

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Тяжело написать предисловие без искушения что-то пересказать из самого текста или что-то выделить. На самом деле это всегда будет субъективным и тенденциозным, поэтому постараюсь этим не грешить. Перед вами новый документ Европейского общества гипертензии, представленный рабочей группой в ноябре 2009 года. С июля 2009 года в наших глянцевах околomedicalных журналах пошли гулять различные публикации наших отечественных специалистов, пытающихся пересказать суть этого документа, называя его «новыми Европейскими рекомендациями». На самом деле вы можете сравнить то, что «Рабинович напел», и реальный текст документа. Мы попытались перевести этот документ максимально близко к тексту, и его название звучит как «Пересмотр Европейских рекомендаций...», а в тексте подчеркнуто, что это всего лишь дополнение к существующим рекомендациям 2007 года. Это означает, что рекомендации 2007 года в основном остаются в силе. Необходимость создания этого пересмотра обусловлена тем, что помимо новых результатов, полученных в завершённых клинических исследованиях, появились данные различных (в т.ч. заказных) метаанализов с попытками выстроить (расположить, подтасовать) некоторые доказательства (или тенденции в них) в пользу того или иного коммерческого интереса. Мне всегда импонировали Американские рекомендации в области кардиологии и профилактической медицины: пункт такой-то — следует делать то-то и то-то, класс доказательств такой-то, уровень доказательности — такой-то. Все четко и ясно, как в военно-полевой медицине. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии — документ совершенно иного плана, в нем нет, за редким исключением, жестких рекомендаций и абсолютно отсутствует оценка класса и уровня доказательности. Однако при этом достаточно подробно описаны все факты и доказательства с их критической оценкой. В ноябре 2007 года, через 3 месяца после официальной презентации рекомендаций, я, как и другие председатели национальных обществ гипертензии европейских стран, был приглашен для участия в открытой дискуссии о качестве и значимости их для практики. Тогда, разговаривая с крестным отцом

Европейских рекомендаций профессором Джузеппе Манчия, я сказал ему об этом, намекая, что врачи ждут от рекомендаций более простых и четких инструкций, что им делать в каждой конкретной ситуации, даже если это мнение экспертов, не подтвержденное доказательствами. Он ответил, что эти рекомендации создавались не как универсальный клинический протокол или стандарт диагностики и лечения, а как критический обзор научных фактов, на основании которого в каждой стране, в зависимости от экономических и социальных условий, а также технических возможностей медицины, будут прописывать свои рекомендации и стандарты диагностики и лечения артериальной гипертензии. Прошло несколько лет, и я все больше и больше оцениваю его правоту: нельзя шаблонно подходить к проблеме в странах с различными системами здравоохранения. Новый документ еще более честен. В нем имеются достаточно критические взгляды на многие положения, считавшиеся до сих пор незыблемыми. При этом ряд положений даже после критики уровня их доказательности остается только благодаря здравому смыслу и идее. Многим это не понравится: зачем вносить путаницу в головы практикующих врачей? Им что, без того делать нечего? Однако, если рассматривать врача, читающего этот документ, как своего коллегу, имеющего такой же диплом, как у тебя, и такое же право на практическую деятельность, то, наверное, прямой и честный разговор вызовет больше доверия и уважения, а как следствие — и профессиональной убежденности. Это идеология, а не сухой текст приказа. Может, я ошибаюсь?

Читайте, думайте, решайте, меняйте свою практику в лучшую сторону, и пусть ваши пациенты будут обеспечены оптимальным объемом самой современной медицинской помощи.

**С наилучшими пожеланиями,
Юрий СИРЕНКО**

**Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c,
Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g,
Denis Clement^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k,
Robert Fagard^l, Csaba Farsang^m, Guido Grassiⁿ, Hermann Haller^o,
Antony Heagerty^p, Sverre E. Kjeldsen^q, Wolfgang Kiowski^r,
Jean Michel Mallion^s, Athanasios Manolis^t, Krzysztof Narkiewicz^u,
Peter Nilsson^v, Michael H. Olsen^w, Karl Heinz Rahn^x, Josep Redon^y,
José Rodicio^z, Luis Ruilope^{a1}, Roland E. Schmieder^{a2},
Harry A.J. Struijker-Boudier^{a3}, Pieter A. van Zwieten^{a4},
Margus Viigimaa^{a5} and Alberto Zanchetti^{a6}**

