... 35
4.2.3. Гипертония 1 степени низкого и среднего риска ... 35
4.2.4. Изолированная систолическая гипертония у молодых ... 36
4.2.5. Гипертония 1 степени у пожилых ... 36
4.2.6. Высокое нормальное артериальное давление ... 36
4.2.7. Краткий обзор рекомендаций по назначению антигипертензивной медикаментозной терапии ... 36
4.3. Целевые показатели артериального давления ... 37
4.3.1. Значения, данные в предшествующих рекомендациях ... 37
4.3.2. Больные гипертонией низкого и среднего риска ... 37
4.3.3. Гипертония у лиц пожилого и старческого возраста ... 37
4.3.4. Пациенты высокого риска ... 37
4.3.4.1. Сахарный диабет ... 38
4.3.4.2. Сердечно-сосудистые события в анамнезе ... 38
4.3.4.3. Заболевания почек ... 39
4.3.5. Сравнение концепции “чем ниже, тем лучше” и J-образной кривой ... 39
4.3.6. Доказательства выбора целевых значений АД, полученные в исследованиях поражения органов-мишеней ... 40
4.3.7. Сравнение целевых значений АД в клинике, в домашних условиях и при амбулаторном мониторировании ... 40
4.3.8. Краткий обзор рекомендаций по целевым значениям АД у больных гипертонией ... 41
5. Подходы к лечению ... 41
5.1. Изменение образа жизни ... 41
5.1.1. Ограничение потребления соли ... 41
5.1.2. Умеренное потребление алкоголя ... 42
5.1.3. Другие изменения питания ... 42
5.1.4. Снижение массы тела ... 42
5.1.5. Регулярные физические нагрузки ... 43
5.1.6. Отказ от курения ... 43
5.1.7. Краткий обзор рекомендаций по внедрению изменения в образе жизни ... 44
5.2. Медикаментозная терапия ... 44
5.2.1. Выбор антигипертензивных препаратов ... 44
5.2.1.1. Бета-блокаторы ... 45
5.2.1.2. Диуретики ... 45
5.2.1.3. Антагонисты кальция ... 46
5.2.1.4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину ... 46
5.2.1.5. Ингибиторы ренина ... 47
5.2.1.6. Другие антигипертензивные препараты ... 47
5.2.1.7. Антигипертензивные препараты и межвизитная вариабельность артериального давления ... 47
5.2.1.8. Нужно ли располагать антигипертензивные препараты в порядке предпочтения? ... 48
5.2.2. Монотерапия и комбинированная терапия ... 49
5.2.2.1. “За” и “против” двух подходов ... 49
5.2.2.2. Предпочтительные лекарственные комбинации ... 50
5.2.2.3. Комбинации фиксированных доз или комбинированные препараты ... 52
5.2.3. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения и выбору препаратов ... 53
6. Подходы к лечению в особых ситуациях ... 53
6.1. Гипертония “белого халата” ... 53
6.2. Маскированная гипертония ... 53
6.2.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертонии “белого халата” и маскированной гипертонии ... 54
6.3. Больные пожилого и старческого возраста ... 54
6.3.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста ... 54
6.4. Молодые больные ... 55
6.5. Женщины ... 55
6.5.1. Оральные контрацептивы ... 55
6.5.2. Заместительная гормональная терапия ... 56
6.5.3. Беременность ... 56
6.5.4. Отдаленные сердечно-сосудистые осложнения гестационной гипертонии ... 57
6.5.5. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертонии у женщин ... 57
6.6. Сахарный диабет ... 58
6.6.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных диабетом ... 59
6.7. Метаболический синдром ... 59
6.7.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с метаболическим синдромом ... 59
6.8. Обструктивное апноэ сна ... 60

6.9. Диабетическая и недиабетическая нефропатия 60
6.9.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с нефропатией 61
6.9.2. Хроническая болезнь почек 5D стадии (терминальной) 61
6.10. Цереброваскулярная болезнь 61
6.10.1. Острый инсульт 61
6.10.2. Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе 62
6.10.3. Когнитивная дисфункция и очаги в белом веществе головного мозга 62
6.10.4. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией и цереброваскулярной болезнью 62
6.11. Болезни сердца 62
6.11.1. Ишемическая болезнь сердца 62
6.11.2. Сердечная недостаточность 63
6.11.3. Фибрилляция предсердий 64
6.11.4. Гипертрофия левого желудочка 64
6.11.5. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с заболеваниями сердца 65
6.12. Атеросклероз, артериосклероз и поражение периферических артерий 65
6.12.1. Атеросклероз сонных артерий 65
6.12.2. Повышенная жесткость артерий 65
6.12.3. Поражение периферических артерий 65
6.12.4. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с атеросклерозом, артериосклерозом и поражением периферических артерий 66
6.13. Половая дисфункция 66
6.14. Резистентная гипертония 66
6.14.1. Стимуляция барорецепторов каротидного синуса 67
6.14.2. Денервация почек 68
6.14.3. Другие инвазивные подходы 68
6.14.4. Динамическое наблюдение при резистентной гипертонии 68
6.14.5. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных резистентной гипертонией 69
6.15. Злокачественная гипертония 69
6.16. Гипертонические кризы и неотложные состояния 69
6.17. Периоперационное ведение гипертонии 70
6.18. Реноваскулярная гипертония 70
6.19. Первичный гиперальдостеронизм 70
7. Коррекция сопутствующих факторов риска 71
7.1. Гиполипидемические препараты 71
7.2. Антитромбоцитарная терапия 71
7.3. Лечение гипергликемии 72
7.4. Краткий обзор рекомендаций по коррекции факторов риска, ассоциированных с гипертонией 73
8. Динамическое наблюдение 73
8.1. Динамическое наблюдение больных гипертонией 73
8.2. Динамическое наблюдение лиц с высоким нормальным АД и с гипертонией “белого халата” 73
8.3. Повышение артериального давления на контрольных визитах 73
8.4. Постоянное выявление бессимптомного поражения органов-мишеней 74
8.5. Можно ли снизить дозу или отменить антигипертензивные препараты? 75
9. Улучшение контроля артериального давления при гипертонии 75
10. Комплексное ведение гипертонии как заболевания 76
10.1. Бригадный подход к ведению заболевания 77
10.2. Способы оказания медицинской помощи 77
10.3. Роль информационных и коммуникативных технологий 77
11. Пробелы в доказательных данных и необходимость дальнейших исследований 78
Приложение 79
Литература 79

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации
EAS — Европейское общество атеросклероза
EASD — Европейская ассоциация по изучению диабета
ESC — Европейское кардиологическое общество
ESH — Европейское общество гипертонии
FDA — Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США
JNC — Объединенный национальный комитет

Клинические исследования
ABCD — исследование по надлежащему контролю давления при диабете
ACCESS — исследование выживаемости при назначении кандесартана цилексетила в остром периоде инсульта
ACCOMPLISH — исследование по предотвращению сердечно-сосудистых событий на комбинированной терапии у больных систолической гипертонией
ACCORD — исследование активного контроля сердечно-сосудистого риска при диабете
ACTIVE I — исследование клопидогреля и ирбесартана для профилактики сосудистых событий при фибрилляции предсердий
ADVANCE — исследование активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона-MB
AHEAD — исследование мероприятий по поддержанию здоровья при диабете
ALLHAT — исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии в профилактике инфаркта миокарда
ALTITUDE — исследование алискирена при диабете 2 типа с оценкой кардиоренальных конечных точек
ANTIPAF — исследование антагониста ангиотензина II при пароксизмальной фибрилляции предсердий
APOLLO — рандомизированное контролируемое исследование алискирена в профилактике основных сердечно-сосудистых событий у пожилых
ARIC — территориальное исследование риска атеросклероза
ASCOT — англо-скандинавское исследование сердечных исходов
ASCOT-LLA — англо-скандинавское исследование сердечных исходов, группа гиполипидемической терапии
ASTRAL — исследование ангиопластики и стентирования при поражении почечной артерии
CAPPP — исследование профилактики с помощью каптоприла
CAPRAF — исследование кандесартана в профилактике рецидива фибрилляции предсердий
CHHIPS — исследование по контролю гипертонии сразу же после инсульта
CKD-EPI — сотрудничающая группа по эпидемиологии хронической болезни почек
CONVINCE — исследование влияния верапамила на сердечно-сосудистые конечные точки
DASH — исследование диетических подходов к лечению гипертонии
DCCT — исследование контроля диабета и осложнений
DIRECT — исследование кандесартана при диабетической ретинопатии
ELSA — Европейское исследование лацидипина при атеросклерозе
EXPLOR — комбинация амлодипина с валсартаном снижает центральное систолическое артериальное давление более эффективно, чем комбинация атенолола с амлодипином
FEVER — исследование снижения частоты событий при лечении фелодипином
GISSI-AF — исследование итальянской группы по оценке выживаемости после инфаркта миокарда с фибрилляцией предсердий
HOPE — исследование по профилактике сердечных исходов
HOT — исследование оптимальной терапии гипертонии
HYVET — исследование гипертонии у очень старых пациентов
INTERHEART — исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда в 52 странах
INVEST — международное исследование верапамила MB/T и трандолаприла
I-PRESERVE — исследование ирбесартана при сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией
JUPITER — интервенционное исследование розувастатина для обоснования применения статинов в целях первичной профилактики
LIFE — исследование влияния лозартана на снижение частоты конечных точек у больных гипертонией
MDRD — исследование модификации питания при болезни почек
MRFIT — исследование по коррекции множественных факторов риска
NORDIL — северное интервенционное исследование дилтиазема
ONTARGET — исследование глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом
PATHS — исследование по профилактике и терапии гипертонии
PPAR — пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор
PREVEND — профилактика терминального поражения почек и сосудов
PROFESS — режим превентивной терапии для эффективной профилактики вторичных инсультов
PROGRESS — исследование протективного действия периндоприла в отношении повторных инсультов
ROADMAP — рандомизированное исследование профилактики микроальбуминурии при диабете с помощью олмесартана
SCAST — исследование блокатора рецепторов к ангиотензину кандесартана для лечения острого инсульта
SCOPE — исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых
SCORE — систематическая оценка коронарного риска
SHEP — программа по систолической гипертонии у пожилых
STOP — шведские исследования у пожилых больных гипертонией
STOP-2 — второе шведское исследование у пожилых больных гипертонией
SYSTCHINA — китайское исследование систолической гипертонии у пожилых
SYSTEUR — европейское исследование систолической гипертонии
TOHP — исследования по профилактике гипертонии
TRANSCEND — рандомизированная оценка телмисартана у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, не переносящих ингибиторы АПФ
UKPDS — Британское проспективное исследование диабета
VADT — исследование диабета Администрации по делам ветеранов
VALUE — исследование длительной антигипертензивной терапии валсартаном

Сокращения

АВ — атриовентрикулярный
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АК — антагонист кальция
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ББ — бета-блокатор
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
Д — диуретик
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
ИОЛП — индекс объема левого предсердия
ИСАГ — изолированная систолическая АГ
КИМ — комплекс интима-медия
КТ — компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка
МРТ — магнитнорезонансная томография
ОК — оральный контрацептив
ППА — поражение периферических артерий
ППТ — площадь поверхности тела
РАА — ренин-ангиотензин-альдостерон
РАС — ренин-ангиотензиновая система
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СМАД — суточное амбулаторное мониторирование артериального давления
СПВ — скорость пульсовой волны
ТСБП — терминальная стадия болезни почек
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ФВ — фракция выброса
ФР — фактор риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ — электрокардиограмма
HbA1c — гликированный гемоглобин

1. Введение

1.1. Принципы

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

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

Европейские члены рабочей группы, отвечавшей за рекомендации по АГ от 2013г, были назначены ESH и ESC с учетом их признанной квалификации и отсутствия существенных конфликтов интересов (справки о декларации интересов можно посмотреть на вебсайтах ESC (www.escardio.org/guidelines) и ESH (www.eshonline.org)). Каждому члену группы было дано конкретное задание по написанию определенного раздела, который далее рассматривался тремя координаторами, а затем — двумя председателями, один — от ESH, а другой — от ESC. Итоговый текст вырабатывали примерно в течение 18 месяцев, в тече-

Таблица 1

Классы рекомендаций

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

Таблица 2

Уровни доказательности

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

ние которых члены рабочей группы несколько раз собирались и в периоды между заседаниями вели интенсивную переписку друг с другом. Перед публикацией данный документ был дважды рассмотрен 42 европейскими специалистами, половина из которых была выбрана ESH, половина — ESC. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что выпущенные в 2013г рекомендации ESH/ESC по АГ практически полностью отражают современное состояние проблемы, так, как оно видится европейским исследователям и врачам. Расходы на проведение заседаний и остальную работу были поделены между ESH и ESC.

1.2. Новые аспекты

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

1. Эпидемиологические данные по гипертонии и контролю АД в странах Европы.

2. Усиление прогностического значения домашнего мониторирования артериального давления (ДМАД) и его роли в диагностике и лечении гипертонии, в дополнение к суточному амбулаторному мониторированию артериального давления (СМАД).

3. Обновление данных о прогностическом значении ночного АД, гипертонии “белого халата” и маскированной гипертонии.

4. Усиление акцента на учет величины АД, сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней и клинических осложнений для оценки общего сердечно-сосудистого риска.

5. Обновление данных о прогностическом значении бессимптомного поражения органов-мишеней, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, глаза и головной мозг.

6. Пересмотр риска избыточной массы тела и целевого значения индекса массы тела (ИМТ) при АГ.

7. АГ у пациентов молодого возраста.

8. Начало антигипертензивной терапии. Повышение доказательности критериев и воздержание от медикаментозной терапии при высоком нормальном АД.

9. Целевые значения для терапии АД. Повышение доказательности критериев и унифицированные целевые значения систолического артериального давления (САД) (<140 мм рт.ст.) у пациентов из группы, как с высоким, так и с низким сердечно-сосудистым риском.

10. Свободный подход к начальной монотерапии, без какого-либо ранжирования препаратов.

11. Пересмотренная схема предпочтительных комбинаций из двух препаратов.

12. Новые алгоритмы терапии для достижения целевого АД.

13. Расширенный раздел по тактике лечения в особых ситуациях.

14. Пересмотренные рекомендации по лечению гипертонии у больных пожилого и старческого возраста.

15. Медикаментозная терапия лиц старше 80 лет.

16. Особое внимание к резистентной АГ и новым подходам к ее лечению.

17. Усиление внимания к терапии с учетом поражения органов-мишеней.

18. Новые подходы к постоянной терапии АГ.

2. Эпидемиологические аспекты

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

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

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

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

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

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

2.2. Определение и классификация гипертонии

Непрерывный характер связи между АД и сердечно-сосудистыми и почечными событиями затрудняет выбор пограничного уровня АД, который отделял бы нормальное АД от повышенного. Дополнительным затруднением является то, что в общей популяции распределение значений САД и ДАД носит унимодальный характер [14]. Однако на практике необходимо использовать пограничные уровни АД для упрощения диагностики и для принятия терапевтический решений. По сравнению с рекомендациями ESH/ESC 2003 и 2007гг классификация АГ не изменилась (табл. 3). АГ диагностируется на уровне САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. Это подтверждается данными РКИ о пользе терапевтического снижения АД, начиная с этих показателей (разделы 4.1. и 4.2). У лиц молодого, среднего и пожилого возраста применяется одинаковая классификация, а для детей и подростков, у которых исследования интервенционного типа не проводились, приняты иные критерии, основанные на процентилях. Подробное описание классификации АД у мальчиков и девочек в зависимости от возраста и роста можно найти в отчете ESH по диагностике, обследованию и лечению высокого АД у детей и подростков [15].

Таблица 3

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

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

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

2.3. Распространенность гипертонии

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

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

2.4. Гипертония и общий сердечно-сосудистый риск

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

2.4.1. Оценка общего сердечно-сосудистого риска

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

Для расчета общего сердечно-сосудистого риска разработано несколько компьютерных методик [41–48]. Недавно был опубликован обзор их значения и ограничений [49]. Модель систематической оценки коронарного риска (SCORE) была разработана по результатам крупных европейских когортных исследований. Она позволяет рассчитать риск смерти от сердечно-сосудистых (не только коронарных) заболеваний в ближайшие 10 лет на основании возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД [43]. С помощью модели SCORE таблицы риска были адаптированы для отдельных стран, в частности, для многих стран Европы. Подготовлено два набора таблиц и для международного использования: один — для стран с высоким риском, второй — для стран с низким риском. Создана также электронная интерактивная версия SCORE, известная как “Heart Score” (“сердечный балл”) (www.heartscore.org), которая модифицирована и позволяет внести поправку на влияние уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на общий сердечно-сосудистый риск.

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

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

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

2. Социально неблагополучных пациентов и представителей национальных меньшинств.

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

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

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

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

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

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

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

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

от 2012г (рис. 1) [50]. Факторы, на основании которых проведена стратификация риска, представлены в таблице 4.

2.4.2. Ограничения

Следует признать, что все существующие на сегодня модели оценки сердечно-сосудистого риска имеют ограничения. Значение поражения органов-мишеней для расчета общего риска зависит от того, насколько тщательно оценено это поражение с применением доступных методов обследования. Нельзя не упомянуть также и о концептуальных ограничениях. Никогда не надо забывать, что расчет общего сердечно-сосудистого риска нужен только для того, чтобы наилучшим образом использовать ограниченные ресурсы для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, то есть, привести превентивные меры в соответствие с повышением риска.

Таблица 4

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

Факторы риска
Мужской пол
Возраст (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин)
Курение
Дислипидемия
Общий холестерин >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов низкой плотности >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов высокой плотности: <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у мужчин, <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин и/или
Триглицериды >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2)
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥102 см у мужчин, ≥88 см у женщин) (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)
Бессимптомное поражение органов-мишеней
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥60 мм рт.ст.
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >3,5 мВ, RaVL >1,1 мВ; индекс Корнелла >244 мв х мсек) или
Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс МЛЖ: >115 г/м^2 у мужчин, 5 г/м^2 у женщин (ППТ))[a]
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа >0,9 мм) или бляшка
Скорость каротидно-феморальной пульсовой волны >10 м/сек
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2 (ППТ)
Микроальбуминурия (30–300 мг в сутки) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Сахарный диабет
Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или
HbA1c >7% (53 ммоль/моль) и/или
Глюкоза плазмы после нагрузки >11,0 ммоль/л (198 мг/дл)
Уже имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ
Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса
Клинически манифестное поражение периферических артерий
ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73м^2 (ППТ); протеинурия (>300 мг в сутки)
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва

Примечание: [a] – риск максимален при концентрической ГЛЖ: повышение индекса МЛЖ при отношении толщины стенки к радиусу, равном 0,42.
Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МЛЖ – масса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Однако стратификация абсолютного риска часто используется в частном или государственном здравоохранении для того, чтобы поставить границу, ниже которой лечение не рекомендуется. Следует помнить, что любой порог для определения высокого общего сердечно-сосудистого риска произволен, как и выбор отправной точки, выше которой будут проводиться интенсивные лечебные мероприятия, а ниже — вообще никаких мероприятий. Наконец, на общий сердечно-сосудистый риск сильно влияет возраст. Это влияние настолько выражено, что молодые взрослые (особенно женщины) вряд ли попадут в группу высокого риска, даже если у них будет больше одного важного фактора риска и очевидное увеличение относительного риска. В отличие от этого, многие мужчины старческого возраста (>70 лет) попадают в группу высокого риска, имея при этом очень небольшое его повышение, по сравнению со своими сверстниками. Из-за этого бóльшая часть ресурсов концентрируется на помощи пожилым людям, у которых возможный остаток жизни относительно непродолжителен, несмотря на вмешательства. Напротив, молодым пациентам с высоким относительным риском уделяется недостаточно внимания, хотя длительное существование фактора риска в отсутствие вмешательства может в среднем возрасте привести к формированию высокого и отчасти необратимого риска и потенциально укоротить продолжительность жизни, которая без такого риска могла бы быть больше.

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

Оценка общего сердечно-сосудистого риска

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation (систематическая оценка коронарного риска).

3. Диагностическое обследование

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

3.1. Измерение артериального давления

3.1.1. Артериальное давление, измеренное в кабинете врача или клинике

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

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

Измерению АД всегда должно сопутствовать измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), так как

ЧСС в покое является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ряде заболеваний, включая АГ [62, 63]. Инструкции по правильному офисному измерению АД представлены в таблице 5.

Таблица 5

Офисное измерение АД

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

Сокращение: АД – артериальное давление.

3.1.2. Артериальное давление, измеренное вне офиса

Главное преимущество внеофисного измерения АД заключается в том, что оно дает большое число измерений АД вне лечебного учреждения, что более надежно отражает реальное АД, чем офисные измерения. Внеофисное АД обычно оценивают с помощью СМАД или ДМАД, которое обычно выполняется пациентом самостоятельно.

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

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

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

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

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

Таблица 6

Определение артериальной гипертонии по офисным и внеофисным значениям артериального давления

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

Сокращение: АД – артериальное давление.

