Гиляревский С. Р.[1], Бенделиани Н. Г.[2], Голшмид М. В.[1], Захарова Г. Ю.[1], Кузьмина И. М.[3], Синицина И. И.[1]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

[3] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

# Доказательные факты, которые могли повлиять на тактику лечения больных артериальной гипертонией в период после опубликования результатов исследования SPRINT

Статья посвящена обсуждению результатов вторичных анализов данных, полученных в исследовании SPRINT, которые были опубликованы в последние годы. Обсуждаются нерешенные вопросы тактики лечения пациентов с артериальной гипертонией, в частности проблемы выбора оптимального уровня артериального давления (АД) в подгруппе пациентов с определенными характеристиками, включая пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с хронической болезнью почек, а также пациентов с артериальной гипертонией, которые продолжают курить. Обсуждаются проблемы порогового рассчитанного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, при котором достигаются наибольшие преимущества при использовании более интенсивных режимов антигипертензивной терапии. Кроме того, в статье рассматривается вопрос о подходах к выбору антигипертензивных препаратов в современных условиях. Обсуждается роль кандесартана в лечении артериальной гипертонии как сартана, наиболее изученного у широкого круга пациентов. Рассматривается проблема быстрого выраженного повышения АД в отсутствие поражений органов-мишеней, приводятся данные о роли каптоприла в такой клинической ситуации.

*Ключевые слова* Артериальная гипертония; антигипертензивная терапия; блокаторы рецепторов ангиотензина II; кандесартан; каптоприл

*Для цитирования* Gilyarevsky S. R., Bendeliani N. G., Golshmid M. V., Zaharova G. Yu., Kuzmina I. M., Sinitcina I. I. Evidence-Based Information Which Could Influence Arterial Hypertension Treatment Approach After Publication of SPRINT Trial Results. Kardiologiia. 2020;60(8):130–140. [Russian: Гиляревский С. Р., Бенделиани Н. Г., Голшмид М. В., Захарова Г. Ю., Кузьмина И. М., Синицина И. И. Доказательные факты, которые могли повлиять на тактику лечения больных артериальной гипертонией в период после опубликования результатов исследования SPRINT. Кардиология. 2020;60(8):130–140]

*Автор для переписки* Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Тактика лечения пациентов с определенным заболеванием основывается на результатах крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и на клинических рекомендациях, в которых отражены результаты таких РКИ, а также учтены мнения экспертов по поводу подходов к терапии, которые недостаточно изучены. Несмотря на то что мнения экспертов очень важны в условиях неопределенности или недостатка соответствующей доказательной информации для выбора тактики лечения, нередко мнение экспертов создает иллюзию определенности и изученности тех аспектов диагностики и лечения, которые на самом деле исследованы недостаточно.

Проблема соотношения преимуществ и ограничений клинических рекомендаций всегда волновала критически настроенных экспертов. Еще в 1999 г. в первой из серии статей, посвященных подходам к разработке и использованию клинических рекомендаций [1], в качестве основного ограничения клинических рекомендаций авторы отметили возможность того, что эти рекомендации могут быть неприменимы у пациентов определенной группы. Помимо ограничений, связанных с действием человеческого фактора, который может обусловливать случайные неточности рекомендаций, ошибки клинических рекомендаций могут быть неточными в определении наилучшей тактики лечения пациентов по другим важным причинам [1, 2]. Строгие научные основания рекомендаций нередко отсутствуют, недостаточно точны или интерпретируются неправильно. В частности, нет определенного и научно обоснованного ответа на многие вопросы, касающиеся тактики лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

При всех ограничениях исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3], которые широко обсуждались, это единственный надежный источник доказательной информации о роли более низкого целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Очевидно, что современные клинические рекомендации, принятые после опубликования исследования SPRINT, в той или иной степени



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1177

учитывают результаты этого исследования. В то же время некоторые ограничения исследования SPRINT стали причиной того, что многие современные рекомендации по тактике лечения больных АГ в существенной своей части основываются скорее на допущениях, чем на относительно строгих научных фактах, полученных в ходе выполнения РКИ SPRINT. В первую очередь это касается выбора целевого и порогового уровня АД в целом и у пациентов с АГ и определенными сопутствующими заболеваниями, включая хроническую болезнь почек (ХБП) или сахарный диабет (СД). Кроме того, неизвестно, в какой степени положительные результаты исследования SPRINT можно распространять на пациентов, имеющих средний 10-летний рассчитанный риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом (т. е. риск в диапазоне от 10 до 20%). Следует отметить, что в исследование SPRINT в подгруппу пациентов с высоким рассчитанным риском было включено меньшее число пациентов, чем предполагалось [4]. Кроме того, неясно, насколько безопасно достижение более низких целевых уровней АД у пациентов, которые имеют специфические факторы риска, например, продолжают курить.

## Насколько целевой уровень АД менее 130 мм рт. ст. основан на научных доказательствах?

В американских, европейских, российских и многих других современных рекомендациях по лечению АГ у большого числа пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ считается обоснованным снижение порогового уровня АД для начала антигипертензивной терапии (АГТ) со 140 до 130 мм рт. ст. [5, 6]. Результаты исследования SPRINT свидетельствовали, что при снижении систолического АД (САД) до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. (а не до менее 130 мм рт. ст.) снижается риск смерти и тяжелых осложнений ССЗ у пациентов с АГ, в большинстве случаев имевших высокий риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом [3]. Следует отметить, что повышение порогового уровня со 120 мм рт. ст. (что точнее бы отражало данные РКИ SPRINT) до 130 мм рт. ст. было сделано на основании не строго научных доказательств, но скорее некоторых допущений, опирающихся на менее надежные источники доказательной информации, к которым относятся результаты мета-анализов или обсервационных исследований.