^aClinica Medica, University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milan, Italy,

^bPharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France,

^cDepartment of Medical and Surgical Sciences, Clinic of Internal Medicine, University of Brescia, Brescia,

^dUniversity of Bologna, Clinica Medica, Bologna, Italy,

^eDivision of Nephrology and Hypertension, Centre Hospitalier Universitaire, Vaudois, Lausanne, Switzerland,

^fWilliam Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, UK,

^gDepartment of Preventive Cardiology, Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic,

^hDepartment of Cardiology and Angiology, University of Ghent, Ghent, Belgium,

ⁱHypertension Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain,

^jBHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK,

^kIstanbul University Cerrhpa, School of Medicine, Istanbul, Turkey,

^lHypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Cardiovascular Diseases, University of Leuven, Leuven, Belgium,

^mCardiometabolic Centre, St. Imre Hospital, Budapest, Hungary,

ⁿUniversity of Milano-Bicocca, Department of Clinical Medicine and Prevention, San Gerardo Hospital, Milan, Italy,

^oDepartment of Nephrology, Hannover Medical School, Hannover, Germany,

^pManchester Royal Infirmary, University of Manchester, Manchester, UK,

^qDepartment of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway,

^rCardiovascular Center Zuerich, Zuerich, Switzerland,

^sCardiologie et Hypertension Arterielle, CHU de Grenoble, Grenoble, France,

^tCardiology, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece,

^uDepartment of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland,

^vDepartment of Clinical Sciences Medicine, University Hospital, Malmö, Sweden,

^wClinical Physiology and Nuclear Medicine, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark,

^xDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University of Munster, Munster, Germany,

^yInternal Medicine, Hospital Clinico, University of Valencia, Valencia, Spain,

^zDepartement of Medicine, University Complutense,

^{a1}Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain,

^{a2}Medizinische Klinik, University Erlangen-Nuernberg, Erlangen, Germany,

^{a3}Department of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht,

^{a4}University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands,

^{a5}Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia and

^{a6}University of Milan and Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

Сокращения:

PPAR- γ — рецепторы активации пролиферации пероксисом;

АД — артериальное давление;

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент;

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения;

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка;

ДАД — диастолическое артериальное давление;

ЕОГ — Европейское общество гипертензии;

ЕОК — Европейское общество кардиологов;

ИБС — ишемическая болезнь сердца;

ЛЖ — левый желудочек;

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

САД — систолическое артериальное давление;

СКФ — скорость клубочковой фильтрации;

СПВ — скорость пульсовой волны;

ТИМ — толщина комплекса интима-медиа;

ФДЭ-5 — фосфодиэстераза-5;

ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

За 2 года, прошедшие после публикации в 2007 году рекомендаций Европейского общества гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК), изучение артериальной гипертензии активно продолжалось и были опубликованы результаты новых важных исследований (включая несколько крупных рандомизированных исследований эффективности антигипертензивной терапии). Некоторые из них подтвердили данные, на которых основывались рекомендации ЕОГ и ЕОК 2007 года. Однако другие исследования расширили информацию, доступную в 2007 году, изменяя некоторые из предшествующих концепций и указывая на адекватность новых доказательных рекомендаций.

Цель данного документа ЕОГ — обратить внимание на результаты ряда исследований артериальной гипертензии, опубликованные за прошедшие 2 года, для того чтобы оценить их вклад в наши расширяющиеся знания об артериальной гипертензии. К тому же некоторая критическая оценка текущих рекомендаций ЕОГ/ЕОК, так же как и других директив, возможно, была бы полезным шагом в направлении подготовки третьей версии Европейских рекомендаций в будущем.

Самые главные выводы суммируются в блоках. Пункты, которые будут обсуждаться, представлены в блоке 1.