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

3.1.2.1. Амбулаторное мониторирование артериального давления

3.1.2.1.1. Методологические аспекты. Рабочая группа ESH по мониторированию артериального давления проработала ряд методологических аспектов [64, 65]. СМАД проводится с помощью портативного прибора для измерения АД, который пациент носит (обычно не на ведущей руке) в течение 24–25 часов, поэтому оно дает информацию об АД на фоне дневной активности и ночью во время сна. В тот момент, когда портативный монитор надевают на пациента, разница между начальными значениями АД и значениями АД, измеренными оператором, не должна превышать 5 мм рт.ст. Если эта разница больше, то манжетку СМАД следует снять и надеть заново. Пациенту рекомендуют заниматься своими обычными повседневными делами, воздер-

живаясь от больших нагрузок, а в моменты раздувания манжетки останавливаться, перестать разговаривать и держать руку с манжеткой на уровне сердца. Пациента просят записывать в дневник информацию о симптомах и о событиях, которые могут повлиять на АД, а также время приема препаратов, еды, отхода ко сну и пробуждения. В клинической практике измерения АД обычно осуществляются с интервалами 15 минут днем и с интервалами 30 минут ночью. Следует избегать слишком больших интервалов между измерениями, так как это уменьшает точность среднесуточных значений АД [69]. Рекомендуется проводить измерения в дневное и ночное время с одинаковой частотой, например, каждые 20 минут. Затем показатели загружаются в компьютер, после чего можно выполнить разные виды анализа. Должно быть правильно выполнено не менее 70% измерений АД в дневные и ночные часы, иначе мониторирование придется повторять. Что делать с измерениями-артефактами и крайними (выпадающими) значениями, остается предметом дискуссий. Однако, если получено достаточное количество адекватных измерений, то их редактирование необязательно, и удалению подлежат только явно неверные показатели. Следует отметить, что неточные данные могут быть получены при выраженных нарушениях сердечного ритма [70].

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

Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и среднедневным АД. В норме в ночные часы АД снижается (“диппинг”). Хотя степень ночного снижения в общей популяции имеет нормальное распределение, в целом, снижение ночного АД более чем на 10% от дневных показателей (соотношение ночного к дневному АД менее 0,9) произвольно выбрано в качестве отрезной точки, которая относит пациентов к “дипперам”. Недавно были предложены новые категории “диппинга”: ночное повышение АД (отношение >1,0); легкий “диппинг” (отношение от 0,9 до <1,0); просто “диппинг” (отношение от 0,8 до <0,9) и чрезвычайно выраженный “диппинг” (отношение <0,8). Следует помнить, что воспроизводимость типа “диппинга” невелика [73, 74]. Возможными причинами отсутствия ночного снижения АД являются нарушения сна, обструктивное апноэ сна, ожирение, большое потребление соли сользависимыми пациентами, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция, хроническая болезнь почек (ХБП), диабетическая нейропатия и старческий возраст.

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

3.1.2.1.4. Прогностическая значимость амбулаторного АД. Несколько исследований показали, что амбулаторное АД лучше, чем офисное АД, коррелирует с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличением толщины комплекса интима-медия сонной артерии и другими маркерами поражения органов-мишеней у больных АГ [82, 83]. Кроме того, неоднократно показано, что среднесуточное АД лучше коррелирует с заболеваемостью и смертностью, чем офисное АД [84–87]. Опубликованы исследования, в которых правильно измеренное офисное АД обладало такой же прогностической силой, как амбулаторное АД [87]. Однако данные опубликованных мета-анализов, обсервационных наблюдений и обобщенные данные отдельных исследований [88–90] показали, что амбулаторное АД в целом является более чувствительным, чем офисное, предиктором риска клинических сердечно-сосудистых исходов, таких как коронарная заболеваемость и смертность,

частота инсульта и смертность от него. Преимущество амбулаторного измерения АД было показано в общей популяции, у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и не леченых больных АГ, у пациентов из группы высокого риска и у страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [89–93]. В тех исследованиях, где в одной и той же статистической модели учитывали и дневное, и ночное АД, было установлено, что ночное АД — более сильный предиктор, чем дневное [90, 94]. Отношение ночного АД к дневному — значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов, однако оно дает немногим больше прогностической информации, чем среднесуточное АД [94, 95]. Что касается типа "диппинга", то наиболее подтвержденным следует считать тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [89, 91, 92, 95, 96]. Однако недостаточная воспроизводимость этого феномена ограничивает надежность результатов, подсчитанных по небольшим межгрупповым различиям в степени ночной гипотензии [89, 91, 92, 95]. У лиц с чрезвычайно выраженным "диппингом" может повышаться частота инсульта [97]. Однако данные по повышению сердечно-сосудистого риска у лиц с чрезвычайно выраженным "диппингом" непостоянны, поэтому клиническое значение этого феномена не определено [89, 95].

3.1.2.2. Домашнее мониторирование артериального давления

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

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

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

3.1.3. Изолированная офисная гипертония (или гипертония "белого халата") и маскированная гипертония (или изолированная амбулаторная гипертония)

Офисное АД обычно бывает выше, чем АД, измеренное вне лечебного учреждения, что связано с определенной настороженностью больного, тревогой или условнорефлекторной реакцией на необычную ситуацию [106]; может играть роль и феномен "регрессии к среднему". Хотя на офисные и внеофисные результаты измерения АД может влиять несколько факторов [107], обычно разницу между двумя видами измерений называют (хотя иногда и несколько неверно) эффектом "белого халата" [107, 108]. Термины "изолированная гипертония "белого халата", или "изолированная офисная АГ", или "изолированная клиническая АГ" относятся к состоянию, при котором при повторных посещениях лечебного учреждения АД оказывается повы-

шенным, а вне его, при СМАД или ДМАД,— нормальным. И наоборот, АД может быть нормальным в офисе и патологически повышенным вне лечебного учреждения — это называется "маскированной" или "изолированной амбулаторной гипертонией". Термины "истинная" или "стойкая" нормотония и "стойкая гипертония" используются в тех случаях, когда при обоих видах измерения показатели АД получаются, соответственно, нормальными или патологическими. В то время как отрезными значениями для офисного АД считаются общепринятые 140/90 мм рт.ст., в большинстве исследований по гипертонии "белого халата" и "маскированной гипертонии" использовался критерий 135/85 мм рт. ст. для внеофисного дневного и домашнего АД и 130/80 мм рт.ст.— для суточного АД. Примечательно, что определения гипертонии "белого халата" или "маскированной гипертонии", диагностированных методом СМАД или ДМАД, совпадают не полностью [101]. Рекомендуется оставлять термины гипертония "белого халата" и "маскированная гипертония" в резерве для использования у нелеченых пациентов.

3.1.3.1. Гипертония "белого халата"

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

3.1.3.2. Маскированная гипертония

В популяционных исследованиях распространенность маскированной АГ достигает в среднем 13% (диапазон 10–17%) [109]. К более высоким значениям внеофисного АД, по сравнению с офисным, может привести ряд факторов, таких как молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, физическая активность, гипертония, вызванная физическими нагрузками, тревога, стресс на работе, ожирение, диабет, ХБП и отягощенный по АГ семейный анамнез. Распространенность этого состояния выше, если офисное АД находится в высоком нормальном диапазоне [117]. Маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития диабета и стойкой АГ [114–119]. Мета-анализы проспективных исследований показывают, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ примерно в два раза выше, чем при истинной нормотонии, уравниваясь с таковой при стойкой АГ [109, 112, 117]. Это может отчасти объясняться тем, что маскированная АГ зачастую остается не диагностированной и не лечится. У больных диабетом маскированная АГ сопровождается повышением риска нефропатии, особенно при повышении АД преимущественно в ночное время [120, 121].

3.1.4. Клинические показания к амбулаторному измерению артериального давления

В настоящее время общепризнано, что внеофисное АД — это важное дополнение к стандартному офисному измерению, но последнее остается "золотым стандартом" скрининга, диагностики и лечения АГ. Однако проверенное временем значение офисного АД нужно сопоставлять с его существенными

Таблица 7

Клинические показания к внеофисному измерению артериального давления в диагностических целях

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

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

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

3.1.5. Артериальное давление во время физической нагрузки и лабораторного стресса

При динамической и статической физической нагрузке АД повышается, причем систолическое — сильнее, чем диастолическое [123]. В пробах с физической нагрузкой обычно используют динамический вид нагрузок — либо на велоэргометре, либо на беговой дорожке (тредмиле). Примечательно, что неинвазивными методами можно надежно измерить только САД. В настоящее время согласия по вопросу о нормальной реакции АД на динамическую физическую нагрузку нет. В ряде исследований за “гипертонию физической нагрузки” принимали значения САД выше >210 мм рт.ст. у мужчин и выше >190 мм рт.ст. у женщин, однако использовались также и другие определения избыточного ответа АД на физическую нагрузку [124, 125]. Повышение САД в ходе фиксированной субмаксимальной нагрузки коррелирует с уровнем АД до нагрузки, возрастом, артериальной жесткостью и абдоминальным ожирением. У женщин оно выражено несколько сильнее, чем у мужчин, а у тренированных лиц — меньше, чем у не тренированных [123–127]. Большинство исследований (но не все) показали, что избыточное повышение АД во время физической нагрузки является предиктором развития АГ у нормотоников, независимо от значения АД в покое [123, 124, 128]. Однако проводить пробы с физической нагрузкой для прогнозирования будущего развития АГ не рекомендуется в связи с рядом ограничений, таких как отсутствие стандартизации методики и определений. Существуют разногласия и в отношении связи повышения АД при нагрузке с поражением органов-мишеней, таким как ГЛЖ, после поправки на АД в покое и другие кофакторы, причем как у нормотоников, так и у гипертоников [123, 124]. Нет единообразия и в результатах изучения прогностической значимости АД при физической нагрузке [125]. Это может быть обусловлено тем, что во время динамической нагрузки два гемодинамических компонента АД изменяются в противоположных направлениях: системное сосудистое сопротивление уменьшается, а сердечный выброс возрастает. Вероятно, что решающим прогностическим фактором является невыраженное снижение системного сосудистого сопротивления во время нагрузки, отражающее структурные и патофизиологические изменения артерий и артериол [123, 129]. Приведет ли нарушение дилатации артерий к избыточному повышению АД или нет, может зависеть от “сердечного возраста”, как минимум, отчасти. У нормотоников и пациентов

с мягкой АГ, характеризующихся адекватным повышением сердечного выброса, избыточная реакция АД служит предиктором худших отдаленных исходов [125, 130]. Если АД в покое нормальное, то гипертония, вызванная физическими нагрузками, может рассматриваться как показание к СМАД, так как она ассоциирована с наличием маскированной АГ [131]. С другой стороны, если АГ сопутствует нарушение сердечной функции и недостаточное увеличение сердечного выброса при физической нагрузке, то прогностическое значение АД во время физической нагрузки может пропадать [129]. Наконец, более высокое АД при физической нагрузке может сопровождаться даже лучшим прогнозом, например, как это имеет место у лиц в возрасте 75 лет [132], у пациентов с подозрением на заболевания сердца [133] или с сердечной недостаточностью [134], у которых более высокое АД при нагрузке говорит об относительно сохранной систолической функции сердца [125]. В заключение следует отметить, что совокупность имеющихся данных ставит под вопрос клиническую целесообразность измерения АД в пробах с физической нагрузкой в диагностических и прогностических целях у больных АГ. Однако пробы с физической нагрузкой могут быть полезными в качестве общих прогностических индикаторов, при этом переносимость физической нагрузки и данные электрокардиографии (ЭКГ), а также аномальная реакция АД могут продиктовать необходимость проведения СМАД.

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

3.1.6. Центральное артериальное давление

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

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

Таким образом, в текущих рекомендациях, как и в предыдущих [2, 141], считается, что, хотя измерение центрального АД и индекса аугментации представляет большой интерес для развития механистических методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, прежде чем рекомендовать их рутинное клиническое применение, требуется дополнительное изучение. Единственным исключением может быть изолированная систолическая АГ у молодых: у некоторых из таких пациентов повышение САД на уровне плечевой артерии может быть обусловлено большим усилением волны центрального давления, в то время как само центральное АД нормальное [142].

3.2. Медицинский анамнез

При сборе медицинского анамнеза следует установить время постановки первого диагноза АГ, значения АД в прошлом и в настоящее время и оценить предыдущую антигипертензивную терапию. Особое внимание следует уделять указаниям на вторичные причины АГ. Женщин следует опросить о наличии гипертонии во время беременности. АГ сопровождается повышенным риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт, периферическое поражение артерий, сердечно-сосудистая смерть), даже при наличии сопутствующих заболеваний. Вот почему у всех больных нужно тщательно собирать анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, оценивать общий сердечно-сосудистый риск, включая такие сопутствующие заболевания как диабет, клинически манифестную сердечную недостаточность или указания на нее в анамнезе, ИБС, периферическое поражение артерий, клапанные пороки сердца, сердцебиения, синкопальные состояния, неврологические нарушения, особенно инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА). При сборе анамнеза ХБП нужно установить характер и длительность заболевания почек. Необходимо установить факт злоупотребления никотином и признаки дислипидемии. Семейный анамнез ранней АГ и/или ранних сердечно-сосудистых заболеваний — важный первый признак семейной (генетической) предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, который может говорить о целесообразности выполнения генетических анализов по клиническим показаниям. Подробности сбора семейного и медицинского анамнеза представлены в таблице 8.

3.3. Физикальное обследование

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

Таблица 8

Сбор индивидуального и семейного медицинского анамнеза

1. Длительность и прежние значения повышенного АД, включая домашние.
2. Вторичная гипертония
а) Семейный анамнез ХБП (поликистоз почек).
б) Наличие в анамнезе болезней почек, инфекций мочевых путей, гематурии, злоупотребления обезболивающими (паренхиматозные заболевания почек).
в) Прием лекарств, таких как пероральные контрацептивы, солодка, карбеноксолоны, сосудосуживающие капли в нос, кокаин, амфетамины, глюко- и минералокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, циклоспорин.
г) Повторные эпизоды потливость, головной боли, тревоги, сердцебиения (феохромоцитома).
д) Периодическая мышечная слабость и судороги (гиперальдостеронизм).
е) Симптомы, позволяющие предполагать заболевания щитовидной железы.
3. Факторы риска
а) Семейный и личный анамнез АГ и сердечно-сосудистых заболеваний.
б) Семейный и личный анамнез дислипидемии.
в) Семейный и личный анамнез сахарного диабета (препараты, показатели гликемии, полиурия).
г) Курение.
д) Особенности питания.
е) Динамика массы тела, ожирение.
ж) Уровень физической активности.
з) Храп, апноэ во сне (сбор информации также от партнера).
и) Низкая масса тела при рождении.
4. Анамнез и симптомы поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых заболеваний
а) Головной мозг и зрение: головная боль, головокружение, нарушение зрения, ТИА, чувствительные или двигательные нарушения, инсульт, реваскуляризация сонной артерии.
б) Сердце: боль в груди, одышка, отек лодыжек, инфаркт миокарда, реваскуляризация, обмороки, сердцебиения в анамнезе, аритмии, особенно фибрилляция предсердий.
в) Почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия.
г) Периферические артерии: холодные конечности, перемежающаяся хромота, расстояние безболевой ходьбы, периферическая реваскуляризация.
д) Храп, хронические заболевания легких, апноэ сна.
е) Когнитивная дисфункция.
5. Лечение АГ
а) Текущая антигипертензивная терапия.
б) Предшествующая антигипертензивная терапия.
в) Данные о приверженности или недостаточной приверженности к лечению.
г) Эффективность и побочные эффекты препаратов.

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

дий, включая бессимптомную фибрилляцию предсердий. Детали физикального обследования обобщены в таблице 9.

Таблица 9

Физикальное обследование на предмет вторичной АГ, поражения органов-мишеней и ожирения

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

Сокращения: АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.

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

Лечение гипертонии, анамнез и физикальное обследование

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.
Сокращения: СМАД — суточное амбулаторное мониторирование АД, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование АД.

3.5. Лабораторное и инструментальное обследование

Лабораторное и инструментальное обследование направлено на получение данных о наличии дополнительных факторов риска, вторичной АГ и поражения органов-мишеней. Исследования должны проводиться в порядке от самых простых к самым сложным. Подробности лабораторных исследований представлены в таблице 10.

3.6. Генетические исследования

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

Таблица 10

Лабораторные и инструментальные методы обследования

Рутинные тесты
• Гемоглобин и/или гематокрит.
• Глюкозы плазмы натощак.
• Общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности в сыворотке.
• Триглицериды сыворотки натощак.
• Калий и натрий сыворотки.
• Мочевая кислота сыворотки.
• Креатинин сыворотки (с расчетом СКФ).
• Анализ мочи с микроскопией осадка, белок в моче по тест-полоске, анализ на микроальбуминурию.
• ЭКГ в 12 отведениях.
Дополнительные методы обследования, с учетом анамнеза, данных физикального обследования и результатов рутинных лабораторных анализов
• Гликированный гемоглобин (HbA1c), если глюкоза плазмы натощак >5,6 ммоль/л (102 мг/дл) или если ранее был поставлен диагноз диабета.
• Количественная оценка протеинурии (при положительном результате на белок по тест-полоске); калий и натрий в моче и их соотношение.
• Домашнее и суточное амбулаторное мониторирование АД.
• Эхокардиография.
• Холтеровское ЭКГ-мониторирование (в случае аритмий).
• Ультразвуковое исследование сонных артерий.
• Ультразвуковое исследование периферических артерий/брюшной полости.
• Измерение скорости пульсовой волны.
• Лодыжечно-плечевой индекс.
• Фундоскопия.
Расширенное обследование (обычно проводится соответствующими специалистами)
• Углубленный поиск признаков поражения головного мозга, сердца, почек и сосудов, обязателен при резистентной и осложненной АГ.
• Поиск причин вторичной АГ, если на то указывают данные анамнеза, физикального обследования или рутинные и дополнительные методы исследования.

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

3.7. Выявление бессимптомного поражения органов-мишеней

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

3.7.1. Сердце

3.7.1.1. Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях должна быть частью рутинного обследования всех больных АГ. Ее чувствительность в плане выявления ГЛЖ невелика. Тем не менее, в обсервационных и клинических исследованиях было показано, что ГЛЖ, установленная по индексу Соколова-Лайона (SV1 + RV5 >3,5 мВ), модифицированному индексу Соколова-Лайона (самый большой зубец S + самый большой зубец R >3,5 мВ), RaVL >1,1 мВ или индексу Корнелла (произведение амплитуды и длительности комплекса QRS >244 мВ х мсек), является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [149]. В соответствии с этим, регистрация ЭКГ имеет значение, как минимум, у пациентов старше 55 лет [150, 151]. Кроме того, с помощью ЭКГ можно выявить пациентов с признаками перегрузки левого желудочка, что означает более выраженный риск [149, 150, 152], с ишемией, нарушениями проводимости, дилатацией левого предсердия и аритмиями, включая фибрилляцию предсердий. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру показано при подозрении на аритмии и возможные эпизоды ишемии миокарда. Фибрилляция предсердий — очень частая и широко распространенная причина сердечно-сосудистых осложнений [153, 154], особенно инсульта, у больных АГ [153]. Раннее выявление фибрилляции предсердий могло бы способствовать профилактике инсультов за счет назначения, по показаниям, соответствующей антикоагулянтной терапии.

3.7.1.2. Эхокардиография

Хотя эхокардиография и не лишена определенных технических ограничений, она более чувствительна, чем ЭКГ, в диагностике ГЛЖ и помогает уточнить сердечно-сосудистый и почечный риск [155–157]. Следовательно, эхокардиография позволяет точнее стратифицировать общий риск и выбрать схему лечения [158]. Адекватное исследование левого желудочка у больных АГ включает измерение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, конечного диастолического размера левого желудочка. Определение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с поправкой на размеры тела позволяет выявить ГЛЖ, а расчет относительной толщины стенки или соотношения толщины

стенки к радиусу (2 х толщина задней стенки/конечный диастолический размер) характеризует геометрию желудочка (концентрическая или эксцентрическая гипертрофия). В настоящее время индекс ММЛЖ рассчитывают по формуле Американского эхокардиографического общества [159]. Хотя связь между индексом ММЛЖ и сердечно-сосудистым риском непрерывна, общепринятыми критериями диагностики явной ГЛЖ являются значения индекса массы более 95 г/м^2 у женщин и 115 г/м^2 (ППТ) у мужчин [159]. У лиц с ожирением и избыточной массой тела, для соотношения индекса ММЛЖ с размерами тела и во избежание гиподиагностики ГЛЖ [159], при расчете индекса ММЛЖ используется поправка на рост, возведенный в степень 1,7 или 2,7 [160, 161]. Недавно было показано, что оптимальным является аллометрический коэффициент поправки на рост в степени 1,7 (г/м^{1,7}) и что у мужчин и женщин следует использовать разные отрезные точки [160]. Соотнесение индекса ММЛЖ с ростом в степени 2,7 может вести к гипердиагностике ГЛЖ у лиц маленького роста и к гиподиагностике — у высоких людей [160]. Повышенную частоту сердечно-сосудистых заболеваний можно прогнозировать при концентрической гипертрофии левого желудочка (отношение толщины стенки к радиусу левого желудочка ≥0,42 при наличии увеличенного индекса ММЛЖ), при эксцентрической гипертрофии (увеличение массы миокарда при отношении толщины стенки к радиусу <0,42) и концентрическом ремоделировании (отношение толщины стенки к радиусу ≥0,42 при нормальном индексе ММЛЖ). Однако самым сильным предиктором повышенного риска является концентрическая ГЛЖ [162–164].

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

Диапазоны нормальных значений и критерии диагностики гипертонического поражения сердца по эхокардиографическим показателям представлены в таблице 11. Чаще всего для оценки ГЛЖ при АГ используется расчет частного от деления индекса ММЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ), что практически позволяет устранить влияние размеров тела и ожирения на показатели индекса ММЛЖ. Несмотря на то, что эти показатели в основном были получены в контрольных популяциях при очевидной

Таблица 11

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

Показатель	Отклонение от нормы
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м^2)	>95 (женщины) > 115 (мужчины)
Относительная толщина стенки	>0,42
Диастолическая функция:	
Септальная скорость e’ (см/сек)	<8
Латеральная скорость e’ (см/сек)	<10
Объемный индекс левого предсердия (мл/м^2)	≥34
Давление наполнения левого желудочка:	
Среднее отношение E/e’	≥13

возможности систематической ошибки, эти параметры рекомендованы Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии и применяются в большинстве учреждений, где проводится эхокардиография. Вскоре появятся данные, полученные на больших общих популяциях и в различных этнических группах.