Так, решение американских экспертов о принятии порогового уровня САД 130 мм рт. ст., а не 120 мм рт. ст., который мог быть принят на основании результатов исследования SPRINT, основывалось на следующих аргументах. В первую очередь авторы рекомендаций напомнили, что современные исследования, посвященные поиску оптимального целевого уровня АД, включают исследования SPRINT и ACCORD [3, 7], в которых сравнивали более интенсивный режим антигипертензивной терапии – ИРТ (с целевым уровнем САД менее 120 мм рт. ст.) и стандартный режим такой терапии – СРТ (с целевым уровнем САД менее 140 мм рт. ст.), и исследование SPS-3, в котором оценивали эффективность ИРТ с достижением целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. у пациентов, недавно перенесших лакунарный инсульт [8]. Результаты таких исследований различались по частоте достижения клинических исходов, включенных в основной показатель. Исследование SPRINT было прекращено досрочно после установления статистически значимого снижения основного показателя (комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ) и общей смертности. В исследовании ACCORD не удалось подтвердить гипотезу о том, что применение ИРТ приведет к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ. Однако частота развития инсульта, которая была компонентом основного показателя, статистически значимо снижалась. Причем в подгруппе больных, у которых применялась стандартная гипогликемическая терапия, было отмечено статистически значимое положительное влияние ИРТ, а результаты мета-анализа только 2 РКИ (ACCORD и SPRINT) по оценке эффективности снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ [9]. В исследовании SPS-3 не удалось установить преимущества более выраженного снижения АД по сравнению с менее выраженным по влиянию на основной показатель частоты развития повторного инсульта (p=0,08), но было отмечено статистически значимое снижение такого показателя в подгруппе больных с геморрагическим инсультом.

Обобщенные результаты 19 РКИ (за исключением исследования SPRINT), в которых участников распределяли в группы достижения разных целевых уровней АД, свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта при распределении в группы более низкого (в среднем достигнутое АД составляло 133/76 мм рт. ст.) по сравнению с группами более высокого целевого уровня АД [10]. Сходные преимущества были отмечены в ходе выполнения 3 других мета-анализов исследований, в которых участников распределяли в группы разных целевых уровней АД [11–13], и в одном крупном мета-анализе, в который дополнительно включали исследования по сравнительной оценке режимов АГТ разной интенсивности [14]. Результаты более современного мета-анализа 42 исследований, включавших в целом 144220 участников [13], свидетельствовали о линейной связи между средним достигнутым уровнем САД и ри-

ском смерти от осложнений ССЗ, с наименьшим риском при уровне САД в диапазоне от 120 до 124 мм рт. ст. В целом имеющаяся информация указывает на преимущества более низких целевых уровней АД по сравнению с более высокими целевыми уровнями, а в некоторых случаях преимущества достигались при целевом уровне САД менее 120 мм рт. ст., особенно у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [3]. Однако определенные критерии включения и исключения, используемые при выполнении любого РКИ, по мнению экспертов, могут ограничивать возможность экстраполяции полученных результатов на более широкую популяцию больных с АГ. Кроме того, в указанных исследованиях методика измерения АД в большей степени соответствовала клиническим рекомендациям по сравнению с обычной клинической практикой, что обусловливало более низкие абсолютные цифры САД при его измерении в ходе выполнения клинических исследований. С учетом обеих указанных причин рекомендуемый уровень САД (менее 130 мм рт. ст.) установили выше, чем в исследовании SPRINT.

В то же время, несмотря на предположение ряда экспертов о том, что измерение АД не в присутствии медицинского персонала в исследовании SPRINT могло быть причиной более низких получаемых значений АД, по сравнению со стандартным его измерением [15, 16], нельзя не отметить результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT, выполненного для ответа на вопрос о различиях в уровне АД и частоте развития неблагоприятных клинических исходов при измерении АД в присутствии медицинского персонала и в его отсутствие. Результаты такого анализа не выявили статистически значимых различий между пациентами, включенными в группу ИРТ (у которых всегда в ходе выполнения исследования АД измеряли в отсутствие медицинского персонала или в присутствии персонала), как по уровню достигнутого САД, так и по частоте развития неблагоприятных исходов [17].

Таким образом, выбор порогового уровня САД 130 мм рт. ст. скорее основан на некотором допущении и дополнительных источниках доказательной информации, а не на строго доказанном в крупном РКИ факте.

## Насколько научно обоснована рекомендуемая американскими экспертами тактика снижения АД в зависимости от рассчитанного 10-летнего риска развития осложнений ССЗ более 10%?

В качестве рекомендации I класса американские эксперты предлагают начало использования антигипертензивных препаратов (АГП) с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ при САД 130 мм рт. ст. и более, а также для первичной профилактики у взрослых лиц с рассчитанным 10-летним риском развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, достигающим 10% или более при САД 130 мм рт. ст. [5]. В соответствии с европейскими рекомендациями от 2018 г. и российскими от 2020 г., считается обоснованным учитывать снижение АД у пациентов с высоким нормальным давлением при наличии очень высокого риска развития осложнений ССЗ, включая пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца, ХБП IV–V стадии или СД. Впрочем, такое мнение также основано на результатах систематического обзора и мета-анализа РКИ [18], а не данных, полученных в ходе крупного и хорошо организованного исследования по оценке эффектов более низких целевых уровней АД в такой популяции.