Оценка субклинического повреждения органов для стратификации общего сердечно-сосудистого риска

Авторы рекомендаций ЕОГ/ЕОК 2007 года предлагают оценивать общий сердечно-сосудистый риск у каждого пациента, чтобы принять решение о важных аспектах лечения: о пороге артериального давления (АД), при котором следует начинать назначение лекарств; о целевом уровне АД, который должен быть достигнут при помощи лечения; об использовании комбинации двух препаратов в качестве первоначального шага лечения; а также о возможном дополнении к антигипертензивной схеме лечения гиполипидемических и антитромбоцитарных агентов [1]. Среди критериев для оценки общего сердечно-сосудистого риска авторы европейских рекомендаций рассматривают субклинические повреждения органов-мишеней (в дальнейшем — органов) как очень важный компонент, поскольку бессимптомные изменения сердечно-сосудистой системы и почек являются важнейшими промежуточными стадиями процесса прогрессирования болезни, и связывают факторы риска, такие как артериальная гипертензия, с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертью. На основе ряда критериев (прогностической значимости, распространенности среди населения, доступности и стоимости процедур выявления и т.д.) авторы Европейских рекомендаций 2007 года считают обнаружение повреждений органов важным для диагностической и прогностической оценки больных с артериальной гипертензией. Кроме того, они разделили различные типы повреждения органов: 1) на

те, которые могут быть выявлены при помощи относительно простых и дешевых процедур (электрокардиограммы, определения сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня белка в моче в целях выявления микроальбуминурии или протеинурии), которые, таким образом, были признаны подходящими для рутинного обследования в общей популяции пациентов с высоким АД; 2) те, которые требуют более сложной процедуры или приборов (эхокардиография, сонография сонных артерий, измерение скорости пульсовой волны (СПВ)) и которые были рекомендованы только для более углубленной характеристики пациента с артериальной гипертензией. С тех пор новые исследо-

Блок 1. Проблемные вопросы

Оценка субклинических поражений органов-мишеней для полной стратификации сердечно-сосудистого риска

- (1) Сердце
- (2) Кровеносные сосуды
- (3) Почки
- (4) Дополнительные меры
- (5) Субклиническое поражение органов-мишеней как маркер высокого сердечно-сосудистого риска
- (6) Прогностическое значение регрессирования поражений органов-мишеней, вызванных лечением
- (7) Заключение

Подходы к лечению

- (1) Когда начинать антигипертензивное лечение
- (2) Целевые показатели АД
- (3) Post hoc анализ результатов исследований и воздействие на поражение органов-мишеней
- (4) Феномен J-кривой
- (5) Применимы ли еще рекомендации 2007 года?

Стратегии лечения

- (1) Выбор антигипертензивного препарата
 - β-блокаторы
 - Тиазидные диуретики
 - Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов
 - Антагонисты кальция
 - Новые антигипертензивные препараты
- (2) Порядок выбора при назначении антигипертензивных препаратов является полезным или иллюзорным для практики?
- (3) Предпочтительные препараты
- (4) Монотерапия и комбинированная терапия
 - Два подхода к снижению АД
 - Комбинация двух препаратов в качестве первого шага лечения
 - Предпочтительные комбинации препаратов
 - Комбинация в фиксированной дозе (или в одной таблетке)
 - Заключение

Терапевтический подход в особых состояниях

- (1) Пациенты пожилого и старческого возраста
- (2) Сахарный диабет
- (3) Заболевания почек
- (4) Цереброваскулярная болезнь
- (5) Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность
- (6) Фибрилляция предсердий
- (7) Артериальная гипертензия у женщин
- (8) Эректильная дисфункция

Лечение сопутствующих факторов риска

- (1) Гиполипидемические препараты
 - (2) Антитромбоцитарная терапия
 - (3) Контроль гликемии
 - (4) Использование многокомпонентных препаратов (так называемой политаблетки)
- Необходимость новых исследований

вания добавили полезной информации о важности выявления субклинического поражения органов-мишеней в гипертензивной популяции, что привело к упрощению доказательной базы рекомендаций для использования наиболее доступных и наименее дорогостоящих процедур для рутинного обследования пациентов с артериальной гипертензией.

Сердце

Несколько последних работ возродили интерес к значению данных электрокардиограммы для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным проспективного исследования 7495 взрослых американцев, новый показатель гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — индекс NOVACODE для оценки массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), основанный на двух критериях — вольтаже и признаках перегрузки, как сообщается, был достоверно связан с показателем 10-летней сердечно-сосудистой смертности [2]. Соотношение оставалось достоверным после поправки на возраст, уровень систолического артериального давления (САД), курение, холестерин и диабет. Кроме того, по данным исследования LIFE, как сообщили авторы, среди больных с высоким АД и признаками ГЛЖ на ЭКГ наличие блокады левой ножки пучка Гиса указывало на повышенный риск сердечно-сосудистой смертности (отношение риска — 1,6), внезапной сердечно-сосудистой смерти (отношение риска — 3,5) и вероятность госпитализации по поводу сердечной недостаточности (отношение риска — 1,7) [3]. Наконец, данные совсем недавнего проспективного исследования [4], в котором изучалось измерение вольтажа зубца R в отведении AVL, весьма тесно связанного с показателем ММЛЖ, показало, что он позволяет дополнительно прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения, даже если АД не сопровождается электрокардиографическими признаками ГЛЖ (риск выше на 9 на каждые 0,1 мВ увеличения зубца R).