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

В клинической практике эхокардиографию целесообразно проводить больным АГ в разных клинических ситуациях и с различными целями. У больных АГ со средним общим сердечно-сосудистым риском она помогает точнее оценить риск благодаря обнаружению ГЛЖ, которая не выявляется на ЭКГ. У больных АГ с ЭКГ признаками ГЛЖ она дает более точную количественную оценку гипертрофии и определяет ее геометрический тип и риск. У больных АГ с кардиальными симптомами она помогает выявить основное заболевание. Очевидно, что эхокардиография, включая оценку восходящего отдела аорты и сосудистый скрининг, может иметь существенное диагностическое значение у большинства больных АГ. В идеале ее нужно рекомендовать для начального обследования всех больных АГ. Однако более широкое или более узкое применение данного метода будет зависеть от его доступности и стоимости.

3.7.1.3. Магнитнорезонансная томография сердца

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

3.7.1.4. Ишемия миокарда

Для диагностики ишемии миокарда у больных АГ с ГЛЖ в резерве есть специальные процедуры [177]. Эта диагностика особенно трудна, так как АГ уменьшает специфичность стресс-эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии [178]. Если результаты пробы с физической нагрузкой демонстрируют нормальную переносимость аэробной нагрузки без существенных изменений ЭКГ, то это имеет достаточную отрицательную прогностическую ценность у больных без выраженных симптомов, характерных для ИБС с окклюзией. Если результаты ЭКГ с физической нагрузкой положительны или не могут быть интерпретированы (неоднозначны), то для надежной диагностики ишемии миокарда требуется методика, позволяющая визуализировать появление ишемии, например, стресс-МРТ сердца, перфузионная сцинтиграфия или стресс-эхокардиография [178–180]. Индуцированные стрессом нарушения подвижности стенок желудочка высокоспецифичны для стеноза эпикардиальных артерий, подтвержденного ангиографически. В то же время, нарушение перфузии миокарда часто обнаруживается на ангиограммах нормальных коронарных артерий при сопутствующих ГЛЖ и/или нарушении коронарной микроциркуляции [177]. Недавно было высказано предположение, что с помощью двойной эхокардиографической визуализации локальной подвижности стенок и трансторакальной допплерометрии коронарного резерва левой передней нисходящей артерии можно дифференцировать обструктивную ИБС (сниженный коронарный резерв плюс индуцируемые нарушения подвижности стенки) от изолированного нарушения коронарной микроциркуляции (сниженный коронарный резерв без нарушения подвижности стенок желудочка) [180]. Показано, что резерв коронарного кровотока <1,91 при АГ имеет независимое прогностическое значение [181, 182].

3.7.2. Кровеносные сосуды

3.7.2.1. Сонные артерии

Ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медия (КИМ) и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как инсульт, так и инфаркт миокарда, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [51, 183–186]. Это верно как для значения толщины КИМ на уровне бифуркации сонной артерии (что отражает главным образом атеросклероз), так и для значения КИМ на уровне общей сонной артерии (что отражает в основном сосудистую гипертрофию). Связь между КИМ сонных артерий и сердечно-сосудистыми событиями носит непрерывный характер, поэтому выбор порогового значения для более высокого сердечно-сосудистого риска является несколько произвольным. Хотя в рекомендациях 2007г [2] КИМ сонной артерии >0,9 мм считался консервативным показателем существующих аномалий, в исследовании сердечно-сосудистого здоровья (Cardiovascular Health Study) у пациентов старческого возраста пороговое значение этого показателя, указывающее на высокий сердечно-сосудистый риск, было выше, как и у больных среднего возраста в Европейском исследовании лацидипина при атеросклерозе (ELSA) (1,06 и 1,16 мм, соответственно) [184, 186]. О наличии бляшки говорит КИМ >1,5 мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50%, по сравнению

со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии [187]. Хотя бляшка является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [51, 183–185, 188], в территориальном исследовании риска атеросклероза (ARIC) наличие бляшки и увеличение КИМ сонной артерии мало что добавляли друг к другу в плане прогнозирования сердечно-сосудистых событий и реклассификации больных в другую категорию риска [185]. В недавно выполненном систематическом обзоре был сделан вывод, что скрининговое исследование сонных артерий может иметь дополнительное прогностическое значение в основном у лиц с промежуточным сердечно-сосудистым риском, не имеющих симптомов [189].

3.7.2.2. Скорость пульсовой волны

Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами ИСАГ и возрастания пульсового давления при старении [190]. Скорость каротидно-феморальной пульсовой волны (СПВ) — это "золотой стандарт" измерения аортальной жесткости [138]. Хотя связь между аортальной жесткостью и клиническими событиями носит непрерывный характер, в рекомендациях ESH/ESC 2007г пороговое значение >12 м/сек было предложено в качестве консервативного показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ среднего возраста [2]. В недавно вышедшем согласительном заявлении это пороговое значение было скорректировано до 10 м/сек [191], с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий и принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое проходит волна давления (т.е., 0,8 х 12 м/сек или 10 м/сек). Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [192, 193]. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ, в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фремингемский балл риска [51, 52, 194, 195]. Кроме того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска [51, 195, 196].

3.7.2.3. Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) может измеряться либо автоматически, с помощью приборов, либо с помощью допплерометра с непрерывной волной и сфигмоманометра для измерения АД. Низкий ЛПИ (<0,9) указывает на поражение периферических артерий и на выраженный атеросклероз в целом [197], является предиктором сердечно-сосудистых событий [198] и ассоциирован примерно с двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий, по сравнению с общими показателями в каждой фрэмингэмской категории риска [198]. Кроме того, в проспективных исследованиях установлено, что даже бессимптомное ПОА, диагностированное по низкому ЛПИ, у мужчин сопровождается 20% частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет [198, 199]. Однако ЛПИ более целесообразно определять для диагностики ПОА у лиц с высокой вероятностью ПОА.

3.7.2.4. Другие методы

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

3.7.3. Почки

Диагноз обусловленного АГ поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [207]. Сразу же при выявлении ХБП ее классифицируют в зависимости от рСКФ, которую рассчитывают по сокращенной формуле из исследования по модификацит питания при заболеваниях почек (MDRD) [208], по формуле Кокрофта-Голта или, с совсем недавнего времени, по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии хронической

болезни почек (CKD-EPI) [209], для чего нужно знать возраст, пол, расу и уровень креатинина сыворотки. При рСКФ менее 60 мл/миг/1,73 м^2 выделяют три стадии ХБП: 3 стадию (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2) и 4 и 5 стадии (СКФ менее 30 и 15 мл/мин/1,73 м^2, соответственно) [210]. Эти формулы помогают выявить легкую степень нарушения функции почек, когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [211]. Ухудшение функции почек и возрастание сердечно-сосудистого риска подтверждается данными о повышении сывороточных уровней цистатина С [212]. Иногда небольшое (до 20%) повышение уровня креатинина в сыворотке может отмечаться после назначения или повышения дозы антигипертензивных препаратов, особенно ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), однако его не следует расценивать как симптом прогрессирующего ухудшения функции почек. У нелеченых больных АГ часто отмечается гиперурикемия (особенно при преэклампсии), которая, как показано, коррелирует со снижением почечного кровотока и нефросклерозом [213].

В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение рСКФ указывают на ухудшение функции почек, повышения мочевой экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Показано, что микроальбуминурия служит предиктором развития явной диабетической нефропатии у больных диабетом 1 и 2 типов [214], в то время как наличие явной протеинурии в целом указывает на уже сформировавшееся поражение паренхимы почек [215]. Было показано, что у больных АГ с диабетом и без него микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения [216], является предиктором сердечно-сосудистых событий [217–225]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи >3,9 мг/г у мужчин и >7,5 мг/г у женщин, с другой [224, 226]. Как в общей популяции, так и у больных диабетом одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение рСКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [227, 228]. Пороговое значение микроальбуминурии выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [228].

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

3.7.4. Исследование глазного дна

Традиционная классификация гипертонической ретинопатии по данным осмотра глазного дна базируется на пионерской работе Keith, Wagener и Barker, опубликованной в 1939г, а ее прогностическое значение у больных АГ было подтверждено документально [234]. Ретинопатия III степени (кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы, твердые экссудаты, мягкие, или “ватные”, экссудаты) и IV степени (симптомы III степени и отек соска зрительного нерва и/или макулярный отек) указывает на тяжелую гипертоническую ретинопатию, которая является сильным предиктором смертности [234, 235]. Изменения I степени (фокальное или распространенное сужение артериол) и II степени (симптом артериовенозного перекреста) говорят о ранней стадии гипертонической ретинопатии; ее прогностическое значение для сердечно-сосудистой смертности в целом меньше, и данные на этот счет противоречивы [236, 237]. Большинство исследований опиралось на фотографии глазного дна, которые оценивали офтальмологи, что является более чувствительным методом диагностики, чем прямая офтальмоскопия, которую выполняет врач общей практики [238]. Высказывалась критика в отношении воспроизводимости диагнозов ретинопатии I и II степени: даже если заключения давали опытные специалисты, отмечался высокий процент расхождения диагнозов как между разными исследователями, так и диагнозов у одного и того же исследователя (в отличие от диагнозов более тяжелых стадий гипертонической ретинопатии) [239, 240].

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

Таблица 12

Прогностическая ценность, доступность, воспроизводимость и соотношение "стоимости – эффективности" некоторых маркеров органного поражения

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

Примечание: баллы даны от + до ++++.

3.7.5. Головной мозг

Помимо хорошо известного влияния АГ на развитие клинически манифестного инсульта, она также сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, которое выявляется только при проведении МРТ головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [250, 251]. Наиболее типичными проявлениями поражения мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые обнаруживаются почти у всех пожилых больных АГ [250], хотя в разной степени, а также скрытые инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты). Частота таких инфарктов варьирует от 10% до 30% [252]. Недавно были идентифицированы очаги другого типа, которые представляют собой микрокровоизлияния и обнаруживаются примерно у 5% пациентов. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и скрытых мозговых инфарктов сопровождается повышением риска инсульта, когнитивных нарушений и деменции [250, 252–254]. МРТ, выполненное больным АГ без явных сердечно-сосудистых заболеваний, показало, что скрытые цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко обнаруживаются в отсутствие признаков поражения других органов [255]. Недостаточность доступность и высокая стоимость не позволяют широко применять МРТ для обследования пожилых больных АГ. Однако у всех больных АГ с неврологическими нарушениями и, в частности, с ухудшением памяти, следует искать гиперинтенсивные очаги в белом веществе и скрытые мозговые инфаркты [255–257]. Поскольку когнитивные нарушения в пожилом и старческого возрасти, по крайней мере, отчасти, связаны с АГ [258, 259], в ходе клинического обследования больного АГ пожилого и старческого возраста следует применять соответствующие тесты для оценки когнитивных функций.

3.7.6. Клиническое значение и ограничения

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

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

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

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Сердце			
ЭКГ рекомендуется всем больным АГ для выявления ГЛЖ, дилатации левого предсердия, аритмий или сопутствующих болезней сердца.	I	B	149, 150, 151, 154
Всем больным с анамнезом или данными физикального обследования, указывающими на значимые нарушения ритма, целесообразно выполнять длительное мониторирование ЭКГ, а при подозрении на аритмии во время физической нагрузки — ЭКГ-тесты с физической нагрузкой.	IIa	C	-

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности, [d] — в настоящее время рекомендуется пользоваться формулой MDRD, однако есть и новые методы, например, CKD-EPI, направленные на повышение точности оценки СКФ.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МРТ — магниторезонансная томография, ППА — поражение периферических артерий, СПВ — скорость пульсовой волны.

3.8. Выявление вторичной гипертонии

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

4. Подходы к лечению

4.1. Доказательства необходимости терапевтического снижения высокого артериального давления

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

Тем не менее, рандомизированные исследования с оценкой твердых клинических сердечно-сосуди-

Таблица 13

Клинические показания и диагностика вторичной гипертонии

	Клинические показания		Диагностика		
Частые причины	Анамнез	Физикальное обследование	Лабораторное и инструментальное обследование	Обследование первой линии	Дополнительные/ подтверждающие методы обследования
Паренхиматозные заболевания почек	Инфекции или обструкция мочевых путей, гематурия, злоупотребление обезболивающими, семейная отягощенность по поликистозу почек.	Образования брюшной полости (при поликистозе почек).	Белок, эритроциты или лейкоциты в моче, снижение СКФ.	Ультразвуковое исследование почек.	Подробное обследование по поводу заболевания почек.
Стеноз почечной артерии	Фибромускулярная дисплазия: раннее начало АГ, особенно у женщин. Атеросклеротический стеноз: внезапное начало АГ, ухудшение или нарастающие проблемы с контролем АД, внезапный отек легких.	Шум в проекции почечной артерии	Разница длины почек >1,5 см (УЗИ почек), быстрое ухудшение функции почек (спонтанное или при назначении ингибиторов РАС).	Дуплексная допплероультрасонография почек.	Магнитнорезонансная ангиография, мультиспиральная компьютерная томография, внутриартериальная цифровая субтракционная ангиография.
Первичный гиперальдостеронизи	Мышечная слабость, семейная отягощенность по ранней АГ и цереброваскулярным событиям в возрасте до 40 лет.	Аритмии (при тяжелой гипокалиемии).	Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная приемом диуретиков), случайное обнаружение образования в надпочечнике.	Отношение альдостерона к ренину в стандартизованных условиях (коррекция гипокалиемии и отмена препаратов, влияющих на РАС).	Подтверждающие пробы (с пероральной нагрузкой натрием, с инфузией физ. раствора, с подавлением флудрокортизоном, проба с каптоприлом), КТ надпочечников, селективный забор крови из вен надпочечников.
Редкие причины					
Феохромоцитома	Пароксизмальная АГ или кризы на фоне постоянной АГ; головная боль, потливость, сердцебиение, бледность; семейный анамнез, отягощенный по феохромоцитоме.	Кожные проявления нейрофиброматоза (пятна цвета “кофе с молоком”, нейрофибромы).	Случайное обнаружение образования в надпочечнике (или, в некоторых случаях, вне надпочечников).	Определение фракция метанефринов в моче или свободных метанефринов в плазме.	КТ или МРТ брюшной полости и таза; сцинтиграфия с 123I-мета-йодобензилгуанидином; генетический скрининг на патологические мутации.
Синдром Кушинга	Быстрая прибавка массы тела, полиурия, полидипсия, психические нарушения.	Характерный внешний вид (центральное ожирение, матронизм, “климактерический горбик”, стрии, гирсутизм).	Гипергликемия	Суточная экскреция кортизола с мочой	Пробы с дексаметазоном

Сокращения: КТ – компьютерная томография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МРТ – магнитнорезонансная томография, РАС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

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

было получено в обсервационных исследованиях длительностью несколько десятилетий [263].

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

4.2. Когда начинать медикаментозную антигипертензивную терапию

4.2.1. Предыдущие рекомендации

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

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

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

4.2.3. Гипертония 1 степени низкого и среднего риска

Доказательств в пользу медикаментозной терапии у таких больных крайне мало, так как ни одно из исследований не было специально посвящено этой категории лиц. В некоторых ранних исследованиях по “мягкой” АГ использовалась другая классификация (основанная только на величине ДАД) [266–268] или в них включали только пациентов высокого риска [268]. В более позднем исследовании влияния фелодипина на снижение частоты клинических событий (FEVER) больных переводили с предшествующей терапии на рандомизированную, поэтому точно определить исходную степень АГ было невозможно; кроме того, туда вошли больные как с осложненной, так и с неосложненной АГ [269]. Результаты недавнего дополнительного анализа исследования FEVER, с исключением из него всех больных с уже имевшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или диабетом, подтвердили существенный преимущества более интенсивного снижения АД, включая пациентов, имевших САД на момент рандомизации ниже медианного значения (153 мм рт.ст.) [270]. Поскольку к моменту рандомизации все больные получали только гидрохлортиазид по 12,5 мг в сутки, вполне вероятно, что, если бы они не лечились, то попали бы в диапазон САД, определяющий АГ 1 степени, или были бы очень близки к этому диапазону. В целом, в ряде исследований было показано значительное уменьшение частоты инсульта у больных с низким и средним сердечно-сосудистым риском (8–16% основных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет), у которых исходные значения АД были близки или попадали в диапазон АГ 1 степени [266, 267, 270]. Недавно опубликованный кохрановский мета-анализ (2012-CD006742), в который вошли пациенты, строго соответствующие критериям АГ 1 степени низкого риска, также выявил тенденцию к снижению частоты инсульта на фоне активного лечения, однако поскольку число больных было очень небольшим (вполовину меньше, чем в публикациях 266, 267), статистическая значимость не была достигнута.

В недавно опубликованных рекомендациях также подчеркивалась нехватка данных по лечению АГ 1 степени [271] и целесообразность лечения только после подтверждения АГ с помощью СМАД, причем только тех больных АГ 1 степени, у которых есть признаки поражения органов-мишеней или высокий общий сердечно-сосудистый риск. Остается не доказанным, оправдано ли систематическое лишение пациентов с гипертонией “белого халата” возможных преимуществ терапии. Дополнительные аргументы в пользу лечения больных АГ даже при низком и среднем уровне риска таковы:

(I) выжидательная тактика повышает общий риск, а терапия часто не может полностью устранить высокий риск [272], (II) в настоящее время существует большое число безопасных антигипертензивных препаратов, поэтому лечение можно персонализировать так, чтобы оно обладало максимально возможной эффективностью и переносимостью, (III) у многих антигипертензивных препаратов уже истекли сроки патентов, поэтому они дешевы и обладают хорошим соотношением "стоимости — пользы".

4.2.4. Изолированная систолическая гипертония у молодых

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

4.2.5. Гипертония 1 степени у пожилых

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

4.2.6. Высокое нормальное артериальное давление

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

4.2.7. Краткий обзор рекомендаций по назначению антигипертензивной медикаментозной терапии

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

Назначение антигипертензивной медикаментозной терапии

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Больным АГ 2 и 3 степени с любым уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуется быстрое начало медикаментозной терапии — через несколько недель или одновременно с началом изменения образа жизни.	I	A	260, 265, 284

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.
Сокращения: АД — артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек, САД — систолическое артериальное давление.

4.3. Целевые показатели артериального давления

4.3.1. Значения, данные в предшествующих рекомендациях

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

4.3.2. Больные гипертонией низкого и среднего риска

В трех исследованиях [266, 268, 269] снижение САД до уровня менее 140 мм рт.ст. сопровождалось значимым снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, по сравнению с таковыми в контрольной группе с уровнем САД >140 мм рт.ст. В двух из указанных исследований [268, 269] сердечно-сосудистый риск в группе менее интенсивной терапии был высоким (>20% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет). Недавно проведенный раздел анализа исследования FEVER показал уменьшение частоты сердечно-сосудистых исходов за 10 лет при уровне САД до 137 мм рт.ст., по сравнению с 142 мм рт.ст., у больных без сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, имевших сердечно-сосудистый риск от 11% до 17% [270].

4.3.3. Гипертония у лиц пожилого и старческого возраста

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

4.3.4. Пациенты высокого риска

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

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

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

Сокращения: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

4.3.4.1. Сахарный диабет

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

4.3.4.2. Сердечно-сосудистые события в анамнезе

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

4.3.4.3. Заболевания почек

У больных ХБП — с диабетом или без него — есть две цели лечения: (I) профилактика сердечно-сосудистых событий (это самое частое осложнение ХБП) и (II) профилактика или замедление дальнейшего ухудшения функции почек. К сожалению, доказательных данных для выбора целевых значений АД у этих пациентов крайне мало. Ситуация усложняется отсутствием четкого понимания, какова роль снижения АД как такового, а каковы специфические эффекты ингибиторов РАС [303]. В трех исследованиях у больных ХБП, причем почти все они были без диабета [304–306], пациенты, рандомизированные в группу более низкого целевого АД (125–130 мм рт.ст.), значимо не отличались по частоте ТСБП и смертности от пациентов, рандомизированных в группу более высокого целевого АД (<140 мм рт.ст.). Только при более длительном динамическом наблюдении в двух работах отмечалась тенденция к уменьшению частоты клинических событий, более заметная у больных с протеинурией [307, 308]. Два больших исследования у больных диабетической нефропатией оказались неинформативными в отношении предполагаемых преимуществ целевого САД ниже 130 мм рт.ст. [309, 310], так как в группах более интенсивной терапии удалось достичь средних показателей лишь 140 и 143 мм рт.ст. Лишь в недавно проведенном кооперативном исследовании было отмечено снижение частоты почечных событий (снижение СКФ и ТСБП) у детей, рандомизированных в группу с целевым значением АД ниже 50-го перцентиля, по сравнению с группой, где АД было выше [311], однако эти значения АД у детей вряд ли можно сравнивать с показателями у взрослых. Кроме того, следует учесть, что в исследовании ACCORD, хотя рСКФ исходно была нормальной, более интенсивное снижение АД (119/67 против 134/73 мм рт.ст.) сопровождалось почти удвоением числа случаев с падением рСКФ до <30 мл/мин/1,73 м^2 [295]. Наконец, в последнем мета-анализе исследований, изучавших разные целевые значения АД у больных ХБП, не удалось продемонстрировать четких преимуществ более низких целевых показателей ни по сердечно-сосудистым, ни по почечным клиническим конечным точкам [312, 313].

4.3.5. Сравнение концепции “чем ниже, тем лучше” и J-образной кривой

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

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

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

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

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

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

Пока в рандомизированных исследованиях с клиническими конечными точкам не было получено никаких прямых доказательств, какие значения АД нужно считать целевыми при проведении домашнего или амбулаторного мониторирования АД [332]. Есть определенные данные, что при эффективном снижении офисного АД отличия внеофисных показателей могут быть не слишком большими [333]. Результаты внеофисного измерения АД всегда должны интерпретироваться вместе с клиническими измерениями. Однако следует отметить, что коррекция лечения при одинаковых целевых значениях амбулаторного и домашнего АД ведет в итоге к менее интенсивной антигипертензивной терапии,

причем без существенных различий в поражении органов-мишеней [334–336]. Меньшая стоимость препаратов при проведении внеофисных измерений АД частично нивелировалась другими расходами в группах домашнего контроля АД [335, 336].