Почему американские эксперты считают, что именно при рассчитанном риске развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, более 10% следует стремиться к снижению порогового уровня АД? Такое мнение основывалось на результатах двух мета-анализов [19, 20], а также двух обзоров, в которых подчеркивалась важность сочетанного использования предполагаемого риска развития осложнений ССЗ и уровня АД для определения тактики АГТ [21, 22], но не на результатах анализа данных об участниках исследования SPRINT. В 2018 г. R. Phillips и соавт. [23] опубликовали результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT, цель которого состояла в установлении рассчитанного риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, при котором преимущества снижения АД менее 120 мм рт. ст. будут преобладать над отрицательными эффектами такого снижения АД. Эффекты более и менее выраженного снижения АД оценивали по его влиянию на неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, общую смертность и частоту развития нежелательных явлений в каждом квартиле определенного риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в течение 10 лет (1-му квартилю соответствовал риск менее 11,5%, 2-му – от 11,5 до 18,1%, 3-му – от 18,2 до 28,9%, и 4-му – более 28,9%). Результаты анализа, выполненного с помощью прогностической модели, свидетельствовали о статистически значимом увеличении соотношения между преимуществами и отрицательными эффектами снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по мере увеличения риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Такое соотношение для 1, 2, 3 и 4-го квартилей составляло 0,50±0,15; 0,78±0,26; 2,13±0,73 и 4,80±1,86 соответственно ($p<0,001$ для тенденции), т. е. преобладание преимуществ по сравнению с отрицательными эффектами начиналось не при рассчитанном риске более 10% (как рекомендуют американские эксперты), а начиная с риска 18,2% [23].

Следует также отметить результаты недавно опубликованного анализа данных об участниках исследования SPRINT с использованием моделирования эффектов


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1177

ИРТ в течение оставшейся жизни в разных возрастных группах, который позволяет сомневаться в целом в обоснованности учета риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, для решения вопроса о сроках начала ИРТ [24]. Достижение более низкого целевого уровня АД увеличивало предполагаемую продолжительность жизни от 6 мес до 3 лет у лиц среднего и пожилого возраста. Результаты ретроспективного актуарного анализа подтвердили мнение о преимуществах ИРТ по выживаемости, особенно у лиц среднего возраста, т. е. в возрастной группе, для которой риск развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, нередко будет менее 10% за счет более молодого возраста.

## Каковы научные основания для рекомендаций европейских экспертов по целевому уровню АД у пациентов 80 лет и старше?

Имеется существенное расхождение между рекомендациями европейских и американских экспертов по тактике лечения АГ у лиц пожилого и старческого возраста, что само по себе указывает на недостаточность доказательной информации по такому вопросу. По мнению американских экспертов, несмотря на сложность лечения лиц пожилого возраста с АГ, до сих пор нет достаточных научных данных для того, чтобы у лиц пожилого возраста, включая пациентов старше 80 лет, которые живут вне дома престарелых, рекомендовать целевые уровни АД, отличные от таковых для лиц моложе 65 лет [5]. В то же время в европейских рекомендациях для пациентов 80 лет и старше пороговым уровнем АД для начала АГТ считается уровень 160/90 мм рт. ст., но допускается достижение целевого уровня САД от 130 до 139 мм рт. ст. при его переносимости [6]. Следует отметить, что у лиц 65 лет и старше желаемый уровень АД, по мнению европейских экспертов, должен быть хотя бы на 10 мм рт. ст. выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Такое мнение явно не соответствует результатам РКИ HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [25] и анализа данных об участниках исследования SPRINT 75 лет и старше [26].

Напомним, что исследование HYVET [25] было единственным крупным РКИ по оценке эффективности АГТ по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте 80 лет и старше. Результаты этого исследования свидетельствовали, что у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше эффективно применение АГТ с использованием индапамида, как в сочетании с периндоприлом, так и в его отсутствие. Несмотря на то что для включения в исследование исходный уровень САД должен был быть не менее 160 мм рт. ст., данное РКИ не было посвящено оценке эффективности определенных целевых и пороговых уровней АД, так что вряд ли к нему можно апеллировать при выборе порогового уровня начала терапии, который соответствует 160 мм рт. ст. Тем более что в группе активной терапии уровень САД снижался на 29,5±15,4 мм рт. ст., а через 2 года различия между группами по уровню САД достигали 15 мм рт. ст.

Подтверждение обоснованности более низких целевых уровней АД у широкого круга лиц пожилого и старческого возраста было получено в ходе анализа данных 2636 участников исследования SPRINT в возрасте 75 лет и старше (средний возраст 79,9 года; 37,9% женщины) [26]. В ходе 3-летнего наблюдения в группе ИРТ отмечалось статистически значимое снижение на 34% риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития ИМ, инсульта, острой декомпенсации сердечной недостаточности и смертности от осложнений ССЗ, а также общей смертности на 33%. Частота развития тяжелых нежелательных явлений не различалась между группами (в группе ИРТ и группе СРТ они отмечались у 48,4 и 48,3% пациентов соответственно; отношение риска 0,99 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,89 до 1,11). В группе ИРТ и группе СРТ частота развития АГ достигала 2,4 и 1,4% соответственно (отношение риска 1,71 при 95% ДИ от 0,97 до 3,09), обмороков – 3,0 и 2,4% соответственно (отношение риска 1,23 при 95% ДИ от 0,76 до 2,00), электролитных нарушений у 4,0 и 2,7% пациентов (отношение риска 1,51 при 95% ДИ от 0,99 до 2,33), острого повреждения почек – 5,5 и 4,0% (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 0,98 до 2,04) и травматических падений – 4,9 и 5,5% (отношение риска 0,91 при 95% ДИ от 0,65 до 1,29). Таким образом, у пациентов в возрасте 75 лет и старше снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт. ст. приводило к статистически значимому снижению риска развития смертельных и несмертельных осложнений ССЗ, а также общей смертности. Таким образом, предлагаемый пороговый уровень САД для лечения АГ у пациентов пожилого возраста 160 мм рт. ст. представляется необоснованно консервативным.

Следует отметить, что американские эксперты, подчеркивая отсутствие данных, полученных в РКИ, которые бы свидетельствовали об отрицательных эффектах или менее выраженных преимуществах снижения АД у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, напоминают о необходимости особенно тщательного подбора АГТ и наблюдения у пожилых лиц с сопутствующими заболеваниями, а также об отсутствии доказательной информации об эффектах более низких целевых уровней АД у пожилых лиц, проживающих в домах престарелых или имеющих деменцию [5]. Результаты исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension), свиде-

тельствующие о статистически значимом положительном влиянии ИРТ на риск развития умеренных когнитивных расстройств, также могут указывать на необоснованность отказа от более низких целевых уровней АД у лиц пожилого и старческого возраста [27].