Дополнительную прогностическую информацию дают также изменения структуры сердца, выявляемые при эхокардиографии (данный метод вызывает постоянный интерес из-за его способности более непосредственно и точно количественно определять показатели ММЛЖ и геометрический тип ГЛЖ). Ретроспективное исследование недавно предоставило обновленную информацию от более чем 35 000 участников с нормальным и повышенным АД и с нормальной фракцией выброса ЛЖ [5]. Несмотря на нормальную функцию ЛЖ, нарушения геометрии ЛЖ были обнаружены у 46 пациентов (у 35 — концентрическое ремоделирование ЛЖ и у 11 — ГЛЖ), также связанный с этим риск смертности от всех причин был в два раза выше, чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Хотя в другом исследовании, проведенном в афроамериканской популяции, соотношение между геометрическим типом ЛЖ и смертностью от всех причин значительно снижалось после поправки на базовые переменные и оставалось

достоверным только среди мужчин [6], тогда как увеличение риска, связанного с ГЛЖ, было подтверждено и другими наблюдениями. В проспективном исследовании когорты 1652 греческих больных с АГ, наблюдавшихся в течение 6 лет, ГЛЖ по данным эхокардиографии была достоверно связана как с риском смертности от всех причин, риском сердечно-сосудистых осложнений (соотношение риска — 1,53), так и с риском инсульта (соотношение риска — 2,01) после поправки на основные сердечно-сосудистые факторы риска [7]. Кроме того, ретроспективный анализ 1447 японских пациентов с АГ, которые участвовали в исследовании CASE-J, показал, что сердечно-сосудистые осложнения возникали примерно в 2,6 раза чаще у пациентов с индексом ММЛЖ 125 г/м² и более по сравнению с теми, у кого индекс ММЛЖ был ниже этого значения [8]. И наконец, в популяции исследования PAMELA ГЛЖ по данным эхокардиографии была связана с четырех-пятикратным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, когда данные были скорректированы по отношению к большому числу потенциальных сопутствующих факторов, в том числе для значений АД в офисе, дома и амбулаторно. 10% увеличение ММЛЖ увеличило риск более заметно, когда базовый показатель ММЛЖ уже не был нормальным, но увеличение риска было также очевидным, когда расчет велся от показателя ММЛЖ в пределах нормального диапазона [9].

Кровеносные сосуды

Вопрос взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и наличия атеросклеротических бляшек с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, уже обсуждавшийся в рекомендациях 2007 года, получил дальнейшее развитие по данным исследования ELSA [10], которые показали, что базовая ТИМ сонных артерий является предиктором сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня АД (в клинике и при амбулаторном мониторинге) и эта зависимость выявляется как по значению ТИМ в области бифуркации, так и на уровне общей сонной артерии. Эти данные подчеркивают то, что и атеросклероз (отражается в значении ТИМ в бифуркации), и сосудистая гипертрофия (отражается в ТИМ общей сонной артерии) влияют на неблагоприятный прогноз в дополнение к высокому АД. Неблагоприятное прогностическое значение выявления бляшек в сонных артериях (соотношение риска — 2,3) было также отмечено в выборке жителей округа Копенгаген, не имевших явных сердечно-сосудистых заболеваний (наблюдение в течение 13 лет) [11]. Также накоплены данные о неблагоприятном прогностическом значении показателя жесткости артериальной стенки. В популяции округа Копенгаген повышение скорости пульсовой волны > 12 м/с было связано с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [11]. Кроме того, независимое прогностическое значение СПВ для сердечно-сосудистых осложнений было показано по

результатам наблюдения японских мужчин в течение 8,2 года [12]. Наконец, значение косвенных показателей жесткости аорты и отражения волны, таких как центральное АД и индекс прироста, были подтверждены в качестве независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений в двух последних исследованиях [13, 14]. В частности, в одном из этих исследований у 1272 пациентов (с нормальным АД и нелеченых с повышенным АД) только показатель центрального САД последовательно и независимо прогнозировал сердечно-сосудистую смертность после поправки на различные сердечно-сосудистые факторы риска, включая ММЛЖ и ТИМ сонных артерий [14]. Однако следует подчеркнуть, что в большинстве имеющихся исследований указывается на то, что дополнительное прогностическое значение измерения центрального АД (после измерения на плече) ограничено, что оставляет открытым вопрос о том, следует ли рассматривать измерения центрального АД в стандартной клинической стратификации больных с АГ для нужд дальнейшего исследования.