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

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

Целевые значения артериального давления у больных АГ

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

5. Подходы к лечению

5.1. Изменение образа жизни

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

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

5.1.1. Ограничение потребления соли

Существуют доказательства причинно-следственной связи между потреблением соли и АД, а также того, что избыточное потребление соли может играть роль в развитии резистентной АГ. Механизмы, связывающие потребление соли с повышением АД, заключаются в увеличении внеклеточного объема жидкости и периферического сосудистого сопротивления, отчасти из-за симпатической активации [343]. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сутки. Его уменьшение примерно до 5 г/сутки ведет к весьма скромному снижению САД (1–2 мм рт.ст.) у лиц с нормальным АД и дает несколько более выраженный эффект (4–5 мм рт.ст.) у больных АГ [339, 344, 345]. По этой причине насе-

лению в целом рекомендуется потребление соли в количестве 5–6 г в сутки. Влияние ограничения натрия более выражено у лиц негроидной расы, в пожилом и старческом возрасте, у пациентов с диабетом, метаболическим синдромом или ХБП. Ограничение соли может привести к уменьшению числа принимаемых антигипертензивных препаратов и их доз [345, 346].

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

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

5.1.2. Умеренное потребление алкоголя

Связь между употреблением алкоголя, уровнями АД и распространенностью АГ линейная. Регулярный прием алкоголя повышение АД у больных АГ, получающих терапию [354]. В то время как умеренное потребление может быть безвредным, переход от умеренного к избыточному приему алкогольных напитков сопровождается повышением как АД, так и риска инсульта. В исследовании по профилактике и лечению гипертонии (PATHS) изучали, как уменьшение потребления алкоголя влияет на АД. В группе, снизившей потребление алкоголя, к концу 6 месяцев снижение АД было на 1,2/0,7 мм рт.ст. больше, чем в контрольной группе [355]. Ни одно из исследований не было специально спланировано для оценки эффекта уменьшения потребления алкоголя на сердечно-сосудистые конечные точки. Мужчинам с АГ, употребляющим алкоголь, следует рекомендовать ограничить его прием до 20–30 г в сутки (по этанолу), а женщинам с АГ — до 10–20 г в сутки. Суммарное потребление алкоголя в неделю не должно превышать 140 г у мужчин и 80 г у женщин.

5.1.3. Другие изменения питания

Больным АГ следует рекомендовать употребление овощей, молочных продуктов с низким содержанием жиров, пищевых и растворимых волокон (клетчатки), круп и цельных злаков, а также белков растительного происхождения из источников, бедных насыщенными жирами и холестерином. Рекомендуются также свежие фрукты, хотя пациентам с избыточной массой тела эту рекомендацию надо давать с осторожностью, так как иногда фрукты содержат много углеводов, что может способствовать прибавке массы тела [339, 356]. В последние годы особый интерес привлекает средиземноморская диета. В ряде исследований и мета-анализов был сделан вывод о положительном влиянии средиземноморской диеты на сердечно-сосудистую систему [357, 358]. Больным АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300–400 г в сутки овощей и фруктов. Показано, что соевое молоко способствует снижению АД, по сравнению с пастеризованным коровьим молоком [359]. Коррекции питания должны сопутствовать другие изменения образа жизни. У больных с повышенным АГ применение диетических подходов к коррекции гипертонии (исследование DASH) в комбинации с физической нагрузкой сопровождалось более выраженным снижением АД и уменьшением ГЛЖ, чем только диета DASH [360]. Что касается употребления кофе, то недавний систематический обзор показал, что качество большинства проведенных исследований (10 РКИ и 5 когортных) недостаточно высоко, чтобы на их основании можно было разрешать или запрещать кофе применительно к АГ [361].

5.1.4. Снижение массы тела

АГ тесно связана с избыточной массой тела [362], а снижение массы тела сопровождается снижением АД. В мета-анализе среднее снижение САД и ДАД при среднем снижении массы тела на 5,1 кг составило, соответственно, 4,4 и 3,6 мм рт.ст. [363]. Снижение массы тела рекомендуется больным АГ с избыточной массой тела и ожирением в целях контроля факторов риска, однако для многих пациентов вполне разумной целью может быть просто стабилизация веса. Данные обсервационных исследований указывают на ухудшение прогноза после снижения массы тела у больных с уже имеющимися клинически манифестными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это же, по-видимому, верно для больных пожилого и старческого возраста. Для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД больным АГ рекомендуется поддержание “здоровых показателей” массы тела (ИМТ около 25 кг/м^2) и окружности талии (<102 см у мужчин и <88 см у женщин). Следует, однако,

отметить, что оптимальные значения ИМТ неясны, судя по результатам двух крупных мета-анализов проспективных обсервационных популяционных исследований с оценкой конечных точек. В программе "Сотрудничество проспективных исследований" был сделан вывод о наименьшей смертности при ИМТ около 22,5–25 кг/м^2 [364], в то время как в более позднем мета-анализе наименьшая смертность была констатирована у лиц с избыточной массой тела [365]. Снижение массы тела также улучшает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии и профиль сердечно-сосудистых факторов риска. Для снижения массы тела следует использовать мультидисциплинарный подход, включающий диетические рекомендации и регулярные физические нагрузки. Программы снижения массы тела не слишком успешны, и их влияние на АД, возможно, переоценивается. Кроме того, краткосрочные результаты часто не удается сохранять в течение длительного времени. В систематическом обзоре исследований у больных диабетом [366] среднее снижение массы тела через 1–5 лет составило 1,7 кг. У пациентов с предиабетом сочетание диеты и физической активности приводило к дополнительному снижению массы тела на 2,8 кг через 1 год и еще на 2,6 кг через 2 года. Хотя эти результаты нельзя назвать впечатляющими, они оказались достаточными для предотвращения трансформации предиабета в диабет [367]. По данным исследования мероприятий по поддержанию здоровья при диабете (AHEAD), при уже развившемся сахарном диабете 2 типа преднамеренное снижение массы тела не уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий, поэтому общий контроль факторов риска, вероятно, более значим, чем само по себе снижение массы тела. Снижению массы тела могут способствовать препараты для лечения ожирения, такие как орлистат, и, в большей степени,— бариатрическая хирургия, которая снижает сердечно-сосудистый риск у больных с тяжелым (морбидным) ожирением [368]. Более подробную информацию можно получить в последнем документе, разработанном ESH и Европейской ассоциацией по изучению ожирения [368].

5.1.5. Регулярные физические нагрузки

Эпидемиологические исследования позволяют предполагать, что регулярные аэробные физические нагрузки могут быть полезными как для профилактики и лечения АГ, так и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что аэробные нагрузки на выносливость снижают САД и ДАД в покое на 3,0/2,4 мм рт.ст. в общей популяции и даже на 6,9/4,9 мм рт.ст. у больных АГ [369]. В когортных исследованиях было показано, что даже менее интенсивная и продолжительная, но регулярная физическая активность сопровождается снижением смертности примерно на 20% [370, 371], тот же эффект присущ и количественно измеренному состоянию физической тренированности [372]. Больным АГ следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание) продолжительностью не менее 30 минут в течение 5–7 дней в неделю [373]. Показано, что аэробные интервальные тренировки также снижают АД [374]. Недавно вышли обзоры по влиянию на АД других видов физической активности, например, изометрической силовой тренировки (развитие мышечной силы без движений) и динамической силовой тренировки (развитие силы в процессе движения) [375, 376]. Динамическим силовым тренировкам сопутствовало выраженное снижение АД, а также улучшение других показателей обмена веществ, поэтому можно рекомендовать выполнение силовых нагрузок 2–3 раза в неделю. Изометрическая силовая нагрузка не рекомендуется, так как исследований на эту тему очень мало.

5.1.6. Отказ от курения

Курение — один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической этиологии. Хотя в большинстве европейских стран распространенность курения падает (там, где эффективно действует закон о запрете курения), во многих регионах и возрастных группах курение все еще широко практикуется, главным образом, из-за неодинакового отношения к отказу от курения в связи с разным уровнем образования [377]. Существуют также данные о неблагоприятном влиянии пассивного курения на здоровье [378]. Курение вызывает острое повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания одной сигареты [340] и являются следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний [379]. Параллельно при курении изменяются концентрации катехоламинов в плазме и АД, а также нарушается барорефлекс [379–381]. Исследования с применением СМАД показали, что как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченых больных АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [341, 342, 382]. Хроническое влияние курения на офисное АД не описано [383], и отказ от курения эти показатели не снижает. Помимо влияния на АД, курение является мощным сердечно-сосудистым фактором риска, и отказ от курения, вероятно,— единственное эффективное мероприятие по коррекции образа жизни, служащее профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт мио-

карда и поражение периферических артерий [384–386]. По той причине при каждом контакте с пациентом следует оценивать статус курения и давать больным АГ рекомендации по отказу от него.

Программы по прекращению курения через 1 год оказываются эффективными всего в 20–30%, даже среди мотивированных пациентов [387]. При необходимости следует рекомендовать препараты, облегчающие отказ от курения, например, заместительную терапию никотином, а также бупропион и вареницилин. Мета-анализ 36 исследований, в которых сравнивались отдаленные показатели отказа от курения при приеме бупропиона в сравнении с плацебо, показали повышение вероятности успеха в 1,69 раза (1,53–1,85) [388]. В то же время, доказательств дополнительного эффекта бупропиона при его добавлении к заместительной терапии никотином недостаточно [389]. Частичный агонист никотиновых рецепторов вареницилин продемонстрировал небольшой дополнительный эффект, в сравнении с заместительной терапией никотином и приемом бупропиона [388]. Однако недавно Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США выпустило предупреждение касательно профиля безопасности вареницилина (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm). Хотя в клинических исследованиях была показана эффективность этих препаратов, они применяются не очень широко из-за побочных эффектов, противопоказаний, низкой приемлемости со стороны больных, высокой стоимости и, во многих странах, отсутствием страхового возмещения.

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

5.1.7. Краткий обзор рекомендаций по внедрению изменения в образе жизни

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

Внедрение изменений в образе жизни

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности, [d] — на основании влияния на АД и/или профиль сердечно-сосудистых факторов риска, [e] — на основании исследований конечных точек.
Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

5.2. Медикаментозная терапия

5.2.1. Выбор антигипертензивных препаратов

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

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

5.2.1.1. Бета-блокаторы

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

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

5.2.1.2. Диуретики

Диуретики оставались краеугольным камнем антигипертензивной терапии как минимум с момента появления первого отчета Объединенного Национального комитета (JNC) в 1977г [412] и первого отчета ВОЗ в 1978г [413]. В 2003г они по-прежнему позиционировались как единственные препараты первой линии для начала лечения как в отчете JNC-7 [264], так и рекомендациях ВОЗ/Международного общества гипертонии [55, 264]. При широком назначении тиазидных диуретиков следует учитывать наблюдение, сделанное в исследовании по предотвращению сердечно-сосудистых событий на комбинированной терапии у больных систолической гипертонией (ACCOMPLISH) [414]: комбинация диуретиков с ингибитором АПФ менее эффективно уменьшала частоту сердечно-сосудистых событий, чем комбинация того же ингибитора АПФ с антагонистом кальция. Эти интересные результаты иссле-

дования ACCOMPLISH будут обсуждаться в разделе 5.2.2, однако они нуждаются в воспроизведении, ведь ни в одном другом рандомизированном исследовании существенное превосходство антагониста кальция перед диуретиком показано не было. Следовательно, данные исследования ACCOMPLISH не выглядят достаточно значимыми, чтобы исключать диуретики из препаратов первой линии.

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

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

5.2.1.3. Антагонисты кальция

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

5.2.1.4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину

Оба класса препаратов относятся к наиболее широко применяющимся для антигипертензивной терапии. Результаты нескольких мета-анализов позволили предположить, что ингибиторы АПФ могут несколько уступать препаратам других классов по профилактике инсульта [284, 395, 421], а блокаторы рецепторов к ангиотензину могут уступать ингибиторам АПФ по профилактике инфаркта миокарда [424] и снижению общей смертности [393]. Гипотеза, возникшая в ходе этих мета-анализов, не подтвердилась результатами крупного исследования глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом (ONTARGET), в котором проводилось прямое сравнение конечных точек при лечении ингибитором АПФ рамиприлом и блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном (раздел 5.2.2.2). Исследование ONTARGET показало, что телмисартан статистически значимо

не уступает рамиприлу по частоте основных сердечных конечных точек, инсультов и по общей смертности. В ходе ONTARGET также была развенчана гипотеза о том, что имеющаяся у телмисартана активность в отношении пролифератор-активируемых пероксисомальных рецепторов (PPAR) может сделать этот препарат более эффективным для профилактики или отсрочивания развития диабета. Частота впервые выявленного диабета в группах телмисартана и рамиприла в исследовании ONTARGET была одинаковой.

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

5.2.1.5. Ингибиторы ренина

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

Исследований по влиянию алискирена на сердечно-сосудистую и почечную заболеваемость и смертность при АГ нет. Крупномасштабное исследование у больных диабетом — исследование алискирена с кардиоренальными конечными точками при диабете 2 типа (ALTITUDE), в котором алискирен добавляли к блокатору РАС — недавно было прекращено: у этих больных из группы высокого риска сердечно-сосудистых и почечных событий повышалась частота нежелательных явлений, почечных осложнений (ТСБП и почечная летальность), гиперкалиемии и гипотонии [433]. По этой причине данная тактика лечения противопоказана в конкретных ситуациях, сходных с противопоказаниями к применению комбинации ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина, установленными исследовании ONTARGET (раздел 5.2.2) [331]. Другое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование алискирена для профилактики основных сердечно-сосудистых событий у пожилых (APOLLO), в котором алискирен применяли в виде моно- или комбинированной терапии с тиазидным диуретиком или блокатором кальциевых каналов, также было остановлено, хотя признаков ухудшения в группе алискирена не было. В ближайшем будущем никаких исследований антигипертензивной терапии на основе алискирена с оценкой твердых клинических конечных точек не ожидается. При добавлении алискирена к стандартной терапии сердечной недостаточности положительного эффекта в отношении смертности и госпитализации не наблюдалось [434].

5.2.1.6. Другие антигипертензивные препараты

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

5.2.1.7. Антигипертензивные препараты и межвизитная вариабельность артериального давления

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

нению со средними значениями АД за длительный отрезок времени.

Анализ результатов исследования ASCOT свидетельствуют о том, что межвизитная вариабельность АД при лечении комбинацией антагониста кальция и ингибитора АПФ может быть меньше, чем при комбинированной терапии бета-блокатором и диуретиком [438]. Кроме того, в мета-анализе нескольких исследований было сделано заключение, что межвизитная вариабельность АД более выражена у больных, получающих бета-блокаторы, чем препараты других классов [439, 440]. И все же причина, лежащая в основе межвизитной вариабельности АД неизвестна — зависит ли она действительно от фармакотерапии или же является маркером приверженности к лечению Вышеупомянутые мета-анализы основывали свои результаты на вариабельности АД у разных больных (т.е., на диапазоне колебания АД на фоне лечения в группе в целом), но не на вариабельности АД у одного и то же пациента. Использование вариабельности АД у разных больных как суррогатного маркера вариабельности у одного и того же больного в целях классификации антигипертензивных препаратов на препараты с большими или меньшими межвизитными колебаниями АД или с более или менее стабильным контролем АД [439, 440] представляется неоправданным, так как существуют расхождения между двумя параметрами [441]. Кроме того, несмотря ни на какие возможные корреляции, два этих типа вариабельности вряд ли отражают одни и те же феномены [442]. В практическом отношении до тех пор, пока в новых крупномасштабных исследованиях не будет проанализирована межвизитная вариабельность АД у одного и того же пациента, вариабельность между разными пациентами не следует использовать как критерий выбора антигипертензивных препаратов. Однако она остается интересным объектом для будущих исследований.

5.2.1.8. Нужно ли располагать антигипертензивные препараты в порядке предпочтения?

Как только достигнуто согласие, что: (I) основным механизмом пользы антигипертензивной терапии является само по себе снижение АД (II) влияние разных препаратов на связанные с АГ исходы одинаково или различается лишь в минимальной степени (III) предсказать тип исхода у конкретного больного невозможно и (IV) все классы антигипертензивных средств имеют свои преимущества и противопоказания (табл. 14), становится ясно, что универсальное ранжирование препаратов для снижения АД не основано на доказательствах [141, 443]. Вместо того, чтобы заниматься универсальным ранжирова-

Таблица 14

Абсолютные и относительные противопоказания к применению антигипертензивных препаратов

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

Сокращения: АВ – атриовентрикулярная, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 15

Препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах

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

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

нием, рабочая группа решила подтвердить (с небольшими изменениями) таблицу из рекомендаций ESH/ESC 2007г [2] с указанием препаратов, целесообразных в конкретных ситуациях, учитывая при этом, что некоторые классы лекарств использовались предпочтительно в исследованиях конкретных клинических ситуациях или показали более заметную эффективность при конкретных разновидностях поражения органов-мишеней (подробные доказательные данные см. в публикации Mancia et al.) [2] (табл. 15). Нет никаких доказательств того, что препарат следует выбирать с учетом возраста или пола (за исключением мер предосторожности при назначении ингибиторов РАС женщинам, способным к деторождению, из-за возможного тератогенного действия) [444, 445]. В любом случае, врачи должны обращать внимание на побочные эффекты лекарств, даже чисто субъективного характера, так как они сильнейшим образом влияют на приверженность терапии. При необходимости следует корректировать дозы или выбирать другие препараты, чтобы наилучшим образом сочетать эффективность и переносимость.

5.2.2. Монотерапия и комбинированная терапия

5.2.2.1. “За” и “против” двух подходов

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

Очевидное преимущество начальной монотерапии — это назначение одного препарата, что позволяет оценить именно его эффективность и побочные действия. Недостатки же заключаются в том, что, когда монотерапия неэффективна или недостаточно эффективна, то поиск другой, более эффективной или лучше переносящейся монотерапии, может быть неприятным, разочаровывающим процессом, снижающим приверженность лечению. Кроме того, мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата [446]. Преимущества начальной комбинированной терапии — это более быстрый ответ у большого числа пациентов (что потенциально хорошо для больных высокого риска), более высокая вероятность достижения целевого АД у больных с высокими значениями АД

и меньшая вероятность ухудшения приверженности терапии при многочисленных сменах препаратов. Действительно, недавно проведенный опрос показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем больные, которым назначена любая монотерапия [447]. Еще одно преимущество — наличие физиологической и фармакологической синергидности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов и давать более выраженные преимущества, чем один препарат. Недостаток начальной комбинированной фармакотерапии заключается в том, что один из препаратов (неизвестно, какой именно) может быть неэффективным.

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

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

5.2.2.2. Предпочтительные лекарственные комбинации

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

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

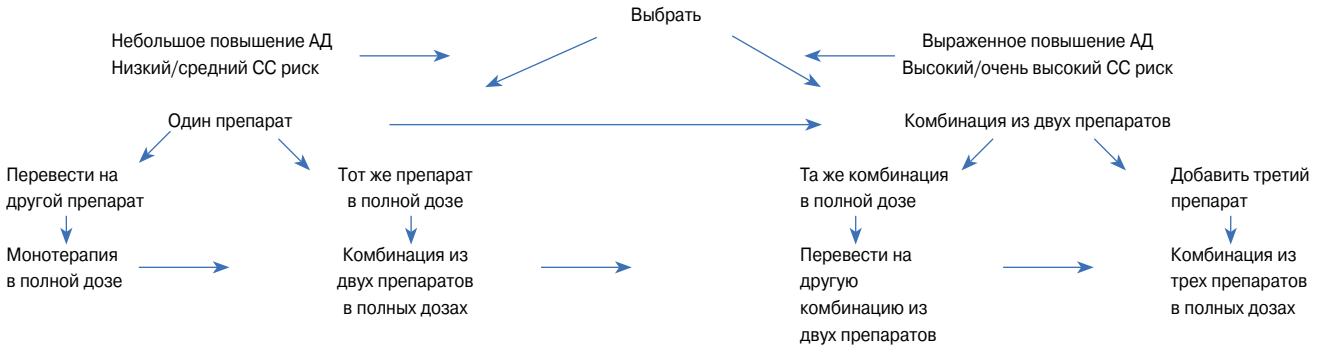

Рис. 3. Сравнение тактики монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД. Во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, нужно переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике.

Сокращения: АД – артериальное давление, СС – сердечно-сосудистый.