Обсуждая вопрос о безопасности более выраженного снижения АД у лиц пожилого и старческого возраста, нельзя не упомянуть недавно опубликованные результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT, который был выполнен для оценки связи между ортостатической артериальной гипотонией и частотой развития осложнений ССЗ или нежелательных явлений [28]. Результаты такого анализа свидетельствовали, что в целом в обеих группах отсутствовала статистически значимая связь между ортостатической артериальной гипотонией и риском развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель (стандартизованное отношение риска 1,06 при 95% ДИ от 0,78 до 1,44), а также риском развития любого исхода, включенного в дополнительный показатель.

## Каковы научные основания рекомендаций по целевому уровню АД у пациентов с хронической болезнью почек?

До опубликования результатов исследования SPRINT в большинстве клинических рекомендаций указывалось, что благоприятный эффект АГТ у больных с ХБП будет достигаться при целевом уровне АД менее 140/90 мм рт. ст. [29], но с учетом более низкого целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. при более выраженной протеинурии (выделение 300 мг альбумина в сутки) и при переносимости такого АД [30]. Больные с ХБП, соответствующей III или IV стадии (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ от 20 до 60 мл/мин на 1,73 м$^2$), составляли 28% участников исследования SPRINT, и в такой подгруппе ИРТ приводил к преимуществам по снижению основного комбинированного показателя, которое было сходным с таковым у всех участников исследования SPRINT. Ввиду того что большинство больных с ХБП умирают от осложнений ССЗ, результаты этого РКИ подтверждают обоснованность целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. для всех больных с ХБП. Результаты обсервационных исследований, включавших когорты больных с ХБП, позволяли предполагать более высокий риск смерти при более низком уровне САД и слабую связь между уровнем САД и риском развития неблагоприятных исходов у больных пожилого возраста [31, 32], и стали основанием для опасений по поводу увеличения риска развития осложнений при ИРТ и достижении более низких целевых уровней АД. Напротив, результаты анализа в подгруппах больных пожилого возраста с определенными характеристиками, которые были включены в исследование SPRINT, свидетельствовали, что у ослабленных больных такого возраста сохранялись преимущества более низкого целевого уровня АД, что, по мнению американских экспертов, подтверждает обоснованность принятия более низкого целевого уровня у всех больных, включая больных с ХБП [26]. В таких случаях может быть приемлемо постепенное снижение АД при тщательном наблюдении за функцией почек больного.

Об обоснованности более низких целевых уровней АД при ХБП свидетельствуют также результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT с ХБП, развившейся в ходе наблюдения (n=162), у которых оценивали концентрацию 9 биомаркеров в моче [33]. Через 1 год наблюдения у пациентов с развившейся ХБП в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ отмечалось статистически значимое снижение соотношения концентрации альбумина и креатинина в моче, концентрации интерлейкина-18, анти-хитиназа-3-подобного белка 1-го типа (YKL-40) и уромодулина по сравнению с таковой у пациентов с ХБП и соответствующими характеристиками в группе СРТ. Кроме того, в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ отмечалось снижение соотношения концентрации альбумина и креатинина в моче, концентрации бета-2-микроглобулина, альфа-1-микроглобулина, анти-хитиназа-3-подобного белка 1-го типа (YKL-40) и уромодулина. Таким образом, у пациентов с ХБП, развившейся в ходе выполнения исследования SPRINT, более выраженное снижение САД сопровождалось более выраженным снижением уровня биомаркеров повреждения почек, а не повышением его; все это может свидетельствовать о том, что снижение рСКФ отражает лишь доброкачественное изменение кровотока в почках, а не истинное их повреждение.

## Каковы научные основания для рекомендаций европейских экспертов по целевому уровню АД у пациентов с сахарным диабетом?

В европейских, как и в американских, рекомендациях у пациентов с СД считается обоснованным снижение САД до менее 130 мм рт. ст. Европейские эксперты такой рекомендации присвоили класс I, а уровень доказательности A. Американские эксперты такому целевому уровню САД также присвоили класс рекомендаций I, но уровень доказательности B–R (т. е. уровень B, основанный на данных РКИ, но лишь систематического обзора таких РКИ, а не крупного РКИ).

В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения исследования ACCORD не удалось подтвердить гипотезу о том, что применение ИРТ приведет к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ. Однако частота развития инсульта, которая была компо-


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1177

нентом основного показателя, статистически значимо снижалась в группе ИРТ. Кроме того, в подгруппе пациентов, у которых применялась стандартная гипогликемическая терапия, было отмечено статистически значимое положительное влияние ИРТ, а результаты мета-анализа только 2 РКИ (ACCORD и SPRINT) по оценке эффективности снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ [9]. В пользу обоснованности решения о более низком целевом уровне АД могут свидетельствовать, хотя и косвенно, результаты двух вторичных анализов данных об участниках исследования SPRINT. Результаты первого из них свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития неблагоприятных исходов, учитывавшихся в основном комбинированном показателе, у участников исследования SPRINT с преддиабетом при включении (концентрация глюкозы в крови более 5,6 ммоль/л; n=3898) [34]. В ходе выполнения второго анализа оценивали влияние снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. у участников исследования ACCORD-BP; при этом рассчитанный 10-летний риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, соответствовал таковому у участников исследования SPRINT [35]. Результаты свидетельствовали о статистически значимом снижении основного показателя в группе более низкого целевого уровня АД у пациентов с СД 2-го типа, у которых были дополнительные факторы риска развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Таким образом, имеется много данных, подтверждающих обоснованность более низких целевых уровней АД у пациентов с СД, но вряд ли можно согласиться с мнением европейских экспертов по поводу достаточности строгих научных оснований для того, чтобы соответствующая рекомендация имела уровень доказательности А.