Почки

Некоторые новые данные [15] укрепляют уверенность в прогностическом значении СКФ, которая существовала в момент разработки рекомендации 2007 года [1]. В популяции Губбио (Италия) СКФ в нижнем дециле была связана со значительно более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений (соотношение риска — 2,14) [16], в вышеупомянутом греческом исследовании [7] СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² была связана с 66% увеличением комбинированной конечной точки общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений после поправки на базовый сердечно-сосудистый риск и не зависела от ГЛЖ [7]. Кроме того, при анализе постфактум данных исследования VALUE [17] СКФ (в соответствии с формулой исследования MDRD) имела большое прогностическое значение для всех последствий за исключением инсульта (с соотношением риска между 1,23 и 1,70 в зависимости от различных последствий) и была более чувствительной, чем расчет значения клиренса креатинина в соответствии с формулой Cockcroft — Gault, которая позволяла прогнозировать только смертность от всех причин. Базовая СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, также оказалась более прогностической как для почечных, так и для сердечно-сосудистых осложнений у большого количества (n = 11 140) пациентов с диабетом 2-го типа, включенных в испытание ADVANCE, даже если данные были скорректированы для многих потенциальных усложняющих факторов, включая сопутствующее значение выделения белка с мочой. На каждые 50 снижения базовой СКФ риск сердечно-сосудистых осложнений увеличился в 2,2 раза, риск смерти от сердечно-сосудистых и почечных осложнений повысился в 3,6 и 63,6 раза соответственно [18].

Новые доказательства также подтверждают большое количество данных в пользу прогностического значения умеренного увеличения выделения белка в моче,

определяемого как микроальбуминурия [19, 20]. В двух исследованиях населения, Губбио [16] и округа Копенгаген [11], микроальбуминурия была утверждена в качестве важного предиктора сердечно-сосудистых последствий, скорректированное соотношение риска было соответственно в 2,15 и 3,10 раза больше у больных с микроальбуминурией по сравнению с теми, у кого ее не было. В исследовании Губбио ассоциация микроальбуминурии с низкой СКФ имела мультипликативное воздействие (соотношение риска — 5,93). В испытании ADVANCE [18] переход от одной клинической стадии альбуминурии к следующей был связан с многомерным скорректированным риском сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой смерти и почечных осложнений (в 1,6; 2,0 и 3,3 раза соответственно), это имело место и тогда, когда речь шла о переходе от нормоальбуминурии к микроальбуминурии. Последствия выделения белка в моче выше базового и снижение СКФ были независимы друг от друга, ассоциация микроальбуминурии и значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² привела к дополнительному увеличению риска: в 3,2 раза для сердечно-сосудистых осложнений, в 5,9 раза для сердечно-сосудистой смертности и в 22,2 раза для почечных осложнений.

Дополнительные меры по предотвращению поражения органов-мишеней

Авторы Европейских рекомендаций 2007 года указывают ряд дополнительных мер по предотвращению повреждения органов, для которых была очевидна прогностическая обоснованность, но в клинической практике эти меры могут не использоваться ввиду некоторых практических недостатков (высокая стоимость и недоступность оборудования, сложности и затраты времени, иногда — отсутствие стандартизации полученных данных между лабораториями и между странами). На основании имеющейся информации в течение последних 2 лет не предложено дополнений к мерам по предотвращению повреждения органов, включенных в рекомендации 2007 года, хотя растущая доступность более совершенных методов и сокращение расходов на их использование, вызванные техническим прогрессом, делают будущие дополнения вероятными. В этом контексте применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) заслуживает особого упоминания. Недавнее систематическое исследование с использованием МРТ (хотя и не проспективное) в группе из 142 больных с АГ без явных сердечно-сосудистых заболеваний предоставило интересную информацию о том, что бессимптомные цереброваскулярные поражения даже более распространены (44), чем субклинические поражения сердца (21) и почек (26), и часто встречаются в отсутствие других признаков поражения органов-мишеней [21]. Все большее количество фактов также позволяет соотнести эти поражения с когнитивной дисфункцией [22, 23] — проблемой первостепенной важности из-за глобально-го старения населения [24]. Так как МРТ все чаще применяется в диагностике,

бессимптомные цереброваскулярные заболевания, вероятно, будут чаще исследоваться в прогностических и терапевтических исследованиях больных АГ.