Таблица 16

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

Исследование	Препарат сравнения	Тип больных	Разница САД (мм рт. ст.)	Результаты
Комбинация ингибитора АПФ и диуретика				
PROGRESS [296]	Плацебо	Инсульт или ТИА в анамнезе	–9	Инсульт: -28% (P <0,001)
ADVANCE [276]	Плацебо	Диабет	–5,6	Микро-/макрососудистые события: –9% (P =0,04)
HYVET [287]	Плацебо	Больные АГ в возрасте ≥80 лет	–15	СС события: –34% (P <0,001)
CAPPP [455]	ББ + диуретик	Больные АГ	+3	СС события: +5% (НЗ)
Комбинация блокатора рецепторов ангиотензина и диуретика				
SCOPE [450]	Диуретик + плацебо	Больные АГ в возрасте ≥70 лет	–3,2	Нефатальные инсульты: –28% (P =0,04)
LIFE [457]	ББ + диуретик	Больные АГ с ГЛЖ	–1	Инсульт: –26% (P <0,001)
Комбинация антагониста кальция и диуретика				
FEVER [269]	Диуретик + плацебо	Больные АГ	–4	СС события: –27% (P <0,001)
ELSA [186]	ББ + диуретик	Больные АГ	0	Разница по СС событиям НЗ
CONVINCE [458]	ББ + диуретик	Больные АГ с факторами риска	0	Разница по СС событиям НЗ
VALUE [456]	БРА + диуретик	Больные АГ высокого риска	–2,2	СС события: –3% (НЗ)
Комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция				
SystEur [451]	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	–10	СС события: –31% (P <0,001)
SystChina [452]	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	–9	СС события: –37% (P <0,004)
NORDIL [461]	ББ + диуретик	Больные АГ	+3	Разница по СС событиям НЗ
INVEST [459]	ББ + диуретик	Больные АГ с ИБС	0	Разница по СС событиям НЗ
ASCOT [423]	ББ + диуретик	Больные АГ с факторами риска	–3	СС события: –16% (P <0,001)
ACCOMPLISH [414]	ИАПФ + диуретик	Больные АГ с факторами риска	–1	СС события: –21% (P <0,001)
Комбинация бета-блокатора и диуретика				
Coope & Warrender [453]	Плацебо	Пожилые больные АГ	–18	Инсульт: –42% (P <0,03)
SHEP [449]	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	–13	Инсульт: –36% (P <0,001)
STOP [454]	Плацебо	Пожилые больные АГ	–23	СС события: –40% (P =0,003)
STOP 2 [460]	ИАПФ или АК	Больные АГ	0	Разница по СС событиям НЗ
CAPPP [455]	ИАПФ + диуретик	Больные АГ	–3	СС события: –5% (НЗ)
LIFE [457]	БРА + диуретик	Больные АГ с ГЛЖ	+1	Инсульт: +26% (P <0,001)
ALLHAT [448]	ИАПФ + ББ	Больные АГ с факторами риска	–2	Разница по СС событиям НЗ
ALLHAT [448]	АК + ББ	Больные АГ с факторами риска	–1	Разница по СС событиям НЗ
CONVINCE [458]	АК + диуретик	Больные АГ с факторами риска	0	Разница по СС событиям НЗ
NORDIL [461]	ИАПФ + АК	Больные АГ	–3	Разница по СС событиям НЗ
INVEST [459]	ИАПФ + АК	Больные АГ с ИБС	0	Разница по СС событиям НЗ
ASCOT [423]	ИАПФ + АК	Больные АГ с факторами риска	+3	СС события: +16% (P <0,001)
Комбинация двух блокаторов РАС /ингибитора АПФ + блокатора рецепторов ангиотензина или блокатора РАС + ингибитора ренина				
ONTARGET [463]	ИАПФ или БРА	Больные высокого риска	-3	Увеличение почечных событий
ALTITUDE [433]	ИАПФ или БРА	Больные СД высокого риска	- 1,3	Увеличение почечных событий

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

ции превосходили комбинацию бета-блокатора с диуретиком по снижению числа сердечно-сосудистых событий.

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

В единственном исследовании с прямым сравнением двух комбинаций у всех пациентов (ACCOMPLISH) [414] было выявлено значимое превосходство комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция перед комбинацией инги-

битора АПФ с диуретиком, хотя АД в двух группах не различалось. Эти неожиданные результаты нуждаются в воспроизведении, так как сравнительные исследования терапии на основе антагониста кальция с терапией на основе диуретика никогда не обнаруживали преимуществ антагониста кальция. Тем не менее, необходимо изучить вероятность того, что результаты исследования ACCOMPLISH могут быть обусловлены более эффективным снижением центрального АД под влиянием блокатора РАС и антагониста кальция [398, 399, 464].

Единственная комбинация, которую, судя по результатам исследований, рекомендовать нельзя,— это комбинация двух разных блокаторов РАС. Данные исследования ONTARGET [331, 463] о том, что комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина сопровождается значительным увеличением числа случаев ТСБП, недавно были подтверждены в исследовании ALTITUDE у больных диабетом [433]. Оно было преждевременно остановлено из-за увеличения числа ТСБП и инсультов в группе, в которой к уже проводимой терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина добавляли ингибитор ренина алискирен. Следует, однако, ответить, что уровни АД в исследовании ALTITUDE не столь тщательно мониторировались на предмет развития гипотонии. Наиболее широко используемые двухкомпонентные комбинации препаратов показаны на схеме на рисунке 4.

5.2.2.3. Комбинации фиксированных доз или комбинированные препараты

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

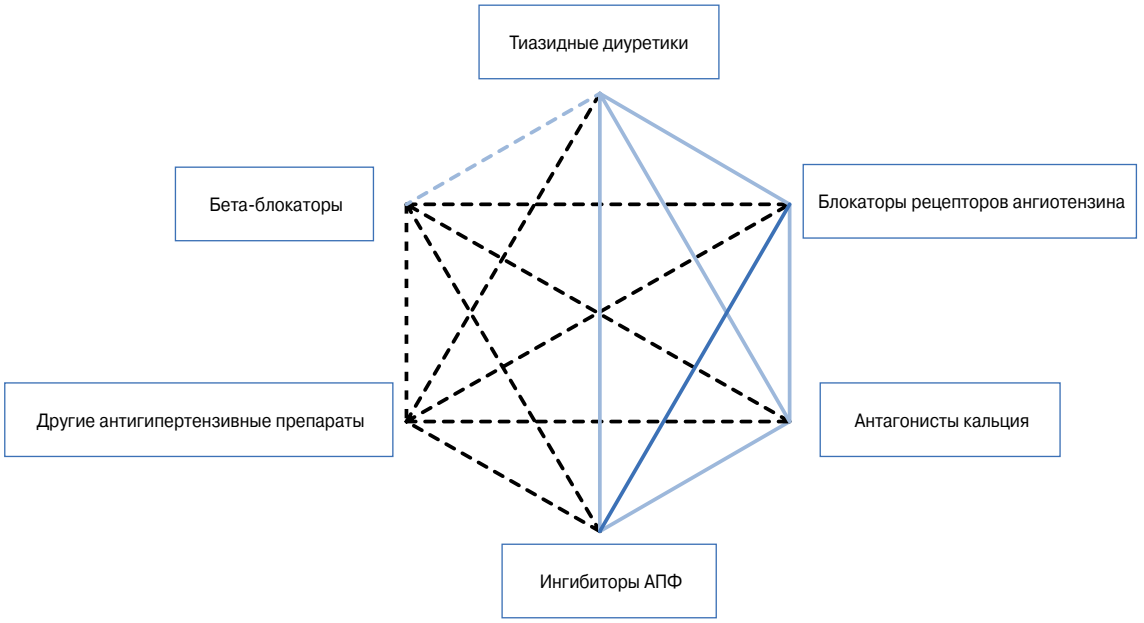

Рис. 4. Возможные комбинации классов антигипертензивных препаратов. Голубые сплошные линии: предпочтительные комбинации, голубые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, синяя сплошная линия – не рекомендуемая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

5.2.3. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения и выбору препаратов

Тактика лечения и выбор препаратов

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

Примечание: [a] – класс рекомендации, [b] – уровень доказательности, [c] – ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система.

6. Подходы к лечению в особых ситуациях

6.1. Гипертония “белого халата”

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

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

6.2. Маскированная гипертония

Изолированная амбулаторная, или маскированная, АГ диагностируется нечасто, так как при нормальных значениях АД в клинике довольно редко проводится амбулаторное или домашнее измерение АД. Если же такой диагноз поставлен, необходимо рекомендовать и мероприятия по коррекции образа жизни, и антигипертензивную фармакотерапию, так как многократно было установлено, что маскиро-

ванная АГ сопровождается сердечно-сосудистым риском, близким к таковому при офисной и внеофисной АГ [109, 112, 117, 469]. Как при принятии решения о назначении лечения, так и в ходе динамического наблюдения следует обращать внимание на метаболические факторы риска и поражение органов-мишеней, так как эти состояния при маскированной гипертонии встречаются гораздо чаще, чем у лиц с нормальным АД. Эффективность антигипертензивной терапии следует оценивать с помощью СМАД и/или ДМАД.

6.2.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертонии "белого халата" и маскированной гипертонии

Тактика лечения при гипертонии "белого халата" и маскированная гипертонии

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности.

6.3. Больные пожилого и старческого возраста

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

Прямых доказательств эффекта антигипертензивной терапии у больных старше 80 лет на момент подготовки рекомендаций ESH/ESC 2007г еще не было. Затем были опубликованы результаты исследования гипертонии у очень старых пациентов (HYVET) [287], в котором сравнивали активную терапию (диуретик индапамид, при необходимости — с добавлением ингибитора АПФ периндоприла) с плацебо у лиц старше 80 лет с исходным САД >160 мм рт.ст. Было получено значительное снижение числа основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности при целевых значениях САД <150 мм рт.ст. (в реальности среднее достигнутое САД составило 144 мм рт.ст.). В исследование HYVET специально набирали больных, находившихся в хорошем состоянии физического и психического здоровья, исключая из него больных и ослабленных пациентов, которых так много среди восьмидесятилетних. Кроме того, из него исключались больные с клинически значимой ортостатической гипотонией. Продолжительность наблюдения была довольно короткой (средняя — 1,5 года), так как исследование было прервано досрочно комитетом по мониторингу безопасности. В РКИ, продемонстрировавших положительное влияние антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, применялись препараты разных классов, поэтому имеются доказательства пользы диуретиков [287, 449, 454, 470, 471], бета-блокаторов [453, 454], антагонистов кальция [451, 452, 460], ингибиторов АПФ [460] и блокаторов рецепторов ангиотензина [450]. В трех исследованиях по изолированной систолической АГ применялся диуретик [449] или антагонист кальция [451, 452].

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

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

Тактика антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Существует солидная доказательная база, чтобы рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста с уровнем САД ≥160 мм рт.ст. снижение САД до уровня 140–150 мм рт.ст.	I	A	141, 265
У больных АГ в возрасте <80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, антигипертензивная терапия может считаться целесообразной при САД ≥140 мм рт.ст., а целевые уровни САД могут быть установлены <140 мм рт.ст., при условии хорошей переносимости терапии.	IIb	C	-

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
У больных старше 80 лет с исходным САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снижать САД до уровня 140–150 мм рт.ст., при условии, если они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья.	I	B	287
У ослабленных больных пожилого и старческого возраста рекомендуется оставлять решение об антигипертензивной терапии на усмотрение лечащего врача, при условии наблюдения за клинической эффективностью лечения.	I	C	-
Когда больной АГ, получающий антигипертензивную терапию, достигает 80 лет, целесообразно продолжать эту терапию, если она хорошо переносится.	IIa	C	-
У больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты, хотя при изолированной систолической АГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция.	I	A	444, 449, 451, 452

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертония.

6.4. Молодые больные

Молодым пациентам с умеренным повышением АД практически невозможно дать рекомендации, который бы основывались непосредственно на доказательных данных интервенционных исследований, так как исходы у таких пациентов наступают через много лет. Недавно были опубликованы результаты важного шведского обсервационного исследования у 1,2 миллиона мужчин, которых первично обследовали в среднем возрасте 18,4 года, на момент оценки пригодности к военной службе, а затем наблюдали в течение 24 лет (медиана) [472]. Связь САД с общей смертностью носила U-образный характер, с надиром примерно на 130 мм рт.ст., а связь с сердечно-сосудистой смертностью была непрерывной (чем выше АД, тем выше риск). У этих молодых мужчин (не имевших жестких, пораженных заболеванием артерий) связь ДАД с общей и сердечно-сосудистой смертностью была даже сильнее, чем САД, с явным пороговым значением около 90 мм рт.ст. Около 20% общей смертности этих молодых мужчин объяснялось именно уровнем ДАД. Иногда у молодых больных АГ может первым отмечаться изолированное повышение ДАД. Несмотря на отсутствие данных РКИ о пользе антигипертензивной терапии для этих молодых пациентов, фармакотерапия может быть у них целесообразной и, особенно при наличии других факторов риска, АД следует снижать до уровня менее 140/90 мм рт.ст. Совсем иная ситуация может складываться у молодых пациентов с повышением САД на плечевой артерии при нормальных показателях ДАД (<90 мм рт.ст.). Как обсуждалось в разделах 3.1.6. и 4.2.4, иногда у них бывает нормальное центральное САД, и их можно наблюдать, рекомендуя только изменения в образе жизни.

6.5. Женщины

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

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

6.5.1. Оральные контрацептивы

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

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

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

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

Хотя заболеваемость инфарктом миокарда и ишемическим инсультом в возрастной группе женщин, пользующихся ОК, низка и связанный с ОК абсолютный риск мал, он все же серьезное влияние на здоровье женщин в целом, так как 30–45% женщин репродуктивного возраста применяют ОК. Современные рекомендации подчеркивают необходимость тщательного выбора ОК и начала их приема после сопоставления риска и пользы у индивидуальной пациентки [491]. АД следует измерять с соблюдением всех правил, и одного значения АД недостаточно, чтобы диагностировать АГ [492]. Женщин в возрасте 35 лет и старше нужно обследовать для оценки сердечно-сосудистых факторов риска, включая АГ. Не рекомендуется применять ОК женщинам с неконтролируемой АГ. Отмены комбинированных ОК у женщин с АГ может улучшить контроль АД [493]. Курящим женщинам старше 35 лет ОК нужно рекомендовать с осторожностью [494].

6.5.2. Заместительная гормональная терапия

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

6.5.3. Беременность

Патология, сопровождающаяся повышением АД при беременности, недавно была проанализирована в рекомендациях ESC по ведению сердечно-сосудистых заболеваний по время беременности [498] и в документах других организаций [499]. В отсутствие РКИ рекомендации можно давать только на основе мнения экспертов. Все согласны, что при тяжелой гипертонии во время беременности (САД >160 или ДАД >110 мм рт.ст.) медикаментозная терапия требуется и приносит пользу. Однако при небольшом и умеренном повышении АД (<160/110 мм рт.ст.) при беременности, вне зависимости от того, была АГ до беременности или возникла на ее фоне, польза антигипертензивной терапии не установлена, кроме снижения риска развития тяжелой АГ [500]. В международных и национальных рекомендациях указаны разные пороговые значения для начала терапии и разные целевые значения АД при беременности. Выдвинутое в рекомендациях ESH/ESC 2007г [2] предложение о целесообразности медикаментозной терапии у всех беременных женщин со стойким повышением АД до уровня >150/95 мм рт.ст. подтверждается последними данными из США, которые отражают усиливающуюся тенденцию к госпитализациям, связанным с беременностью, по поводу инсульта, особенно в послеродовом периоде, в период с 1994 по 2007гг [501]. Кроме того, это предложение подтверждается анализом частоты инсульта у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией [502]. Несмотря на отсутствие данных, рабочая группа 2013г еще раз подтверждает: врачи должны рассматривать раннее начало антигипертензивной терапии при значениях АД >140/90 мм рт.ст. у женщин (I) с гестационной АГ (с протеинурией или без нее), (II) с уже имеющейся АГ, с наложившейся на нее гестационной АГ, или (III) с АГ и бессимптомным поражением органов-мишеней или наличием симптомов на любом сроке беременности. После публикации предыдущих рекомендаций [2] никакой дополнительной информации по антигипертензивным препаратам, которые можно назначать беременным женщинам с АГ, не появилось, поэтому в силе остаются рекомендации использовать метилдопу, лабеталол

и нифедипин — единственный антагонист кальция, реально изучавшийся при беременности. Бета-блокаторы (которые могут вызывать задержку роста плода на ранних сроках беременности) и диуретики (при уже имеющемся снижении объема циркулирующей плазмы) следует использовать с осторожностью. Как упоминалось выше, необходимо категорически избегать применения всех препаратов, влияющих на РАС (ингибиторы АПФ, БРА, ингибиторы ренина). В неотложных случаях (преэклампсия) препаратом выбора является внутривенно вводимый лабеталол; кроме того, можно использовать нитропруссид натрия или нитроглицерин в виде внутривенной инфузии.

Существуют большие расхождения во взглядах на эффективность малых доз аспирина для профилактики преэклампсии. Несмотря на то, что в крупном мета-анализе сообщалось о небольшом профилактическом эффекте аспирина в отношении преэклампсии [503], в результате двух других самых последних анализов были сделаны противоположные выводы. Rossi и Mullin, опираясь на обобщенные данные примерно по 5000 женщин из группы высокого риска и 5000 женщин из группы низкого риска преэклампсии, сообщили об отсутствии профилактического действия малых доз аспирина [504]. Bujold et al. [505], обобщив данные по более чем 11 000 женщинам, включенным в РКИ малых доз аспирина у беременных, пришли к выводу, что у женщин, начавших терапию раньше 16 недель беременности, отмечалось значимое и выраженное снижение относительного риска преэклампсии (относительный риск 0,47) и тяжелой преэклампсии (относительный риск: 0,09), по сравнению с контролем [505]. Имея такие расхождения в данных, разумно порекомендовать следующее: женщинам с высоким риском преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, ХБП, аутоиммунные заболевания типа системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, диабет 1 или 2 типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ >35 кг/м^2 на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) можно рекомендовать прием аспирина по 75 мг в сутки, начиная с 12 недели беременности и до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений.

6.5.4. Отдаленные сердечно-сосудистые осложнения гестационной гипертонии

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

6.5.5. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертонии у женщин

Тактика лечения артериальной гипертонии у женщин

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

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Предпочтительными антигипертензивными препаратами при беременности являются метилдопа, лабетолол и нифедипин. В неотложных случаях (преэклампсия) целесообразно внутривенно вводить лабетолол или проводить внутривенную инфузию нитропруссида.	IIa	B	498

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.
Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление.

6.6. Сахарный диабет

Высокое АД часто встречается при диабете 1 и 2 типа; нередко отмечается и маскированная АГ [121], поэтому у больных диабетом с кажущейся нормотонией полезной диагностической процедурой может оказаться суточное амбулаторное мониторирование АД. В предыдущих разделах (4.2.6. и 4.3.4) упоминалось, что в общей популяции четких доказательств преимуществ от начала антигипертензивной фармакотерапии при уровнях САД <140 мм рт.ст. (высокое нормальное АД) не существует, как нет и доказательств преимущества при выборе целевых значений АД <130 мм рт.ст. Это обусловлено отсутствием подходящих исследований, в которых эти вопросы изучались бы надлежащим образом. Остается также неясным, нужно ли начинать лечение раньше и выбирать более низкие целевые значения АД при наличии диабетических микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, нейропатии). Лечение может отсрочить развитие или уменьшить выраженность микроальбуминурии, но исследования у больных диабетом, как с нормальным АД, так и с АГ, не смогли убедительно показать, что уменьшение протеинурии сопровождается также снижением твердых сердечно-сосудистых конечных точек (см. также раздел 6.9) [274, 276, 329]. Ни у больных с нормальным или высоким АД в исследовании активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона-MB (ADVANCE) [508], ни у больных диабетом 1 типа с нормальным АД в исследовании кандесартана при диабетической ретинопатии (DIRECT) [509] не было обнаружено влияния антигипертензивной терапии на диабетическую ретинопатию. Наконец, антигипертензивные препараты не оказывают существенного влияния на нейропатию [510]. Следовательно, доказательные рекомендации заключаются в том, чтобы начинать медикаментозную антигипертензивную терапию у всех больных диабетом со средним САД >160 мм рт.ст. Терапия также настоятельно рекомендуется больным диабетом с уровнем САД >140 мм рт.ст., при этом целью должно быть стойкое снижение АД до уровня <140 мм рт.ст. Как говорилось в разделе 4.3.4.1, целевые значения ДАД ниже 80–85 мм рт.ст. подтверждаются результатами исследований HOT и Британского проспективного исследования диабета (UKPDS) [290, 293]. Насколько ниже 140 мм рт.ст. должно быть целевое значение САД у больных диабетом, неясно, так как только в двух крупных исследованиях было показано снижение частоты сердечно-сосудистых конечных точек при диабете при снижении САД до <140 мм рт.ст. (реально достигнутый средний уровень САД в них составил 139 мм рт.ст.) [270, 275]. Сравнение снижения частоты сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях указывает на то, что, при одинаковой разнице САД, польза от более интенсивного снижения САД постепенно уменьшается, если эта разница в САД находится у нижней границы диапазона 139–130 мм рт.ст. [314]. Доказательные данные против снижения САД <130 мм рт.ст. были получены в исследовании ACCORD [295], в не предусмотренном протоколом анализе разных РКИ и в национальном обсервационном исследовании-регистре в Швеции, что позволяет предполагать отсутствие дальнейшего увеличение пользы при снижении АД ниже 130 мм рт.ст. [326, 511, 512]. Больные диабетом с протеинурией обсуждаются в разделе 6.9.

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

6.6.1. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных диабетом

Тактика лечения АГ у больных диабетом

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление.

6.7. Метаболический синдром

Существуют различные критерии определения метаболического синдрома, что связано с разными определениями центрального ожирения, хотя в 2009г было представлено так называемое “гармонизированное определение” [514]. В настоящее время мнение о том, что метаболический синдром является полезной клинической концепцией, оспаривается, главным образом, потому что оказалось трудно доказать, что он что-то добавляет к прогностической силе своих отдельных факторов [515, 516]. Высокое нормальное АД и АГ представляют собой частый возможный компонент метаболического синдрома [517], хотя сам синдром можно диагностировать и без повышения АД. Это соответствует известному факту, что АГ, высокое нормальное АД и гипертония “белого халата” часто сопровождаются увеличением окружности талии и инсулинорезистентностью. Сосуществование АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск, поэтому рекомендацию (раздел 4.2.3) назначать антигипертензивные препараты (после адекватного периода изменения в образе жизни) пациентам с АД >140/90 мм рт.ст. нужно с особой тщательностью внедрять у больных АГ с метаболическими нарушениями. Нет никаких доказательств, что препараты, снижающие АД, положительно влияют на сердечно-сосудистые исходы у лиц с метаболическим синдромом и высоким нормальным АД [277, 278]. Так как метаболический синдром часто можно рассматривать как состояние “предиабета”, предпочтительны блокаторы РАС и антагонисты кальция, поскольку они потенциально улучшают — или, по крайней мере, не ухудшают — чувствительность к инсулину. В то же время, бета-блокаторы (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов) [407–409] и диуретики следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах. При использовании диуретиков необходимо подумать о дополнительном назначении калийсберегающего препарата [409], так как есть данные, что гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе [518]. Всем лицам с метаболическим синдромом рекомендуются изменения в образе жизни, в частности, снижение массы тела и увеличение физической активности. Это будет улучшать не только АД, но и метаболические компоненты данного состояния и отсрочит развитие диабета [369, 519, 520].