## Следует ли рекомендовать снижение САД до уровня менее 130 мм рт. ст. у продолжающих курить пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений?

У курящего пациента с АГ при прочих равных условиях при формальной оценке риска будет больше оснований для выбора более низкого целевого уровня АД по сравнению с некурящим. На самом деле нет точного ответа на вопрос, насколько такое мнение обосновано. Недавно выполнен анализ данных об участниках исследования SPRINT, которые курили (n=466) [36]. Учитывая ограниченность стандартных методов анализа в подгруппах для выявления гетерогенных эффектов, анализ выполняли с использованием усовершенствованного статистического метода машинного обучения, применение которого позволяет выявлять гетерогенные эффекты лечения в условиях большого числа ковариат. Результаты такого анализа свидетельствовали, что у продолжающих курить пациентов с исходным уровнем САД более 144 мм рт. ст. и в группе ИРТ риск развития осложнений ССЗ, включенных в основной показатель, более чем в 10 раз выше, чем у таких же пациентов в группе СРТ (отношение риска 10,6 при 95% ДИ от 1,3 до 86,1; p=0,03). Для оценки возможных компромиссов при решении вопроса об ИРТ при снижении АД у курящих больных с АГ необходимы дальнейшие исследования.

## Подходы к выбору антигипертензивного препарата с учетом индивидуальных характеристик пациента

В условиях недостатка строгих научных оснований для рекомендаций по тактике лечения пациентов с АГ, включая недостаточную информацию о тактике лечения пациентов с определенными характеристиками, представляется особенно важной минимизация неопределенности в выборе АГП. В соответствии с современными клиническими рекомендациями в качестве препаратов первого ряда считается показанным использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция и тиазидные диуретики [5, 6]. Тем не менее клинические рекомендации содержат лишь ограниченную информацию о конкретных АГП. По мнению экспертов [5], выбор препарата для начальной терапии должен основываться на результатах исследований по оценке его эффективности в сочетании с учетом дополнительных показаний к применению препарата, относящегося к определенному классу, а также с учетом индивидуальных предпочтений больного и особенностей образа жизни. В таких случаях полезно обратиться к доказательной истории АГП и, в первую очередь, ответить на вопрос, какие из них в наибольшей степени изучались у пациентов с АГ в крупных РКИ с оценкой клинических исходов.

Нетрудно ответить на вопрос, какие антагонисты кальция и тиазидные диуретики следует считать препаратами первого ряда. Очевидно, что в первом случае речь идет практически только об амлодипине, так как преимущество тактики, основанной на его использовании, было подтверждено в двух крупных РКИ: ASCOT–BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) [37] и ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [38]. Выбор тиазидных диуретиков также не представляет труда. Только в двух РКИ было доказано улучшение прогноза за счет терапии, основанной на тиазидных диуретиках: в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)

для хлорталидона [39] и в исследовании HYVET [25] для индапамида.

Выбор определенного БРА лишь на первый взгляд представляет большую сложность по сравнению с выбором антагониста кальция или тиазидного диуретика, так как на фармацевтическом рынке доступно большое число БРА, которые, однако, в разной степени изучены при АГ. Наиболее изученными в РКИ остаются лозартан, валсартан и кандесартан. Лозартан представляет собой наименее мощный из всех сартанов, поэтому не в полной мере отвечает требованиям к современным АГП, которые, в первую очередь, должны приводить к эффективному снижению АД. Валсартан изучался в крупном РКИ VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [40], в котором не удалось подтвердить гипотезу о преимуществе применения валсартана по сравнению с амлодипином по влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Из современных мощных сартанов наиболее изученным и «успешным» можно считать кандесартан. Эффективность его применения при лечении пациентов с повышенным АД изучалась в двух крупных РКИ.

В РКИ SCOPE [41] впервые оценивали эффективность применения АГТ у пациентов пожилого возраста со слабо выраженной и умеренной АГ. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение АГТ, основанной на применении кандесартана, у таких пациентов приведет к снижению частоты развития осложнений ССЗ, а также повлияет на изменение когнитивных функций и частоту развития деменции. В группе кандесартана и группе плацебо САД снизилось на 21,7 и 18,5 мм рт. ст. соответственно, а ДАД – на 10,8 и 9,2 мм рт. ст. соответственно. Прием кандесартана по сравнению с плацебо сопровождался снижением частоты развития несмертельного инсульта на 27,8% (p=0,04), а также тенденцией к снижению частоты развития любых инсультов на 23,6% (p=0,056). Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития ИМ и смерти от ССЗ. Таким образом, в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (в сочетании с другими АГП) несколько более выраженное снижение АД сопровождалось небольшим и статистически незначимым снижением основного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ, но статистически значимым снижением частоты развития несмертельного инсульта, а также отчетливой тенденцией к снижению на 20% риска развития СД.

Результаты ретроспективного обсервационного исследования, выполненного в Швеции, позволяют предположить, что применение кандесартана в качестве АГТ более эффективно, чем использование лозартана, по влиянию на риск развития неблагоприятных клинических исходов [42]. У 14100 участников была диагностирована АГ: из них лозартан и кандесартан был назначен 6771 и 7329 пациентам соответственно. Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между применением лозартана и кандесартана по степени снижения АД в период наблюдения. Однако в группе кандесартана по сравнению с группой лозартана отмечалось статистически значимое снижение на 14% риска развития осложнений ССЗ в целом (p=0,0062), на 36% риска развития сердечной недостаточности (p=0,0004), а также аритмий на 20% (p=0,033) и заболеваний периферических артерий на 39% (p=0,0140). По мнению авторов исследования, полученные результаты позволяют предположить, что различие по частоте развития неблагоприятных исходов между группой кандесартана и лозартана, учитывая отсутствие различий по степени снижения АД, обусловлено различиями в фармакологических свойствах препаратов.