Прогностическое значение структурных изменений в малых подкожных артериях было недавно подтверждено двумя независимыми исследованиями [25, 26]. Однако инвазивность этого исследования препятствует широкому применению данного метода. Новый неинвазивный метод оценки соотношения медиа/просвет малых артерий сетчатки представляется перспективным для крупномасштабной оценки [27], хотя его прогностическое значение еще должно изучаться.

Сохраняется неопределенность относительно маркера сосудистых изменений, который активно изучается в последнее десятилетие, а именно эндотелиальной дисфункции. В выборке лиц без явных сердечно-сосудистых заболеваний (67 с АГ и 22 с сахарным диабетом) из североманхэттенского исследования степень поток-опосредованной вазодилатации прогнозировала появление сердечно-сосудистых осложнений, но этот эффект в большей степени зависел от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [28]. Аналогичным образом, в большой группе пожилых пациентов в исследовании Cardiovascular Health поток-опосредованная вазодилатация очень мало добавила к прогностической точности традиционных факторов риска [29]. Напротив, Muiesan и соавт. [30] недавно сообщили, что в малой группе ($n = 172$) лиц с неосложненной АГ после примерно 8-летнего наблюдения поток-опосредованная вазодилатация плечевой артерии ниже среднего значения была значительно связана с увеличением возникновения сердечно-сосудистых осложнений в 2,7 раза, даже после поправки на все основные сердечно-сосудистые факторы риска. Однако эта же группа исследователей также сообщила, что эндотелиальная дисфункция подкожных сосудов больных с АГ не была предиктором сердечно-сосудистых осложнений [31], возможно, потому, что эндотелиальная дисфункция в различных сосудистых руслах может иметь различное прогностическое значение. Очевидно, что прогностическое значение эндотелиальной дисфункции при АГ еще предстоит проанализировать более детально. Следует подчеркнуть, что добавление новых показателей поражения органов-мишеней для оценки общего сердечно-сосудистого риска не только требует демонстрации их прогностического значения, но и должно улучшить возможности прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений. Это отнюдь не легко задокументировать, и действительно имеются данные, что в некоторых случаях новые факторы риска, имеющие индивидуальное прогностическое значение, не улучшают точность определения сердечно-сосудистого риска, если добавить их к уже известным, и таким образом только делают диагностические процедуры более сложными, трудоемкими и дорогостоящими. Это подтверждается недавними данными Фремингемского исследования, которые показали, что включение маркеров воспаления не привело к существенному повышению точности (чувствительности и специфичности) оценки сердечно-сосудистого риска [32].

Субклиническое поражение органов-мишеней в качестве маркера высокого сердечно-сосудистого риска

Хотя наличие субклинического поражения органов, несомненно, повышает уровень сердечно-сосудистого риска, возникает вопрос: всегда ли оно переводит пациента в категорию высокого риска (то есть по крайней мере 20 сердечно-сосудистых осложнений за 10 лет на 100 пациентов)? Авторы Европейских рекомендаций 2007 года относят больных АГ с субклиническим поражением органов в категорию лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском. Это подкрепляется недавними доказательствами о влиянии субклинического сердечного, сосудистого и почечного повреждения на общий сердечно-сосудистый риск. Что касается субклинического повреждения сердца, то анализ данных, представленных некоторыми из основных проспективных исследований, показывает, что у больных с АГ наличие ГЛЖ по данным эхокардиографии, особенно концентрического типа, связано с частотой сердечно-сосудистых осложнений, равной или превышающей 20 за 10 лет [5, 7, 33]. Частота более 20 за 10 лет была также отмечена у мужчин, но не у женщин при наличии ГЛЖ по данным эхокардиографии во Фремингемском исследовании [34]. Наконец, в исследовании CASE-J у лиц с высоким АД ГЛЖ по данным эхокардиографии была связана с 10-летней частотой сердечно-сосудистых осложнений у 24 по сравнению с 10 пациентами без ГЛЖ [8].