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

Тактика лечения больных АГ с метаболическим синдромом

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.
Сокращения: АД — артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система.

6.8. Обструктивное апноэ сна

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

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

6.9. Диабетическая и недиабетическая нефропатия

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

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

Уменьшение протеинурии (как микроальбуминурии, так и явной протеинурии) является общепризнанной целью терапии, так как анализ наблюдательных данных из РКИ показывает, что изменение экскреции белка с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [534–536]. И опять-таки, в исследованиях с рандомизацией пациентов на более или менее агрессивное снижение протеинурии не было получено надежных доказательств того, что это влияет на сердечно-сосудистые или почечные исходы. Несколько РКИ четко показали, что блокада РАС эффективнее уменьшает альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты, как

при диабетической, так и при недиабетической нефропатии и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [513, 537], а также эффективно предотвращает первое появление микроальбуминурии [329, 538]. Ни одно из этих исследований не обладало достаточной статистической мощностью для оценки влияния на сердечно-сосудистые конечные точки.

Для достижения целевого АД обычно требуется комбинированная терапия, и блокаторы РАС следует сочетать с другими антигипертензивными средствами. Раздел анализа исследования ACCOMPLISH показал, что комбинация ингибитора АПФ с антагонистом кальция более эффективна, чем комбинация с тиазидным диуретиком, предотвращает удвоение уровня креатинина сыворотке и ТСБП, хотя не столь заметно снижает протеинурию [539]. Как указывалось в разделе 6.6, комбинация двух блокаторов РАС в целом не рекомендуется, хотя потенциально и сильнее снижает протеинурию [433, 463]. При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РАС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии [540]. Если креатинин сыворотки достигает 1,5 мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, то тиазидные диуретики заменяют петлевыми.

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

Тактика лечения больных АГ с нефропатией

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ХБП — хроническая болезнь почек, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление.

6.9.2. Хроническая болезнь почек 5D стадии (терминальной)

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

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

6.10. Цереброваскулярная болезнь

6.10.1. Острый инсульт

Тактика коррекции АД в острой фазе инсульта продолжает оставаться предметом обсуждения. Результаты небольшого исследования по контролю АГ сразу же после инсульта (CHHIPS) позволили предположить положительный эффект от назначения лизиноприла или атенолола больным с острым инсультом и уровнем САД >160 мм рт.ст. [542]. Такой же вывод был сделан в исследовании выживаемости при назначении кандесартана цилексетила в остром периоде инсульта (ACCESS) [543], которое свидетельствовало о положительном эффекте применения кандесартана в течение 7 дней после острого

инсульта. Эта последняя гипотеза была адекватно протестирована в исследовании блокатора рецепторов к ангиотензину кандесартана для лечения острого инсульта (SCAST) более чем у 2000 пациентов в остром периоде инсульта [544]. Результаты исследования SCAST в отношении функциональных исходов инсульта и сердечно-сосудистых конечных точек, включая повторный инсульт, оказались нейтральными, и никакой подгруппы, где лечение приносило бы значимую пользу, выделить не удалось. В недавно вышедшем обзоре представлен интересный анализ данных из этой нелегкой области [545].

6.10.2. Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе

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

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

6.10.3. Когнитивная дисфункция и очаги в белом веществе головного мозга

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

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

Тактика лечения больных АГ с цереброваскулярной болезнью

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

6.11. Болезни сердца

6.11.1. Ишемическая болезнь сердца

В развитие ИБС вносят свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений — один из наиважнейших, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с САД около 140 мм рт.ст.

Исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда в 52 странах (INTERHEART) показало, что в общей популяции примерно 50% риска инфаркта миокарда обусловлено дислипидемией, а около 25% обусловлено АГ [553]. Несколько факторов риска ИБС, и особенно САД и ДАД, находятся в тесной связи с ИМТ [554],— факт, подчеркивающий необходимость воспрепятствовать современному резкому возрастанию распространенности ожирения в общей популяции.

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

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

6.11.2. Сердечная недостаточность

АГ — ведущий фактор риска развития сердечной недостаточности, которая сейчас относится к почти столь же частым осложнениям АГ, как и инсульт [557]. Профилактика сердечной недостаточности — это проявление наибольшей пользы антигипертензивной медикаментозной терапии [395], в том числе, у лиц самого старческого возраста [287]. Этот эффект подтвержден для диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и БРА, а вот антагонисты кальция в сравнительных исследованиях были явно менее эффективны, по крайней мере, там, где их назначали вместо диуретиков [395]. В исследовании ALLHAT [448] ингибитор АПФ оказался менее эффективным, чем диуретик, но дизайн исследования подразумевал первоначальную отмену диуретика, поэтому небольшой избыток ранних эпизодов сердечной недостаточности мог быть результатом этой отмены. В исследованиях режима превентивной терапии для эффективной профилактики вторичных инсультов (PROFESS) и в ходе рандомизированной оценки телмисартана у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, не переносящих ингибиторы АПФ (TRANSCEND) [297, 558], блокатор рецепторов ангиотензина не снижал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности ниже показателя в группе плацебо (эти пациенты получали препараты, не блокирующие РАС). В исследовании ONTARGET [463] блокатор рецепторов ангиотензина оказался менее эффективным, чем ингибитор АПФ, хотя и статистически незначимо.

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

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

тельные преимущества при снижении САД до уровня много ниже 140 мм рт.ст.

6.11.3. Фибрилляция предсердий

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

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

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

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

6.11.4. Гипертрофия левого желудочка

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

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

Тактика лечения больных АГ с заболеваниями сердца

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление.

6.12. Атеросклероз, артериосклероз и поражение периферических артерий

6.12.1. Атеросклероз сонных артерий

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

6.12.2. Повышенная жесткость артерий

Все антигипертензивные препараты уменьшают жесткость артерий, так как снижение АД снижает нагрузку на жесткие компоненты артериальной стенки, что ведет к пассивному снижению СПВ. В недавно опубликованных мета-анализе и мета-регрессионном анализе РКИ было подтверждено, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают СПВ [582, 583]. Однако из-за нехватки качественных РКИ с достаточной статистической мощностью остается неясным, превосходят ли эти препараты по своему влиянию на жесткость артерий другие антигипертензивные средства. Способность блокаторов РАС уменьшать жесткость артерий, о которой судят по СПВ, по-видимому, не зависит от их способности снижать АД [582–584]. Однако несмотря на то, что комбинация амлодипина с валсартаном снижала центральное САД более эффективно, чем комбинация амлодипина с атенололом, в исследовании EXPLOR обе комбинации уменьшали СПВ на 0,95 м/сек, без значимых различий на протяжении 24 недель [399]. Кроме того, в рандомизированном исследовании у больных мягкой и умеренной АГ годичная терапия вазодилатирующим бета-блокатором небивололом снижала центральное пульсовое давление больше, чем лечение бета-блокатором метопрололом, не обладающим вазодилатирующим эффектом. Существенной разницы между индексами усиления или каротидно-феморальной СПВ между двумя препаратами не было [406]. Улучшение артериальной жесткости было документировано и при длительной терапии [585]. Связь между уменьшением артериальной жесткости и снижением частоты сердечно-сосудистых событий была зафиксирована лишь в одном исследовании у ограниченного числа больных с поздними стадиями болезни почек [586].

6.12.3. Поражение периферических артерий

Проспективный обсервационный анализ результатов в исследовании UKPDS показывает, что у больных диабетом частота ампутаций и смертность, связанные с ПНА, находится в сильной обратной связи с уровнем

САД, достигнутым на фоне лечения [315, 587]. У больных с ППА выбор антигипертензивного препарата менее важен, чем реальный контроль АД [199]. В анализе подгрупп более чем 4000 пациентов с ППА, включенных в исследование по профилактике сердечных исходов (HOPE) [588], ингибиторы АПФ оказались более эффективными, однако в группе, получавшей ингибиторы АПФ, уровень АД был ниже, чем в группе сравнения.

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

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

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

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

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АД — артериальное давление, ППА — поражение периферических артерий, СПВ — скорость пульсовой волны.

6.13. Половая дисфункция

Половая дисфункция у больных АГ встречается чаще, чем у лиц с нормальным АД, однако существующая информация относится в основном к мужчинам. Эректильная дисфункция считается независимым фактором риска и ранним диагностическим индикатором бессимптомного или клинически манифестного поражения органов-мишеней [591]. Следовательно, сбор полного анамнеза должен включать и оценку половой дисфункции. Изменение образа жизни может уменьшить степень эректильной дисфункции [592]. По сравнению с более старыми антигипертензивными средствами, новые препараты (БРА, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и вазодилатирующие бета-блокаторы) не влияют или даже положительно влияют на эректильную функцию [593]. Больным АГ можно безопасно назначать ингибиторы фосфодиэстеразы-5, даже тем из них, которые получают несколько антигипертензивных препаратов (за исключением альфа-блокаторов и нитратов) [594], причем это может улучшить приверженность антигипертензивной терапии [595]. Исследования по влиянию АГ и антигипертензивной терапии на половую функцию женщин находятся в самом начале и должны всячески поощряться [596].

6.14. Резистентная гипертония

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

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

кальцинозом артерий), которая препятствует адекватной компрессии плечевой артерии.

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

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

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

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

В отличие от ранней публикации [611], установлено, что антагонисты эндотелина не ведут к значимому снижению офисного АД при резистентной АГ; кроме того, их применение сопровождается существенной частотой побочных эффектов [612]. Новые препараты для снижения АД (донаторы оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы альдостеронсинтетазы и т.д.) находятся на ранних стадиях клинической разработки [613]. Никаких других новаторских подходов к медикаментозной терапии резистентной АГ сейчас нет.

6.14.1. Стимуляция барорецепторов каротидного синуса

Недавно были опубликованы данные о том, что постоянная электростимуляция нервных окончаний каротидного синуса посредством имплантированных стимуляторов снижает САД и ДАД у больных резистентной АГ [614–616]. Это снижение было довольно выраженным при очень высоких исходных значениях

АД. Эффект распространялся на амбулаторные показатели АД и сохранялся до 53 месяцев [615]. Однако длительные наблюдения пока проведены за ограниченным числом пациентов, и для подтверждения эффективности этой методики требуются дополнительные данные по большему количеству больных с повышением АД, не отвечающим на многокомпонентную фармакотерапию. Хотя до настоящего времени описано лишь несколько местных побочных эффектов, причем обратимых (инфекция, повреждение нерва, невралгия языкоглоточного нерва и т.д.), для окончательного подтверждения безопасности метода нужна более объемная база данных. В настоящее время тестируются различные технические усовершенствования, уменьшающие неудобства хирургической имплантации стимуляторов и увеличивающие продолжительность функционирования батарейки, обеспечивающей стимуляцию.

6.14.2. Денервация почек

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

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

6.14.3. Другие инвазивные подходы

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

6.14.4. Динамическое наблюдение при резистентной гипертонии

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

ваться острое или хроническое нарушение функции почек, особенно при одновременном приеме блокатора РАС. До получения большего объема данных по отдаленной эффективности и безопасности денервации почек и стимуляции барорецепторов, внедрением этих процедур должны заниматься только опытные хирурги, а диагноз и динамическое наблюдение после этих процедур должны осуществляться в специализированных по АГ центрах [631].

6.14.5. Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных резистентной гипертонией

Тактика лечения больных резистентной артериальной гипертонией

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

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: СМАД — суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

6.15. Злокачественная гипертония

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

6.16. Гипертонические кризы и неотложные состояния

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

Лечение неотложных состояний при АГ зависит от вида сопутствующего поражения органов-мишеней и колеблется от невмешательства или крайне осторожного снижения АД при остром инсульте (раздел 6.10) до быстрого и агрессивного снижения АД при остром отеке легких или расслоении аорты.

В большинстве других случаев врачам рекомендуется обеспечить быстрое, но неполное снижение АД в первые часы — менее чем на 25%, а затем осторожно продолжать дальнейшее снижение. При этом должны использоваться препараты, которые рекомендуются при злокачественной АГ, вначале внутривенно, а затем перорально (раздел 6.15). Все рекомендации в этой области, кроме рекомендаций для острого инсульта, основаны на опыте, так как РКИ, сравнивающие агрессивное и осторожное снижение АД, не проводились. Тактика лечения в каждом случае должна быть индивидуальной.

6.17. Периоперационное ведение гипертонии

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

6.18. Реноваскулярная гипертония

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

6.19. Первичный гиперальдостеронизм

При подтвержденном одностороннем первичном гиперальдостеронизме, вызванном либо альдостеронпродуцирующей аденомой, либо односторонней гиперплазией надпочечника, методом выбора является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Больным с двусторонним поражением надпочечников (идиопатическая гиперплазия надпочечников и двусторонние аденомы) показана терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм лечится малыми дозами глюкокортикоида длительного действия, например, дексаметазона.

Если диагноз и показания к адреналэктомии были основаны на селективном заборе венозной крови из надпочечников, то после операции по поводу одностороннего первичного гиперальдостеронизма улучшение концентрации калия в сыворотке в послеоперационном периоде отмечается почти у 100% больных [644]. Излечение АГ (которое определяется как АД <140/90 мм рт.ст. без приема антигипертензивных средств) после односторонней адреналэктомии наступает примерно у 50% (диапазон: 35–60%) больных первичным гиперальдостеронизмом. Вероятность излечения выше у больных, имеющих не более одного родственника первой степени родства, страдающего АГ, у пациентов, до операции нуждавшихся не более чем в двух антигипертензивных препаратах, более молодых, с меньшей продолжительностью АГ и отсутствием сосудистого ремоделирования [645, 646].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) показаны больным с двусторонним поражением надпочечников, а также тем больным с односторонним первичным гиперальдостеронизмом, кому по каким-то причинам нельзя сделать операцию. Начальная доза спиронолактона должна составлять 12,5–25 мг в сутки однократно. Необходимо установить минимальную эффективную дозу, очень постепенно повышая дозу до 100 мг в сутки или более. Частота гинекомастии при приеме спиронолактона зависит от дозы, в то время как точная частота нарушения менструальной функции у пременопаузальных женщин, получающих спиронолактон, неизвестна. Чтобы избежать необходимости приема более высокой дозы спиронолактона, что может сопровождаться побочными эффектами, можно добавить малую дозу тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида.

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

7. Коррекция сопутствующих факторов риска

7.1. Гиполипидемические препараты

У больных АГ, особенно с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, часто имеется атерогенная дислипидемия, которая характеризуется повышением уровней триглицеридов и холестерина ЛНП и низким холестерином ЛВП [12, 13, 648]. Клиническая польза добавления статина к антигипертензивной терапии была четко установлена в группе гиполипидемической терапии англо-скандинавского исследования сердечных исходов (ASCOT-LLA) [649], о котором говорилось в рекомендациях 2007 ESH/ESC 2007г [2]. Отсутствие статистически значимого улучшения в исследовании ALLHAT можно объяснить недостаточным снижением уровня общего холестерина (на 11% в ALLHAT и на 20% в ASCOT) [650]. Дальнейший анализ данных исследования ASCOT показал, что добавление статина к антигипертензивной терапии на основе амлодипина может снизить частоту главных сердечно-сосудистых конечных точек еще сильнее, чем добавление статина к терапии на основе атенолола [651]. Положительный эффект статинов у больных, уже перенесших сердечно-сосудистые события [целевой уровень холестерина ЛНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл)], подтвердился результатами интервенционного исследования розувастатина для обоснования применения статинов в целях первичной профилактики (JUPITER) [652]. Оно показало, что снижение холестерина ЛНП на 50% у больных с его исходными значениями <3,4 ммоль/л (130 мг/дл), но с повышенным С-реактивным белком снижало частоту сердечно-сосудистых событий на 44%. Это оправдывает применение статинов у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Как подробно обсуждалось в последних рекомендациях ESC/EAS [653], есть убедительные доказательства того, что при наличии клинически манифестной ИБС необходимо назначать статины до достижения уровней холестерина ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [654]. Положительные эффекты лечения статинами также были показаны у больных с инсультом в анамнезе, у которых целевые значения холестерина ЛНП находится явно ниже 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) [655]. Будет ли для них целевое значение <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) более адекватным — предмет будущих исследований. То же самое относится к больным АГ с низким и средним сердечно-сосудистым риском, у которых положительное влияние статинов четко не установлено [656].

7.2. Антитромбоцитарная терапия

Крупный мета-анализ, опубликованный в 2009г, показал, что назначение аспирина для вто-

ричной сердечно-сосудистой профилактики сопровождается намного большим снижением частоты основных сердечно-сосудистых конечных точек, чем абсолютное увеличение эпизодов массивных кровотечений [657]. Однако при первичной профилактике соотношение пользы и вреда другое, так как абсолютное снижение числа сердечно-сосудистых событий невелико и лишь ненамного превышает абсолютное увеличение числа массивных кровотечений. Более благоприятное соотношение риска и пользы от назначения аспирина для первичной профилактики изучалось в особых группах больных. В исследованиях по диабету до сих пор не удалось доказать положительное соотношение пользы и риска. В то же время, в разделе исследования HOT, где больные АГ подразделялись в зависимости от величины рСКФ на момент рандомизации, была выявлена значимая тенденция к снижению основных сердечно-сосудистых событий и смертности при назначении аспирина, причем более выраженная при более низких значениях рСКФ. Этот положительный эффект был особенно заметным у больных АГ с рСКФ <45 мл/мин/ 1,73 м^2. В этой группе больных риск кровотечений был небольшим, по сравнению с улучшением сердечно-сосудистых конечных точек [658]. Аспирин следует назначать только при хорошем контроле АД.

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

7.3. Лечение гипергликемии

Коррекция гипергликемии в целях профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом изучалась в целом ряде исследований. У больных диабетом 1 типа исследование контроля диабета и осложнений (DCCT) убедительно показало, что интенсифицированная инсулинотерапия оказывает более выраженное васкулопротективное действие и снижает число клинических событий, чем традиционная терапия [660, 661]. Целью ряда крупномасштабных исследований у больных диабетом 2 типа было изучение вопроса, обеспечивает ли строгий контроль гликемии с помощью пероральных препаратов и/или инсулина более эффективную сердечно-сосудистую профилактику, чем менее строгий контроль гликемии. В исследовании UKPDS более строгий контроль гликемии предотвращал диабетические микроангиопатии, но не макрососудистые осложнения [662], за исключением подгруппы больных с ожирением, получавших метформин [663]. Адекватные целевые значения контроля гликемии недавно изучались в исследованиях ADVANCE [664], ACCORD [665] и в исследовании диабета Администрации по делам ветеранов (VADT) [666], в каждом из которых одна из групп была рандомизирована на очень низкие целевые значения HbA1c (<6,5 или 6,0%). Ни в одном из этих исследований не удалось показать значимое снижение частоты составной конечной точки, включавшей разные сердечно-сосудистые клинические события. Однако в ряде мета-анализов, проведенных некоторое время спустя, было подтверждено, что более интенсивный контроль гликемии, вероятно, снижает частоту нефатальных коронарных событий, инфаркта миокарда, нефропатии, но не инсультов, и не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность [667–669]. Однако, особенно в исследовании ACCORD, в группе с более низким целевым значением HbA1c наблюдалось увеличение частоты гипогликемий и повышение общей смертности. С учетом этих данных, Американская ассоциация диабета (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) [670] совместно выработали сходный сдержанный подход и порекомендовали врачам индивидуализировать цели лечения и избегать избыточно активной терапии у ослабленных больных высокого риска. Более строгий контроль гликемии (целевое значение HbA1c <7,0%) рекомендуется относительно молодым пациентам, с небольшой продолжительностью диабета, отсутствием или нерезко выраженными сосудистыми осложнениями и большой ожидаемой продолжительностью жизни. Менее строгий контроль углеводного обмена (HbA1c 7,5–8,0% или даже выше) рекомендуется ослабленным пациентам, с большим числом осложнений, особенно больным старческого возраста с когнитивными нарушениями и сниженной способностью самостоятельного ведения заболевания [670, 671]. За более подробной информацией следует обратиться к рекомендациям ESC/EASD по лечению диабета [672].

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

Коррекция факторов риска, сопутствующих артериальной гипертонии

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Рекомендуется назначать статины больным АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском; целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности <3,0 ммоль/л (115 мг/дл).	I	A	649, 652
При наличии клинически манифестной ИБС рекомендуется назначение статинов и целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).	I	A	654
Антитромбоцитарная терапия, в частности, малые дозы аспирина, рекомендуется больным АГ, уже перенесшим сердечно-сосудистые события.	I	A	657
Целесообразно назначение аспирина больным АГ с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском, при условии хорошего контроля АД.	IIa	B	658
Аспирин не рекомендуется назначать для сердечнососудистой профилактики больным АГ с низким и умеренным риском, у которых абсолютная польза и абсолютный вред такой терапии эквивалентны.	III	A	657
У больных АГ с диабетом целевым показателем HbA1c на фоне антидиабетической терапии является <7,0%.	I	B	670
У более ослабленных пациентов старческого возраста, с большой продолжительностью диабета, большим числом сопутствующих заболеваний и высоким риском целесообразны целевые значения HbA1c <7,5–8,0%.	IIa	C	-

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, HbA1c — гликированный гемоглобин.