Эффекты приема кандесартана у пациентов с предгипертонией изучали в РКИ TROPHY (TRial Of Preventing HYpertension) [43]. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что у лиц с предгипертонией прием кандесартана по 16 мг/сут в течение 2 лет приведет к уменьшению частоты развития АГ. Частота развития АГ в течение первых 2 лет наблюдения была выше предполагаемой и статистически значимо снижалась в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо: частота развития АГ в группе кандесартана и плацебо через 2 года составляла 13,6 и 40,4% соответственно (p<0,001). Результаты РКИ TROPHY в настоящее время стали еще более актуальными, так как исходный уровень АД участников исследования соответствовал уровню, при котором, по мнению американских экспертов, следует диагностировать АГ, а также уровню, при котором европейские и американские эксперты допускают назначение АГТ у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ.

В нашей стране одним из часто применяемых препаратов кандесартана стал гипосарт (АО «ПОЛЬФАРМА», Россия), который характеризуется оптимальным соотношением эффективности, безопасности и цены. В ходе выполнения исследований подтверждена биоэквивалентность гипосарта оригинальному кандесартану.

Следует также отметить изменение подходов к выбору АГП при быстром выраженном повышении АД. В 2019 г. группа экспертов по лечению АГ Европейского общества кардиологов предложила отказаться от термина «неосложненный гипертонический криз – ГК», сохраняя понятие ГК только для случаев развития осложненного ГК, при котором требуются госпитализация и, как правило, немедленное начало внутривенной АГТ [44]. Такое решение было принято с учетом следующих фактов:

1) отсутствие доказательных данных о том, что у пациентов с неосложненным ГК (т. е. в отсутствие острого повреждения органов-мишеней) эффективность


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1177

начальной тактики более быстрого снижения АД имеет преимущество по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими АГП по влиянию на риск развития осложнений;

2) прогноз у пациентов, у которых диагностирован неосложненный ГК, не отличается от прогноза у пациентов при ранее неэффективно леченной АГ, у которых начато применение стандартной тактики терапии [45].

По мнению экспертов [46], если у пациента имеются клинические проявления, которые предположительно связаны с повышением АД, но не указывают на поражение органов-мишеней (например, головная боль, атипичная боль в грудной клетке или носовое кровотечение), можно считать обоснованным прием антигипертензивного средства с более быстрым началом действия. В качестве таких средств, применяемых перорально, наиболее часто предлагают использовать клонидин (по 0,1–0,3 мг), лабеталол (по 200–400 мг), каптоприл (по 25–50 мг), празозин (по 5–10 мг) [4]. Кроме того, допускается наложение на кожу 2% мази с нитроглицерином (по 25–50 мг). Препараты в таких ситуациях могут назначаться каждые 30 мин до достижения желаемого уровня АД. Результаты систематического анализа, включавшего исследования, опубликованные на английском языке, позволяют предположить сходное снижение АД при использовании указанных средств, применяемых для более быстрого снижения АД [47]. Следует отметить, что по данным такого анализа [47], каптоприл был единственным ингибитором АПФ, который изучался в ходе РКИ у пациентов с неосложненным ГК.

Необходимо учитывать, что из указанных пероральных препаратов для более быстрого снижения АД у пациентов в нашей стране широко доступен только каптоприл. Применение клонидина возможно, но его доступность ограничена в связи с включением в список сильнодействующих веществ, а также в перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях, организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях. Следует отметить, что практически все эксперты рекомендуют избегать использования коротко действующего нифедипина (как перорально, так и сублингвально) для более быстрого снижения АД, так как непредсказуемая ответная реакция на его применение за счет чрезмерного и быстрого снижения АД может приводить к развитию тяжелых осложнений ССЗ [48]. Геронтологи также подчеркивают неприемлемость приема нифедипина у лиц старше 65 лет, так как у таких пациентов его прием с еще большей вероятностью увеличивает риск развития артериальной гипотонии и обусловленной ею ишемии миокарда [49, 50]. Следует напомнить, что нифедипин относительно долго применялся у пациентов с неосложненными ГК или выраженным повышением АД, в том числе в виде капсул для сублингвального применения [51]. Однако впоследствии это было признано ошибочным, так как нифедипин плохо абсорбируется через слизистую оболочку полости рта [52].

В то же время преимущество сублингвального применения каптоприла у пациентов, которые обратились в отделение неотложной помощи по поводу неосложненного ГК (n=212), было подтверждено в ходе выполнения открытого РКИ [53]. Результаты исследования свидетельствовали, что в течение первых 10 мин сублингвальное применение каптоприла по 25 мг по сравнению с приемом внутрь такой же дозы приводило к статистически более выраженному снижению систолического, диастолического и среднего АД. Так, в группе сублингвального применения каптоприла в течение 10 мин САД снижалось на 16,4±4,9 мм рт. ст., в то время как в группе приема каптоприла внутрь – на 12,3±4,2 мм рт. ст. ($p<0,001$). Различия между группами по степени снижения АД и САД сохранялись через 30 мин, но в отсутствие статистически значимых различий через 60 мин после начала терапии [53].

К сожалению, нецелесообразность использования коротко действующего нифедипина осознается не всеми практикующими врачами. Результаты обсервационного исследования GEAR, которое было выполнено в Италии, период для оценки качества лечения пациентов с ГК, свидетельствовали о том, что 22% врачей продолжают назначать сублингвально коротко действующий нифедипин для снижения АД при ГК [54].