Подобные доказательства существуют и для сосудистых поражений. У пожилых больных в исследовании Cardiovascular Health [35] 10-летняя частота основных сердечно-сосудистых осложнений была более 20 при ТИМ общей сонной артерии 1,06 мм или более (четвертый и пятый квинтили) и менее 10 у лиц с ТИМ в первом квинтиле ($< 0,87$ мм). В исследовании ELSA у лиц с высоким АД [10] частота всех (основных и вторичных) сердечно-сосудистых осложнений была более 20 за 10 лет, когда ТИМ (общей сонной артерии плюс бифуркации) в третьем и четвертом квинтилях превышала 1,16 мм или когда была выявлена хотя бы одна бляшка. В отличие от этого у пациентов в первом (или с наименьшей ТИМ) квинтиле ($< 0,98$ мм) частота сердечно-сосудистых осложнений была ниже 10 за 10 лет. У лиц с высоким АД 10-летняя частота основных сердечно-сосудистых осложнений составляла более 20, когда СПВ (жесткость аорты) на сонно-бедренном участке равнялась 16,3 м/с или более (пятый квинтиль), и менее 10 у лиц с жесткостью аорты в первом и втором квинтилях [36]. Кроме того, даже бессимптомная патология периферических сосудов (определена по положительному лодыжечно-плечевому индексу), как было установлено в проспективном исследовании у мужчин, была связана с частотой сердечно-сосудистых осложнений, приближающейся к 20 за 10 лет [37, 38].

И в заключение: старые и новые доказательства оставляют мало сомнений, что у лиц с высоким АД субклиническое органное поражение почек связано с

10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений 20 и более. Как уже сообщалось несколько лет назад, сниженная почечная функция, определяемая по уровню сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл, связана с 10-летней частотой сердечно-сосудистых осложнений 20 и более [39, 40]. В недавнем проспективном исследовании выборки греческих больных АГ [7] низкая СКФ была связана с частотой сердечно-сосудистых осложнений приблизительно 20 за 10 лет и наблюдалась даже более высокая частота при сочетании низкой СКФ с ГЛЖ. Кроме того, у больных с АГ в проспективном исследовании Jensen с соавт. [41] заболеваемость ИБС составила 20 за 10 лет при наличии микроальбуминурии и лишь 5 при ее отсутствии. Также в популяционном исследовании в округе Губбио (Италия) частота сердечно-сосудистых осложнений была более 20 за 10 лет, но только у тех лиц, у которых уровень микроальбуминурии соответствовал высшему децилю, а уровень СКФ — низшему децилю [16]. Более чем у 78 этих больных была АГ.

Авторы Европейских рекомендаций 2007 года относят больных с субклиническим повреждением органов-мишеней в категорию высокого риска, даже тогда, когда значение АД находится на верхнем нормальном уровне, но, по общему признанию, доказательства этого не очевидны. В общей популяции Фремингемского исследования не была предоставлена информация о прогностическом значении эхографической ГЛЖ отдельно в группах лиц с нормальным и высоким АД [34]. Кроме того, в той же самой популяции взаимосвязь почечной дисфункции с сердечно-сосудистыми осложнениями была утрачена после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска, включая АД [42]. В исследовании PREVEND [43] микроальбуминурия (20–200 мг/л) ассоциировалась с уровнем сердечно-сосудистой смертности только 4,7 за 10 лет, что является умеренным абсолютным риском в соответствии со шкалой SCORE [44]; а у лиц без АГ и диабета во Фремингемском исследовании микроальбуминурия выше среднего значения была связана с частотой сердечно-сосудистых осложнений только 8,8 за 10 лет по сравнению с 2,9 у лиц с микроальбуминурией ниже среднего значения [45].

Прогностическое значение изменений состояния субклинического поражения органов-мишеней, вызванных лечением

В Европейских рекомендациях 2007 года подчеркивается, что изменения органных повреждений, вызванные лечением, влияют на частоту сердечно-сосудистых осложнений, поэтому рекомендуется определять степень поражения этого органа и в процессе лечения. Была сделана ссылка на данные, полученные в исследовании LIFE [46]: у больных с АГ, у которых лечение сопровождалось регрессированием ГЛЖ по данным эхокардиографии или замедлением увеличения ММЛЖ, частота сердечно-сосудистых осложнений (включая внезапную смерть)