8. Динамическое наблюдение

8.1. Динамическое наблюдение больных гипертонией

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

8.2. Динамическое наблюдение лиц с высоким нормальным АД и с гипертонией “белого халата”

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

8.3. Повышение артериального давления на контрольных визитах

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

тому протективное действие на сердечно-сосудистую систему может быть более выраженным у больных со стабильным контролем АД на разных визитах.

8.4. Постоянное выявление бессимптомного поражения органов-мишеней

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

Анализ соотношений стоимости — эффективности для ответа на вопрос, какие же именно симптомы поражения органов-мишеней лучше всего оценивать в ходе динамического наблюдения больных АГ, никогда не проводился. Надежную количественную оценку экскреции белка с мочой можно выполнить в утреннем пятне мочи; этот метод дешев, доступен и может отразить влияние терапии уже через несколько месяцев. Низкая стоимость и широкая доступность позволяют регулярно повторять электрокардиографию, хотя выявление изменений ГЛЖ является менее чувствительным методом оценки. Обусловленные терапией изменения массы левого желудочка на эхокардиографии также развиваются медленно, а сама эхокардиография имеет такие недостатки, как невысокая доступность, более высокая стоимость, временные затраты и необходимость в наличии квалифицированного специалиста для адекватного проведения обследования. Информация об оценке поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии приводится на рисунке 5. Кроме того, динамическое

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

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

Сокращения: ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

наблюдение должно включать определение липидного профиля, глюкозы крови, креатинина и калия сыворотки. Независимо от их большей или меньшей способности точно и быстро отражать обратное развитие на фоне лечения, все показатели поражения органов-мишеней могут дать полезную информацию о прогрессировании патологии, связанной с АГ, а также о появлении состояний, требующих дополнительных терапевтических вмешательств, таких как аритмии, ишемия миокарда, стенозирующие бляшки и сердечная недостаточность.

8.5. Можно ли снизить дозу или отменить антигипертензивные препараты?

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

9. Улучшение контроля артериального давления при гипертонии

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

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

Чрезвычайно часто встречается низкая приверженность изменениям в образе жизни, однако важно, что она распространяется и на назначен-

ные препараты, причем довольно быстро. Через 6 месяцев более трети, а через год — около половины больных прекращают назначенное лечение; кроме того, ежедневно около 10% больных забывают принять препараты [704, 705]. В настоящее время оценка приверженности к лечению АГ (и других хронических заболеваний) облегчается электронными методами подсчета приверженности и наличием административных баз данных, которые содержат информацию по населению в целом [709, 711].

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

Организаторы здравоохранения должны способствовать внедрению рекомендаций именно с целью образования врачей, передачи им последних научных данных — в большей степени, чем для сокращения расходов. Они также должны поощрять мультидисциплинарный подход к сердечно-сосудистой профилактике, так как при этом врачи получают один и тот же мотивирующий посыл с разных углов зрения. Наиболее серьезные попытки улучшения диагностики и лечения АГ были предприняты в системе здравоохранения Великобритании. Они основаны на принципе оплаты за качество, то есть, начисления врачам дополнительной оплаты за правильную диагностику и ведение хронических заболеваний, включая АГ. Влияние способа оказания медицинской помощи больным АГ на ее качество и отдаленные результаты не установлено. В ранней публикации говорилось, что внедрение этого принципа сопровождалось увеличением частоты измерений АД и достижения контроля АД врачами общей практики [717], в то время как в более поздних публикациях эта тенденция оказалась нестойкой. Кроме того, после внедрения принципа оплаты за качество никаких статистически значимых изменений в кумулятивной частоте основных неблагоприятных исходов АГ или смертности отмечено не было — ни у больных, уже получавших терапию, ни у тех, кому она была назначена впервые [718, 719].

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

Таблица 17

Методы улучшения соблюдения врачебных рекомендаций

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

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

10. Комплексное ведение гипертонии как заболевания

Несмотря на существование надежных доказательств протективного действия антигипертензивной терапии (раздел 4.1), не столь ясно, как именно нужно организовывать и осуществлять медицинскую помощь больным АГ на территориальном уровне [720]. Однако вряд ли можно сомневаться в том, что для эффективного ведения заболевания необходим мультидисциплинарный подход. Это означает участие разных работников системы здравоохранения [720–722]: врача общей практики, который должен вести большинство больных АГ, специалистов разных областей, в зависимости от особенностей АГ и проблем с ее лечением, специально обученных медицинских сестер для тщательного динамического наблюдения за больным на фоне пожизненной терапии, а также работников аптек, которые имеют дело с назначениями врачей

и часто непосредственно сталкиваются с проблемами пациентов и отвечают на их вопросы. В идеале, все работники здравоохранения должны сотрудничать в процессе успешного пожизненного терапевтического вмешательства по поводу данного заболевания. В обзоре результатов 13 исследований было показано, что внедрение комплексных программ ведения заболевания привело к значительно более выраженному снижению САД и ДАД, чем в контрольных группах. Этот эффект был эквивалентен дополнительному снижению САД и ДАД примерно на 5 и >4 мм рт.ст., соответственно [723].

10.1. Бригадный подход к ведению заболевания

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

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

10.2. Способы оказания медицинской помощи

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

10.3. Роль информационных и коммуникативных технологий

Исследования коммуникационных технологий показали существование многочисленных новых способов взаимодействия медиков с пациентами, которые обладают теоретическим преимуществом в виде своевременного и эффективного коррекции плана ведения больного. Хорошим примером является домашний телемониторинг АД: несколько исследований показали, что электронная передача результатов самостоятельного измерения АД может улучшить приверженность схеме лечения и контроль АД [677, 728, 731, 732]. К другим примерам относится

использование смартфонов, мобильных телефонов, текстовых сообщений, персональных электронных историй болезни и порталов для пациентов. Все они направлены на поощрение самостоятельного контроля эффективности лечения, приверженности назначениям врача и обратной связи с медицинским персоналом. Следует, однако, отметить, что ни по одному из названных способов или устройств нет РКИ, которые доказали бы эффективность его применения; таким образом, их преимущество перед классическим врачебным подходом еще предстоит установить [723, 724, 731–734].

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

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

11. Пробелы в доказательных данных и необходимость дальнейших исследований

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

1. Нужно ли назначать медикаментозную антигипертензивную терапию всем больным с АГ 1 степени и низким и средним сердечно-сосудистым риском?

2. Нужно ли назначать медикаментозную антигипертензивную терапию больным старческого возраста с уровнем САД от 140 до 160 мм рт.ст.?

3. Нужно ли назначать медикаментозную терапию пациентам с гипертонией "белого халата"? Можно ли дифференцировать пациентов с этим состоянием, нуждающихся и не нуждающихся в лечении?

4. Нужно ли начинать медикаментозную антигипертензивную терапию в диапазоне высокого нормального АД и если да, то каким больным?

5. Каковы оптимальные офисные значения АД (т.е., наиболее безопасные и обеспечивающие наилучшую протекцию), которых нужно достигать на фоне лечения у пациентов с различными демографическими и клиническими характеристиками?

6. Имеют ли подходы к лечению, основанные на контроле внеофисного АД, преимущество (в виде снижения клинической заболеваемости и смертности, применения меньшего числа препаратов, меньшего числа побочных эффектов) перед подходами, основанными на традиционном офисном контроле АД?

7. Каковы оптимальные значения внеофисного (домашнего и амбулаторного) АД, которых нужно достигать на фоне лечения, и должны ли целевые значения у больных АГ высокого риска быть выше или ниже?

8. Может ли учет значений центрального АД улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых событий у нелеченых и леченых больных АГ?

9. Имеют ли инвазивные процедуры для лечения резистентной АГ преимущества перед наилучшей медикаментозной терапией и обеспечивают ли они длительный контроль АД и снижение заболеваемости и смертности?

10. Является ли динамика бессимптомного поражения органов-мишеней, обусловленная лечением, предиктором исходов? Какие параметры или какая комбинация параметров наиболее ценны?

11. Могут ли изменения образа жизни, которые снижают АД, уменьшить также число осложнений и смертность у больных АГ?

12. Способствует ли уменьшение суточной вариабельности АД на фоне лечения лучшему протективному действию антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистую систему?

13. Может ли снижение АД существенно уменьшить сердечно-сосудистый риск при резистентной АГ?

Хотя "золотым стандартом" разрешения терапевтических проблем остаются РКИ, точно также ясно, что было бы неразумно ожидать, что на все эти вопросы можно в предвидимом будущем действительно получить ответ с помощью РКИ. Решение некоторых из этих вопросов, например, об уменьшении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертно-

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

Приложение

Информация о членах Рабочей группы

Giuseppe Mancia (Chairperson)[1], Robert Fagard (Chairperson)[2], Krzysztof Narkiewicz (Section Co-ordinator)[3], Josep Redon (Section Co-ordinator)[4], Alberto Zanchetti (Section Co-ordinator)[5], Michael Böhm[6], Thierry Christiaens[7], Renata Cifkova[8], Guy De Backer[9], Anna Dominiczak[10], Maurizio Galderisi[11], Diederick E. Grobbee[12], Tiny Jaarsma[13], Paulus Kirchhof[14], Sverre E. Kjeldsen[15], Stéphane Laurent[16], Athanasios J. Manolis[17], Peter M. Nilsson[18], Luis Miguel Ruilope[19], Roland E. Schmieder[20], Per Anton Sirnes[21], Peter Sleight[22], Margus Viigimaa[23], BernardWaeber[24], Faiez Zannad[25]

[1]Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Universita` Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy; [2]Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Belgium; [3]Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; [4]University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid; [5]University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; [6]Klinik für Innere Medizin III, Universitaetsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; [7]General Practice and Family Health Care, Ghent University, Ghent, Belgium; [8]Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic Centre; [9]Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; [10]College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; [11]Cardioangiology with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Naples, Italy; [12]University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; [13]Department of Social- andWelfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Sweden; [14]Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBH NHS Trust, Birmingham, UK and Department of Cardiovascular Medicine, University of Münster, Germany; [15]Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Norway; [16]Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France; [17]Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece; [18]Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmo, Sweden; [19]Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; [20]Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Germany; [21]Cardiology Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norway; [22]Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; [23]Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; [24]Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; [25]INSERM, Centre d’Investigation Clinique 9501 and U 1116, Universite´ de Lorraine and CHU, Nancy, France.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011–1053.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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 Hypertens 2007; 25:1105–1187.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual datafor one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903–1913.
4. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. Eur J Heart Fail 2009; 11:1129–1134.
5. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Kidney Int 2010; 77:194–200.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21:707–716.
7. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007; 20:338–341.
8. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96:308–315.
9. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, J0rgensen T, et al., on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension 2012; 60:1117–1123.
10. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. Hypertension 1997; 30:1410–1415.

11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981; 245:1225–1229.
12. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 2000; 13:3S–10S.
13. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension 2001; 37:1256–1261.
14. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. Am J Med 1972; 52:570–583.
15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27:1719–1742.
16. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens 2009; 27:963–975.
17. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolero A, Paccaud F, Pecoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16:66–72.
18. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23:1817–1823.
19. Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. Health Soc Care Community 2002; 10:394–401.
20. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratsistas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. Am J Hypertens 2006; 19:53–60.
21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. J Hypertens 2005; 23:1661–1666.
22. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of adults in the Greek EPIC study. Int J Epidemiol 2004; 33:1345–1352.
23. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. J Hum Hypertens 2004; 18:623–629.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. J Hypertens 2003; 21:1483–1489.
25. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. Hypertension 2012; 60:898–905.
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. J Hypertens 2006; 24:1187–1192.
27. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. J Hypertens 2006; 24:293–299.
28. Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. J Hypertens 2006; 24:2169–2176.
29. Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and controlofhypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. J Hypertens 2005; 23:1971–1977.
30. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. J Hum Hypertens 2007; 21:99–106.
31. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. J Hum Hypertens 2004; 18:557–562.
32. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. J Hum Hypertens 2004; 18:571–579.
33. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, et al. Ageand gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the Sardinia Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19:532–541.
34. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. J Hypertens 2009; 27:1552–1559.
35. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. Hypertension 2009; 53:480–486.
36. Erem C, Hacihasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. J Public Health (Oxf) 2009; 31:47–58.
37. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of geneenvironment interaction project. J Hypertens 2008; 26:2303–2311.
38. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. Hypertension 2007; 49:773–774.
39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003; 289:2363–2369.
40. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J 2011; 32:1424–1431.
41. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15:1300–1331.
42. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117:743–753.
43. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation often-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24:987–1003.
44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart 2007; 93:172–176.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ 2008;336:1475–1482.
46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105:310–315.
47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008; 118:2243–2251; 2244p following 2251.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007;297:611–619.
49. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1209–1227.
50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33:1635–1701.
51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31:883–891.
52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens 2012; 30:1928–1936.
53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens 2012; 30:1056–1064.
54. Guidelines Sub committee 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151–183.
55. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO) /International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21:1983–1992.
56. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ 2001; 322:531–536.
57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2012; 379:905–914.

58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J 2010; 31:85–91.
59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. Hypertension 2010; 56:56–61.
60. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. J Hypertens 1991; 9:115–119.
61. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertension 2010; 55:195–200.
62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. Am J Cardiol 2012;109:685–692.
63. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. Hypertension 1999; 33:44–52.
64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens 2005; 23:697–701.
65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; in press.
66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 2010; 24:779–785.
67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al., European Societyof Hypertension Working Groupon Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2008; 26:1505–1526.
68. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. J Hypertens 1992; 10:1531–1535.
69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. Hypertension 1983; 5:264–269.
70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:2074–2082.
71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. J Hypertens 1996; 14:557–563.
72. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, et al. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. J Hypertens 2010; 28:459–464.
73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens 1998; 16:733–738.
74. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. Blood Press 2004; 13:214–224.
75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012; 60:512–517.
76. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003; 107:1401–1406.
77. Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. Am J Hypertens 2010; 23:1074–1081.
78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. J Hypertens 1991; 9 (Suppl 8): S39–S41.
79. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2006; 47:359–364.
80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? J Hypertens 2012; 30:472–476.
81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. Hypertension 2012; 60:34–42.
82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. J Hypertens 2008; 26:1919–1927.
83. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:1289–1299.
84. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999; 282:539–546.
85. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al., Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348:2407–2415.
86. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46:156–161.
87. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005; 111:1777–1783.
88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2008; 26:1290–1299.
89. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370:1219–1229.
90. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51:55–61.
91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. Blood Press Monit 2008; 13:325–332.
92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med 2011; 171:1090–1098.
93. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. J Hypertens 2012; 30:713–719.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension 2011; 57:3–10.
95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23:645–653.
96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension 2007; 49:1265–1270.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38:852–857.
98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. Blood Press Monit 2010; 15:285–295.
99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? Nature Rev Nephrol 2011; 7:493–495.
100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. Hypertension 2008; 52:1045–1050.
101. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. Am J Hypertens 2011; 24:123–134.
102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. Hypertension 2010; 55:1301–1303.
103. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Hypertens 2012; 30:449–456. 104. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Hum Hypertens 2005; 19:801–807.
105. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47:846–853.
106. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. Lancet 1983; 2:695–698.
107. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. Hypertension 1998; 31:1185–1189.
108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? J Hypertens 1996; 14:1049–1052.
109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 2007; 25:2193–2198.

110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. J Hypertens Suppl 1994; 12: S1–12.
111. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. Blood Press Monit 2004; 9:307–309.
112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. Am J Hypertens 2011; 24:52–58.
113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. Hypertension 2012; 59:564–571.
114. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104:1385–1392.
115. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. J Hypertens 2009; 27:1672–1678.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. Hypertension 2009; 54:226–232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens 2008; 26:1715–1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. Current Hypertens Rep 2010; 12:349–355.
119. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. Hypertension 2005; 45:493–498.
120. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2002; 347:797–805.
121. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52:1258–1264.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ 2011; 342: d3621.
123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors. Manual of Hypertension of the European Societyof Hyper- tension. London, UK: Informa Healthcare; 2008. pp. 184–189.
124. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. Prog Cardiovasc Dis 2008; 51:135–160.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? J Am Soc Hyper 2009; 3:366–373.
126. Huot M, Arsenault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, et al. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. Hypertension 2011; 58:1036–1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. J Hypertens 2012; 30:587–591.
128. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. J Hum Hypertens 2012; 26:691–695.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at restand during exercise in hypertensive men. Hypertension 1996; 28:31–36.
130. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. J Hypertens 2001; 19:1343–1348.
131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. Am J Hypertens 2011; 24:898–903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. Heart 2009; 95:1072–1078.
133. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. Am J Cardiol 2007; 100:1609–1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:32–40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study. Psychosom Med 2011; 73:737–742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. Hypertension 2010; 55:1026–1032.
137. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles, Fifth Edition Oxford: Oxford University Press; 2005; p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27:2588–2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. Hypertension 2002; 39:735–738.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2010; 31:1865–1871.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27:2121–2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hyprtension in youth. J Hypertens 2013; 31:649–654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. J Chronic Dis 1986; 39:809–821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. Prev Med 1988; 17:387–402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. Hypertension 2001;37:350–356.
146. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. Hypertension 1995; 26:919–924.
147. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001; 104:545–556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature 2011; 478:103–109.
149. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1786–1793.
150. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004; 292:2343–2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. Hypertension 2004; 44:459–464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). Circulation 2009; 119:1883–1891.
153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. Eur Heart J 2009; 30:2969–2977c.
154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. Thromb Haemost 2011; 106:1012–1019.
155. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. Circulation 1981; 63:1391–1398.
156. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1561–1566.
157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. J Hypertens 2010; 28:2299–2308.
158. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens 2002; 20:1307–1314.
159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7:79–108.
160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. Hypertension 2010; 56:91–98.
161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. JACCCardiovasc Imaging 2012; 5:837–848.

162. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991;114:345–352.
163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J Am Coll Cardiol 1995; 25:871–878.
164. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004; 43:731–738.
165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43:317–327.
166. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1042–1048.
167. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 2002; 105:1928–1933.
168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10:165–193.
169. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289:194–202.
170. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E0) and the ratio of transmitral early peak velocity to E0 (E/E0). Am J Cardiol 2005; 95:1020–1023.
171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E0ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. Eur Heart J 2010; 31:747–752.
172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. J Am Coll Cardiol 2006; 47:2357–2363.
173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011; 12:167–205.
174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:1190–1198.
175. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5:137–146.
176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in nonischaemic cardiomyopathies. J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14:54.
177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19:1177–1183.
178. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Noninvasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. Am J Hypertens 2012; 25:1226–1235.
179. Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. Hypertension 1987; 10:16–21.
180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009; 30:278–289.
181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. Lancet 2012; 379:453–460.
182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. Heart 2011; 97:1758–1765.
183. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96:1432–1437.
184. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340:14–22.
185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1600–1607.
186. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106:2422–2427.
187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004; 18:346–349.
188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but nottreatment-induced changes in carotid intimamediathickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Circulation 2009; 120:1084–1090.
189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012; 98:177–184.
190. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003; 107:2864–2869.
191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30:445–448.
192. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37:1236–1241.
193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318–1327.
194. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002; 39:10–15.
195. Mattace-Raso FU, vander Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006; 113:657–663.
196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 121:505–511.
197. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. Arch Intern Med 2006; 166:529–535.
198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300:197–208.
199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50:238–263.
200. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. J Hypertens 2001; 19:921–930.
201. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. Circulation 2002; 106:3037–3043.
202. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. Circulation 2003; 108:2230–2235.
203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2010; 122: e584–e636.
204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011; 32:1986–1993.
205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. Circulation 2005; 111:363–368.
206. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 2): S314–321.
207. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006; 354:2473–2483.
208. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis 2004; 44:84–93.
209. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estmated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307:1941–1951.

210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67:2089–2100.
211. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69:1945–1953.
212. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. Ann Intern Med 2006; 145:237–246.
213. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int 1999; 56:2214–2219.
214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. N Engl J Med 1996; 335:1682–1683.
215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2:962–967.
216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens 2002; 20:353–355.
217. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. Hypertension 2000; 35:898–903.
218. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. Arch Intern Med 2004; 164:2459–2464.
219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108:2154–2169.
220. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286:421–426.
221. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Ann Intern Med 2003; 139:901–906.
222. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vac Biol 1999; 19:617–624.
223. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. J Hypertens 1998; 16:1325–1333.
224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. Am J Kid Dis 2004; 43 (Suppl 1): S16–S33.
225. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Lowgrade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112:969–975.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106:1777–1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20:1813–1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375:2073–2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. J Hypertens 2001; 19:1149–1159.
230. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12:218–225.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. J Am Soc Nephrol 2002; 13:2213–2222.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. J Hypertens 2004; 22:1635–1639.
233. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 144:172–180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. JAMA 1966; 195:335–338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year followup study of 418 cases. Arch Intern Med (Chic) 1950; 85:727–750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N Engl J Med 2004; 351:2310–2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation 2011; 124:2502–2511.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. nonmydriaticfundus photography inthe detection ofdiabetic retinopathy in black patients. SAfr Medj 1990; 78:248–250.
239. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. Lancet 1989; 1:1103–1106.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. BMJ 2005; 331:73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Am J Epidemiol 2009; 170:1323–1332.
242. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, Mac Gregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. Hypertension 1999; 34:655–658.
243. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest 1997; 99:1873–1879.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. J Hypertens 2004; 22:2095–2102.
245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ophthalmology 1999; 106:2269–2280.
246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45:2129–2134.
247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. Ophthalmology 2004; 111:1183–1190.
248. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49:1784–1790.
249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. Am J Hypertens 2011; 24:1267–1273.
250. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996; 27:1274–1282.
251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002; 125:765–772.
252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurology 2007; 6:611–619.
253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. JAMA 2002; 288:67–74.
254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. Stroke 2009; 40:2327–2331.
255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40:1229–1236.
256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. J Hypertens 2009; 27:846–853.
257. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. Hypertension 2009; 54:233–240.
258. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L. Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347:1141–1145.
259. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension 1998; 31:780–786.
260. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50:272–298.
261. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292:2350–2356.
262. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005; 45:198–202.