Эффективность применения каптоприла по сравнению с другими гипотензивными средствами (нифедипином, никардипином, нитроглицерином и урапидилом) изучалась в 4 РКИ [53, 55–57]. Эффекты каптоприла также оценивали в одном ретроспективном когортном исследовании [58], двух проспективных когортных исследованиях [59, 60] и одном нерандомизированном контролируемом исследовании [61]. Каптоприл применяли по 6,25–25 мг в виде таблеток, которые назначали перорально или сублингвально. По данным систематического обзора [47], исходное САД было в диапазоне от 244 до 198 мм рт. ст., а после применения каптоприла в течение 0,17–12 ч снижалось до уровня в диапазоне от 177 до 144 мм рт. ст.; причем более выраженное снижение отмечалось при использовании каптоприла по 25 мг. Каптоприл в целом переносился хорошо и по этому показателю превосходил нифедипин.

Таким образом, из доступных в России гипотензивных препаратов, рекомендуемых в мире для более быстрого снижения АД в определенных клинических ситуациях, каптоприл (капотен, производитель АО «АКРИХИН», Россия) остается единственным хорошо изученным

в разных странах в ходе выполнения исследования, включавшего широкий круг пациентов с неосложненным ГК. Широко применяемый в нашей стране моксонидин (препарат, для которого в отличие от каптоприла отсутствуют данные о влиянии на прогноз у пациентов с АГ) для быстрого снижения АД в мире с такой целью не применяют и не рекомендуют. Несмотря на сходную эффективность применения каптоприла и моксонидина по данным одного РКИ, выполненного в России [62], на наш взгляд, нет достаточных научных оснований для его широкого использования в такой ситуации вместо каптоприла, рекомендуемого большинством экспертов [46].

Нельзя не отметить, что применение ингибиторов АПФ и БРА в условиях пандемии остается стандартным подходом к лечению пациентов с АГ. Результаты крупного обсервационного исследования [63], выполненного в условиях пандемии COVID-19, в которое были включены 4357 пациентов с АГ (у 59,1% был положительный результат теста на SARS-CoV-2), которые до начала исследования принимали АГП, относящиеся к разным классам, свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением БРА, ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция или тиазидных диуретиков и вероятностью положительного результата теста на SARS-CoV-2 или более тяжелого течения заболевания в подгруппе пациентов с положительным тестом.

## Заключение

После опубликования результатов исследования SPRINT были выполнены несколько вторичных анализов данных об участниках этого исследования. Эти данные, с одной стороны, указывают на многие нерешенные вопросы тактики лечения пациентов с артериальной гипертонией, в частности, выбора оптимального уровня артериального давления в подгруппе пациентов с определенными характеристиками, а с другой стороны, подчеркивают важность достижения более низких целевых уровней артериального давления у широкого круга пациентов, имеющих разные сопутствующие заболевания и разный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Знакомство с результатами таких анализов позволяет считать, что далеко не все рекомендации специалистов по лечению артериальной гипертонии основаны на строго научных данных, но нередко на менее убедительных источниках доказательной информации или просто на мнении экспертов.

В таких условиях представляется обоснованным отдавать предпочтение антигипертензивным препаратам, эффективность и безопасность которых были подтверждены в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Очевидно, что среди блокаторов рецепторов ангиотензина II кандесартан остается одним из наиболее изученных препаратов. Доступность кандесартана для лечения широкого круга пациентов с артериальной гипертонией увеличивается с появлением менее дорогостоящих препаратов по сравнению с оригинальным кандесартаном, к которым, несомненно, относится хорошо известный в нашей стране антигипертензивный препарат гипосарт. Следует также отметить, что из доступных в России гипотензивных препаратов, рекомендуемых в мире для более быстрого снижения артериального давления в определенных клинических ситуациях, каптоприл (капотен, АО «АКРИХИН», Россия) остается единственным хорошо изученным в ходе исследований, включавших широкий круг пациентов с неосложненным гипертоническим кризом, в разных странах.

*Конфликт интересов авторами не заявлен.*

**Статья поступила 12.04.20**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ. 1999;318(7182):527–30. DOI: 10.1136/bmj.318.7182.527
2. Boudoulas KD, Leier CV, Geleris P, Boudoulas H. The Shortcomings of Clinical Practice Guidelines. Cardiology. 2015;130(3):187–200. DOI: 10.1159/000371572
3. The SPRINT Research Group, Wright JTJr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
4. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Clinical Trials. 2014;11(5):532–46. DOI: 10.1177/1740774514537404
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
7. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2010;362(17):1575–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
8. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. Lancet. 2013;382(9891):507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1

9. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT Starts the Marathon. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2175–8. DOI: 10.1056/NEJMe1513301
10. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10017):435–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3
11. Verdecchia P, Angeli F, Gentile G, Reboldi G. More Versus Less Intensive Blood Pressure–Lowering Strategy: Cumulative Evidence and Trial Sequential Analysis. Hypertension. 2016;68(3):642–53. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07608
12. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G et al. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. The American Journal of Medicine. 2017;130(6):707-719.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.004
13. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Cardiology. 2017;2(7):775–81. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421
14. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
15. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. Hypertension. 2016;67(5):808–12. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257
16. Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Journal of the American Heart Association. 2017;6(2):e004536. DOI: 10.1161/JAHA.116.004536
17. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Hypertension. 2018;71(5):848–57. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479
18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of Hypertension. 2017;35(11):2150–60. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2014;384(9943):591–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5
20. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2015;162(3):184–91. DOI: 10.7326/M14-0773
21. Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Global Risk Assessment to Guide Blood Pressure Management in Cardiovascular Disease Prevention. Hypertension. 2017;69(3):e2–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08249
22. Muntner P, Whelton PK. Using Predicted Cardiovascular Disease Risk in Conjunction With Blood Pressure to Guide Antihypertensive Medication Treatment. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(19):2446–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.066
23. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(15):1601–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.074
24. Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, Solomon SD. Assessment of Long-term Benefit of Intensive Blood Pressure Control on Residual Life Span: Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). JAMA Cardiology. 2020;5(5):576. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.6192
25. 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. New England Journal of Medicine. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
26. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
27. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(6):553–61. DOI: 10.1001/jama.2018.21442
28. Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT, Evans GW, Miller ER, Plante TB et al. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. Hypertension. 2020;75(3):660–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14309
29. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507–20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427
30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 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). European Heart Journal. 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/eht151
31. Kovesdy CP, Alrifai A, Gosmanova EO, Lu JL, Canada RB, Wall BM et al. Age and Outcomes Associated with BP in Patients with Incident CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016;11(5):821–31. DOI: 10.2215/CJN.08660815
32. Weiss JW, Peters D, Yang X, Petrik A, Smith DH, Johnson ES et al. Systolic BP and Mortality in Older Adults with CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015;10(9):1553–9. DOI: 10.2215/CJN.11391114
33. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, Cheung AK, Chonchol M, Drawz P et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case–Control Study. Annals of Internal Medicine. 2018;169(9):610–8. DOI: 10.7326/M18-1037
34. Bress AP, King JB, Kreider KE, Beddhu S, Simmons DL, Cheung AK et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Treatment According to Baseline Prediabetes Status: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. Diabetes Care. 2017;40(10):1401–8. DOI: 10.2337/dc17-0885
35. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. Diabetes Care. 2017;40(12):1733–8. DOI: 10.2337/dc17-1366
36. Scarpa J, Bruzelius E, Doupe P, Le M, Faghmous J, Baum A. Assessment of Risk of Harm Associated With Intensive Blood Pressure Management Among Patients With Hypertension Who Smoke: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. JAMA Network Open. 2019;2(3):e190005. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0005
37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus 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(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
38. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182

39. 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(24):3255–64. DOI: 10.1001/jama.1991.03460240051027
40. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363(9426):2022–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
41. 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. Journal of Hypertension. 2003;21(5):875–86. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89
42. Kjeldsen SE, Stålhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. Journal of Human Hypertension. 2010;24(4):263–73. DOI: 10.1038/jhh.2009.77
43. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. The New England Journal of Medicine. 2006;354(16):1685–97. DOI: 10.1056/NEJMoa060838
44. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. 2019;5(1):37–46. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy032
45. Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. JAMA Internal Medicine. 2016;176(7):981–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1509
46. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. New England Journal of Medicine. 2019;381(19):1843–52. DOI: 10.1056/NEJMcp1901117
47. Campos CL, Herring CT, Ali AN, Jones DN, Wofford JL, Caine AL et al. Pharmacologic Treatment of Hypertensive Urgency in the Outpatient Setting: A Systematic Review. Journal of General Internal Medicine. 2018;33(4):539–50. DOI: 10.1007/s11606-017-4277-6
48. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA. 1996;276(16):1328–31. PMID: 8861992
49. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(11):2227–46. DOI: 10.1111/jgs.13702
50. Alshami A, Romero C, Avila A, Varon J. Management of hypertensive crises in the elderly. Journal of Geriatric Cardiology. 2018;15(7):504–12. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.007
51. Varon J. Treatment of Acute Severe Hypertension: Current and Newer Agents. Drugs. 2008;68(3):283–97. DOI: 10.2165/00003495-200868030-00003
52. Van Harten J, Danhof M, Burggraaf K, Van Brummelen P, Breimer DouweD. Negligible sublingual absorption of nifedipine. Lancet. 1987;330(8572):1363–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91258-X
53. Kaya A, Tatlisu MA, Kaplan Kaya T, Yildirimturk O, Gungor B, Karatas B et al. Sublingual vs. Oral Captopril in Hypertensive Crisis. The Journal of Emergency Medicine. 2016;50(1):108–15. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.07.017
54. Saladini F, Mancusi C, Bertacchini F, Spannella F, Maloberti A, Giavarini A et al. Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: Progetto GEAR (Gestione dell'Emergenza e urgenza in ARea critica). European Journal of Internal Medicine. 2020;71:50–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.004
55. Komsuoglu B, Şengün B, Bayram A, Komsuoglu SŞ. Treatment of Hypertensive Urgencies with Oral Nifedipine, Nicardipine, and Captopril. Angiology. 1991;42(6):447–54. DOI: 10.1177/000331979104200603
56. Woisetschläger C, Bur A, Vlcek M, Derhaschnig U, Laggner AN, Hirschl MM. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. Journal of Human Hypertension. 2006;20(9):707–9. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002063
57. Maleki A, Sadeghi M, Zaman M, Tarrahi MJ, Nabatchi B. Nifedipine, Captopril or Sublingual Nitroglycerin, Which can Reduce Blood Pressure the Most? ARYA atherosclerosis. 2011;7(3):102–5. PMID: 22577455
58. Sruamsiri K, Chenthanakij B, Wittayachamnankul B. Management of patients with severe hypertension in emergency department, Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. Journal of the Medical Association of Thailand. 2014;97(9):917–22. PMID: 25536708
59. Sahasranam KV, Ravindran KN. Sublingual captopril in severe hypertension. The Journal of the Association of Physicians of India. 1988;36(11):643–4. PMID: 3074076
60. del Castillo AC, Rodriguez M, Gonzalez E, Rodriguez F, Estruch J. Dose-Response Effect of Sublingual Captopril in Hypertensive Crises. The Journal of Clinical Pharmacology. 1988;28(7):667–70. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03196.x
61. Salkic S, Brkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, Karabasic A, Mustafic S. Emergency Room Treatment of Hypertensive Crises. Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina). 2015;69(5):302–6. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.302-306
62. Tereschenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis (AVES). Arterial Hypertension. 2011;17(4):316–24. [Russian: Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. РАндомизированное многоцентровое сраВнительное исследование эффЕктивности мокСонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (АВЕС). Артериальная гипертензия. 2011;17(4):316-24]. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-4-316-324
63. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;NEJMoa2008975. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975




ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1177