263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framngham Heart Study 1950 to 1990. Circulation 1996; 93:697–703.
264. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42:1206–1252.
265. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. J Hypertens 2009; 27:923–934.
266. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291:97–104.
267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; 1:1261–1267.
268. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow- up Program. N Engl J Med 1982; 307:976–980.
269. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23:2157–2172.
270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011; 32:1500–1508.
271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. http://www.nice.org.uk/guidance/CG127.
272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? J Hypertens 2009; 27:1509–1520.
273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. J Am Coll Cardiol 2011; 57:2037–2114.
274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002; 61:1086–1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Lancet 2000; 355:253–259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopriland 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.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. Diabetes Care 2008; 31:1007–1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. N Eng J Med 2010; 362:1477–1490.
279. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995; 108: 710–717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006; 24:1201–1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. J Hypertens 2011; 29:4–16.
282. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a metaanalysis. JAMA 2011; 305:913–922.
283. Sipahi I, Swamiinathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2012; 43:432–440.
284. Law MR, Morris JK, Wald NJ. 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.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354:1685–1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, et al. The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. J Hypertens 2008; 26:1487–1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358:1887–1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res 2008; 31:2115–2127.
289. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. Hypertension 2010; 56:196–202.
290. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. JAMA 1996; 276:1886–1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340:677–684.
293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317:703–713.
294. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients. J Hypertens 2011; 29:1253–1269.
295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575–1585. 296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358:1033–1041.
297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359:1225–1237.
298. The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362:782–788.
299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:2217–2225.
300. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102:1503–1510.
301. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:849–857.
302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351:2058–2068.
303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? J Am Soc Nephrol 2010; 21:1086–1092.
304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330:877–884.
305. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288:2421–2431.
306. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure controlfor renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. Lancet 2005; 365:939–946.
307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 2005; 142:342–351.
308. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363:918–929.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:851–860.
310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345:861–869.
311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med 2009; 361:1639–1650.

312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD004349.
313. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2011; 154:541–548.
314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. Eur Heart J 2010; 31:2837–2840.
315. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321:412–419.
316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005; 16:2170–2179.
317. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144:884–893.
318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens 2009; 27:1360–1369.
319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. J Hypertens 2012; 30:802–810.
320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. Ann Intern Med 2002; 136:438–448.
321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. Arch Intern Med 2007; 167:1884–1891.
322. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, De Micco D, Kostis JB, La Rosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: A217.
323. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR ator Vastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. Circulation 2010; 122:2142–2151.
324. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation 2011; 124:1727–1736.
325. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA 2011; 306:2137–2144.
326. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses fromthe ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol 2012; 59:74–83.
327. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects metaanalyses of randomized trials. Circulation 2011; 123:2799–2810.
328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomized trial. Lancet 2009; 374:525–533.
329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al., ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364:907–917.
330. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. Circulation 2003; 108:684–690.
331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372:547–553.
332. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? J Hypertens 2012; 30:660–668.
333. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Hypertension 2012; 60:1400–1406.
334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA 1997; 278:1065–1072.
335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:955–964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. Hypertension 2007; 50:1019–1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144:485–495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. Eur Heart J 2011; 32:3081–3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006; 24:215–233.
340. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. J Hypertens 1990; 8 (Suppl 5): S35–40.
341. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. J Hypertens 1992; 10:495–499.
342. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. JAMA 1991; 265:2226–2228.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. Hypertension 2012; 59:614–620.
344. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009; 54:475–481.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). Am J Hypertens 2012; 25:1–15.
346. He FJ, Mac Gregor GA. How far should salt intake be reduced? Hypertension 2003; 42:1093–1099.
347. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. NEngl J Med 2010; 362:590–599.
348. He FJ, Mac Gregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2011; 378:380–382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized controlled trials (Cochrane review). Am J Hypertens 2011; 24:843–853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2011; 32:3073–3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Longterm effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007; 334:885–888.
352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? Eur Heart J 2013; 34:1034–1040.
353. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. Heart 2010; 96:1920–1925.
354. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. Lancet 1987; 1:647–651.
355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. Arch Intern Med 1998; 158:1197–1207.
356. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009; 169:659–669.
357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92:1189–1196.
358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MID, Corella D, et al., the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Eng J Med 2013; 368:1279–1290.
359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr, Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. J Nutr 2002; 132:1900–1902.
360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. Arch Intern Med 2010; 170:126–135.
361. Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:2245–2254.
362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. Blood Press 2007; 16:347–353.

363. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003; 42:878–884.
364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and causespecific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373:1083–1096.
365. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:71–82.
366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003817. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension Journal of Hypertension www.jhypertension.com 1347
367. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD005270.
368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. J Hypertens 2012; 30:1047–1055.
369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. Hypertension 2005; 46:667–675.
370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. ArchIntern Med 2007; 167:2453–2460.
371. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. J Hypertens 2012; 30:1277–1288.
372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. J Hypertens 2012;30:1310–1312.
373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease.Prog Cardiovasc Dis 2011; 53:404–411.
374. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:151–160.
375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impactofresistance trainingon blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis ofrandomized, controlled trials. Hypertension 2011; 58:950–958.
376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise inthe management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:1005–1033.
377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. Prev Med 2005; 40:756–764.
378. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. Blood Press Monit 2010; 15:251–256.
379. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. Circulation 1994; 90:248–253.
380. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. Circulation 1998; 98:528–534.
381. Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. Am J Physiol 1997;273: H1555–1560.
382. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. Blood Press Monit 2000; 5:271–274.
383. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. Hypertension 2001; 37:187–193.
384. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. BMJ 1994; 309:901–911.
385. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med 1985; 313:1511–1514.
386. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 326:1406–1416.
387. Lancaster T, Stead L. Physician advice forsmoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD000165.
388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD006103.
389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD000031.
390. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD003999.
391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis. JAMA 2003; 289:2534–2544.
392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175634 patients. J Hypertens 2009; 27:1136–1151.
393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients. Eur Heart J 2012; 33:2088–2097.
394. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165:1410–1419.
395. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews ofrandomised trials. Lancet 2003; 362:1527–1535.
396. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. Cochrane Database Syst Rev 2012, Nov 14,11: CD002003.doi.
397. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? J Hypertens 2006; 24:2131–2141.
398. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113:1213–1225.
399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension 2010; 55:1314–1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with betablockers is related to patient knowledge of side- effects and is reversed by placebo. Eur Heart J 2003; 24:1928–1932.
401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. Hypertension 2001; 37:250–254.
402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369:201–207.
403. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. J Hypertens 2007; 25:2463–2470.
404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. Circulation 2000; 101:2601–2606.
405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. J Hypertens 2008; 26:351–356.
406. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. Hypertension 2011; 57:1122–1128.
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:2227–2236.
408. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24:591–596.
409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. Hypertension 2012; 59:934–942.
410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–1847.
411. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170:880–887.
412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. JAMA 1977; 237:255–261.
413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1978;7–56.
414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359:2417–2428.
415. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? Nat Rev Cardiol 2011; 14:249–251.
416. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57:590–600.

417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension 2012; 59:1110–1117.
418. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57:689–694.
419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709–717.
420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al., EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364:11–21.
421. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitorsand Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. Hypertension 2005; 46:386–392.
422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease. Elsevier; 2012; chapt 22:204–218.
423. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, aulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. Circulation 2006; 114:838–854.
425. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. The Lancet Oncology 2010; 11:627–636.
426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. J Hypertens 2011; 29:623–635.
427. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. Eur Heart J 2011; 32:19–22.
428. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005; 111:1012–1018.
429. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensinconverting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. Hypertension 2007; 49:276–284.
430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. Curr Med Res Opin 2009; 25:951–959.
431. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358:2433–2446.
432. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, Mac Fadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. Eurj Heart Fail 2007; 9:1120–1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 367:2204–2213.
434. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al., for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. JAMA 2013; 309:1125–1135.
435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. Lancet 2010; 375:895–905.
436. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007; 50:299–305.
437. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. Circulation 2012; 126:569–578.
438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on withinindividual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology 2010; 9:469–480.
439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive- drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375:906–915.
440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. Stroke 2011; 42:2860–2865.
441. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. J Hypertens 2012; 30:1241–1251.
442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. Stroke 2011; 42:2722–2724.
443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. J Hypertens 2008; 26:164–168.
444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. BMJ 2008; 336:1121–1123.
445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart j 2008; 29:2669–2680.
446. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am JMed 2009; 122:290–300.
447. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens 2010; 28:1584–1590.
448. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981–2997.
449. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255–3264.
450. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21:875–886.
451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350:757–764.
452. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens 1998; 16:1823–1829.
453. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293:1145–1151.
454. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338:1281–1285.
455. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611–616.
456. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., VALUE trial group. Outcomes inhypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363:2022–2031.
457. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., 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.
458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al., CONVINCE Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289:2073–2082.
459. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al., INVEST investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:2805–2816.
460. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751–1756.
461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356:359–365.
462. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006; 24:3–10.
463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547–1559.
464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. Hypertension 2009; 54:716–723.

465. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a metaanalysis. Hypertension 2010; 55:399–407.
466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23:1296–1310.
467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. Lancet 2009; 373:1341–1351.
468. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation 2000; 102:1139–1144.
469. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation 2003; 107:1297–1302.
470. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1:1349–1354.
471. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304:405–412.
472. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. BMJ 2011; 342: d643.473.
473. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. Circulation Cardiovascular quality and outcomes 2010; 3:135–142.
474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. Mayo Clin Proc 2007; 82:166–170.
475. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drugtreatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. Ann Intern Med 1997; 126:761–767.
476. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. J Hypertens 1997; 15:1063–1068.
477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996; 94:483–489.
478. Atthobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. Br J Clin Pharmacol 2007; 63:224–231.
479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric 2005; 8 (Suppl 3):19–27.
480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. Eur J Contracept Reprod Healthcare 2012; 17:7–29.
481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. N Engl J Med 1988; 319:267–273.
482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, Mac Donald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case- control study. BMJ 1999; 318:1579–1583.
483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345:1787–1793.
484. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. Fertility and Sterility 2007; 88:310–316.
485. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1169–1174.
486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. JAMA 2000; 284:72–78.
487. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. Arch Intern Med 2004; 164:741–747.
488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3863–3870.
489. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ 2011; 183: e1319–e1325.
490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of nonoral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. BMJ 2012; 344: e2990; doi:10.1136/BMJ.
491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53:221–231.
492. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 3rd ed Geneva: World Health Organization; 2004.
493. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. J Hum Hypertens 2005; 19:451–455.
494. ACOG Committee on practice bulletin — Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006; 107:1453–1472.
495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelinesforthe prevention ofcardiovasculardisease in women: 2011 update: aguideline fromthe American Heart Association. J Am Coll Cardiol 2011; 57:1404–1423.
496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Managementofc ardiovascularriskin the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. Eur Heart J 2007; 28:2028–2040.
497. Mueck AO, Seeger H. Effect ofhormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. Maturitas 2004; 49:189–203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Managementof Cardiovascular Diseases during Pregnancyof the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:3147–3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.
500. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? Stroke 2011; 42:2564–2570.
502. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005; 105:246–254.
503. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review. BMJ 2001; 322:329–333.
504. Rossi AC, Mullin PM. Prevention ofpre-eclampsiawith low-dose aspirin orvitamins C and E in women at high or lowrisk: a systematic review with meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158:9–16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention ofpreeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116:402–414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk ofcardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335:974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J 2008; 156:918–930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, et al. Effect sofbloodpressureloweringandintensiveglucosecontrol on the incidence and progression ofretinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009; 52:2027–2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effectofcandesartanon prevention (DIRECT-Prevent1) and progression (DIRECT-Protect1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. Lancet 2008; 372:1394–1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure. Oxford: University Press; 1999.
511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). J Hypertens 2012; 30:2020–2030.
512. Cooper-De Hoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensives patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010; 304:61–68.
513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369:1208–1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640–1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. Am J Cardiol 2008; 102:188–191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in nondiabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. Diabet Med 2007; 24:464–472.
517. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. Hypertension 2007; 49:40–47.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. Hypertension 2008; 52:1022–1029.

519. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343–1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence oftype 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393–403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012; 30:633–646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007; 50:417–423.
523. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2007; 185:67–72.
524. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. Zhonghua yi xue za zhi 2007; 87:1177–1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdt S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Arch Intern Med 2007; 167:757–764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, et al. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year followup. J Hypertens 2013; 31:352–360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307:2161–2168.
528. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA 2012; 307:2169–2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? J Hypertens 2012; 30:669–670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. JAMA 1997; 277:1293–1298.
531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. Kidney Int 2012; 81:293–299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. 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.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373:1009–1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. Arch Intern Med 2005; 165:947–953.
535. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110:921–927.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22:1353–1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148:30–48.
538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurchiu C, Rubis N, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. J Hypertens 2011; 29:207–216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. Lancet 2010; 375:1173–1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. J Hum Hypertens 2012; 26:502–506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int 2010; 77:273–284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebocontrolled, double-blind pilot trial. Lancet Neurology 2009; 8:48–56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34:1699–1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377:741–750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3:163–171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Stroke 1997; 28:2557–2562.
547. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al., MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36:1218–1226.
548. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008; 26:1282–1289.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension 2011; 58:22–28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurology 2008; 7:683–689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N, et al. Severe cerebral white matter hypersensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. Stroke 2009; 40:2219–2221.
552. Godin O, Tsourio 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.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., 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.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373:1083–1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. Am J Hypertens 1999; 12:665–672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. Eur Heart J 1998; 4:588–594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. J Hypertens 2008; 26:1477–1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:1174–1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. Heart 2009; 95:56–62.
560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359:2456–2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31:2369–2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. Hypertension 2012; 59:198–204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2012; 30:239–252.
564. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146:857–867.
565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33:2719–3274.

566. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, Mac Mahon S, Mancia G, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. Stroke 2012; 43:1675–1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005; 45:712–719.
568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008; 26:403–411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1667–1675.
570. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107:2926–2931.
571. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrialfibrillationinpatientswithsymptomaticchronicheartfailu reby candesartaninthe Candesartanin Heartfailure: Assessmentof Reductionin Mortalityandmorbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006; 152:86–92.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364:928–938.
573. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. Int J Cardiol 2007; 120:85–91.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:1606–1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology 2012; 5:43–51.
576. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:2299–2307.
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J 2007; 28:457–462.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al., EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASISHF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Surv Ival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1598–1603.
579. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. Ann Intern Med 2010; 152:78–84.
580. Fagard RH, 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.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35:2807–2812.
582. Ong KT, Delerme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens 2011; 29:1034–1042.
583. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis 2012; 221:18–33.
584. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J. Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. Hypertension 2008; 51:1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. J Hypertens 2010; 28:2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. Circulation 2001; 103:987–992.
587. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 35:701–708.
588. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEngl J Med 2000; 342:145–153.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 38:66–70.
590. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1991;151:1769–1776.
591. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1378–1385.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. Arch Intern Med 2011; 171:1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. J Hypertens 2008; 26:2074–2084.
594. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancia G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. Am J Hypertens 2004; 17:1135–1142.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. Am J Cardiol 2007; 100:459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. J Hypertens 2012; 30:210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. Heart 2012; 98:254–261. 598. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinicalfeaturesof8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2011; 57:171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012; 125:1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. Hypertension 2011; 57:1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115:171–174.
602. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998; 31:712–718.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch Intern Med 1991; 151:1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. J Hypertens 2007; 25:747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. J Hypertens 2007; 25:891–894.
606. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension 2011; 57:1069–1075.
607. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in theAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Circulation 2008; 118:42–48.
608. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens 2012; 30:1656–1664.
609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med 2008; 168:1159–1164.
610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. Am J Cardiol 1982; 49:1561–1563.
611. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374:1423–1431.
612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. Hypertension 2010; 56:824–830.
613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. Lancet 2012; 380:591–600.
614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. J Am Coll Cardiol 2011; 58:765–773.
615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of longterm follow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens 2012; 6:152–158.
616. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. J Am Soc Hypertens 2012; 6:270–276.
617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373:1275–1281.

618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57:911–917.
619. Simplicity HTN-Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376:1903–1909.
620. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. J Am Coll Cardiol 2012; 59 (13s1): E1704–E11704; doi:10.1016/S0735–1097 (12) 61705–7.
621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheterbased renal denervation for resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 60:1271–1277.
622. Esler M, Lambert G, Jenningis G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. Clin Exp Hypertens 1989; 11 (Suppl 1):75–89.
623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. Hypertension 1998; 31:68–72.
624. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. Hypertension 2000; 36:538–542.
625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. Physiol Rev 1991; 71:659–682.
626. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997; 77:75–197.
627. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. Hypertension 2012; 30:874–876.
628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 59:901–909.
629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011; 123:1940–1946.
630. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension 2012; 60:419–424.
631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation: an interventionaltherapy of resistant hypertension. J Hypertens 2012; 30:837–841.
632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbuscg R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. Stroke 2009; 40:47–51.
633. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? J Hypertens 2012; 30:2202–2212.
634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing singleagent therapy with combination therapy. J Hypertens 2012; 30:2213–2222.
635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. Am J Hypertens 2009; 22:1199–1204.
636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. J Hypertens 2011; 29:798–802.
637. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:3266–3272.
638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? J Hypertens 2005; 23:19–22.
639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2010; 11:2.
640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. J Vasc Surg 2006; 44:955–962.
641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:431–442.
642. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. Vasc Med 2002; 7:275–279.
643. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361:1953–1962.
644. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3266–3281.
645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med 2001; 135:258–261.
646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. Hypertension 2008; 51:1366–1371.
647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, et al. Adouble-blind, randomizedstudycomparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens 2011; 29:980–990.
648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al., and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011; 32:1345–1361.
649. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lowerthan-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:1149–1158.
650. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288:2998–3007.
651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. J Hypertens 2009; 27:947–954.
652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359:2195–2207.
653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32:1769–1818.
654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376:1670–1681.
655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355:549–559.
656. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD004816.
657. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373:1849–1860.
658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a posthoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56:956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet 2012; 379:1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353:2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. Diabetes 2011; 60:607–613. 662. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureasor insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837–853.
663. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854–865.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011; 364:818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360:129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373:1765–1772.

668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52:2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011; 343: d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patientcentreed approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55:1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nature Rev Endocrinol 2012; 8:495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Eur Heart J 2013; doi:10.1093/eurheartj/eht108.
673. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, Mac Donald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. BMJ 2004; 328:204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventionsto improve controlof blood pressure in peoplewith hypertension: systematic reviewand meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Homemeasured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. Hypertension 2010; 55:1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. Ann Med 2010; 42:371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the controlof hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376:163–172.
678. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. Hypertens Res 2010; 33:905–910.
679. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a metaanalysis. JAMA 2011; 305:913–922.
680. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344:3–10.
681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do physicians tell patients they have prehypertension? JAm Board Family Med 2011; 24:117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. J Am Soc Hypert 2009; 3:267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004; 22:11–19.
684. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2007; 49:1077–1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. Eur J Heart Fail 2011; 13:384–391.
686. Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. Hypertension 2007; 49:311–316.
687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. J Hypertens 2006; 24:775–781.
688. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45:281–287.
689. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010; 56:2006–2020.
690. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. Am Heart J 2010; 160:701–714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieaux M, Lind L, Schmid C, Das Mahapatra P, Gao L, Wiegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-mediatickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individuial participant data. Lancet 379:2053–2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, et al. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. J Hypertens 2012; 30:1690–1696.
693. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and controlof hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995; 26:60–69.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception. knowledge and awareness ofcardiovacsulr risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. Atherosclerosis 2010; 213:598–603.
695. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? J Hypertens 2003; 21:1199–1205.
696. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the For Life study. J Hypertens 2005; 23:1575–1581.
697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. J Hypertens 2003; 21:1635–1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREVICTUS) study. Hypertension 2007; 49:799–805.
699. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373:929–940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180–189.
701. Cooper-De Hoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7:1329–1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360:1347–1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hypertension 2004; 43:1338–1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008; 26:819–824.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and lowdensity lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296:2563–2571.
706. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. BMC Family Practice 2011; 12:59.
707. Shanti M, Maribel S. Hypertension World Health Organization; 2003. p. 98–104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. Hypertension 2011; 58:804–810.
709. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens 2011; 29:610–618.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009; 120:1598–1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drugtreatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ 2008; 336:1114–1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, et al. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. J Hypertens 2010; 28:1770–1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17:271–279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010; 12:335–344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. BMJ 2007; 335:542–544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23:1296–1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. BMJ 2008; 337: a2030.
718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect ofpayfor performance on the management and outcomes of hypertension inthe United Kingdom: interrupted time series study. BMJ 2011; 342: d108.

719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects ofpayfor performance on the quality of primary care in England. N Engl J Med 2009; 361:368–378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organizational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract 2005; 55:875–882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illnesswhich ones work? Meta-analysis of published reports. BMJ 2002; 325:925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in hypertension therapy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14:51–65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. Ann Intern Med 2005; 143:427–438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team based care interventions for hypertension: a meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169:1748–1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. Med Care 2006; 44:646–657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. Ann Pharmacother 2007; 41:1770–1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, Modre-Osprian R, Schreier G. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2012; 16:17–23.
729. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurseteam and home BP measurement. Mayo Clin Proc 2005; 80:31–36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Viigimaa M, Mancia G. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2010; 28:1780–1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. Worldviews on evidence-based nursing/Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing 2012; 9:109–116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The Tele BPCare study. J Hypertens 2009; 27:198–203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. J Hum Hypertens 2011; 25:732–738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. Am J Hypertens 2011; 24:989–998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. International J Integrated Care 2009; 9: e02.