

Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г

Рабочая группа: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.

Комитет экспертов: Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Виллевалде С. В., Галывич А. С., Глезер М. Г., Драпкина О. М., Котовская Ю. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Ратова Л. Г., Ткачева О. Н., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г. А.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):131–142

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

Конфликт интересов: не заявлен.

Кобалава Ж. Д.* — д.м.н., профессор, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии медицинского факультета, Российский государственный университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID: 0000-0002-5873-1768; Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии, директор Института трансляционной медицины, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zkobalava@mail.ru

Арутюнов Г. П. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Баранова Е. И. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Барбараш О. Л. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Виллевалде С. В. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Галывич А. С. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Глезер М. Г. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Драпкина О. М. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Котовская Ю. В. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Либис Р. А. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Лопатин Ю. М. ORCID: нет, Недошивин А. О. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Остроумова О. Д. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Ратова Л. Г. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Ткачева О. Н. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Чазова И. Е. ORCID: 0000-0002-9822-4357, Чесникова А. И. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Чумакова Г. А. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

ACC/AHA — Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца, ESC/ESH — Европейское кардиологическое общество/Европейское общество по артериальной гипертензии, ББ — бета-адреноблокатор, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АКС — ассоциированные клинические состояния, ГБ — гипертоническая болезнь, ГК — гипертонический криз, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИДАГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевая кислота, МС — метаболический синдром, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СА — старческая астения, САД — диастолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИМ — толщина интима-медиа, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 19.11.2018

Рецензия получена 23.11.2018

Принята к публикации 30.11.2018



Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension

Working group: Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V.

Committee of experts: Arutyunov G. P., Baranova E. I., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Drapkina O. M., Kotovskaya Yu. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Ratova L. G., Tkacheva O. N., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chumakova G. A.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):131–142

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

Conflicts of interest: nothing to declare.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Villevalde S. V. ORCID:

0000-0001-7652-2962, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Lopatin Yu. M. ORCID: no, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Chazova I. E. ORCID: 0000-0002-9822-4357, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

Received: 19.11.2018 **Revision Received:** 23.11.2018 **Accepted:** 30.11.2018

Основанием для создания меморандума явились вопросы и дискуссии во время представления и активного обсуждения рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) по лечению артериальной гипертензии 2018г [1] на Российском национальном конгрессе кардиологов Российского кардиологического общества 2018г.

В рекомендациях 2018г использованы классы и уровни доказанности, в рамках принципов доказательной медицины, заложенные в рекомендациях 2013г (рис. 1) [1, 2]. Следует отметить, что по сравнению с рекомендациями 2013г увеличилось количество рекомендаций класса IA (с 27 до 50). При этом основным источником доказательств явились крупные сетевые мета-анализы. Основные вопросы, к которым адресованы эти мета-анализы, перечислены в таблице 1.

Важной представляется суммация изменений в рекомендациях, в дополнение к изложенным в основном документе (табл. 2).

Наиболее важные для практического врача обсуждаемые позиции приводятся в очередности в соответствии со структурой рекомендаций.

Есть ли различия между рекомендациями ESC/ESH и ACC/AHA и насколько они существенны?

После публикации рекомендаций ESC/ESH их вполне логично стали сравнивать с ранее вышедшими рекомендациями ACC/AHA, чрезмерно драматизируя имеющиеся между ними отличия [1, 14]. Более глубокий и взвешенный анализ указывает на то, что между этими двумя документами имеется единство, а не расхождение, по принципиальным позициям:

— признание оптимальным артериальным давлением (АД) <120/80 мм рт.ст.;

— констатация того, что АД >130 мм рт.ст. является повышенным;

— декларирование в рекомендациях ESC/ESH нормальным уровнем АД 120-129/80-84 мм рт.ст. обусловлено самим определением гипертензии, приведенным в них, как “уровнем АД при котором преимуществу от лечения (немедикаментозного или медикаментозного) однозначно превосходят риски от него по данным клинических исследований” и не предполагает начало медикаментозной терапии при уровне АД 120-129 мм рт.ст.;

— медикаментозная терапия показана при уровне АД >130 мм рт.ст. при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (рекомендации ESC/ESH и ACC/AHA) и при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (рекомендации ACC/AHA);

— рекомендации ESC/ESH и ACC/AHA поддерживают концепцию целесообразности достижения АД <130/80 мм рт.ст. в качестве целевого у большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ);

— рекомендации ESC/ESH и ACC/AHA допускают возможность антигипертензивной монотерапии при уровне АД <150/90 мм рт.ст.

Таким образом, при детальном анализе рекомендаций очевидно их единство по принципиальным позициям.

Как трактовать ключевые изменения в факторах риска (ФР), поражении органов, обусловленном гипертензией (ПООГ) и ассоциированными клиническими состояниями (АКС) и как объяснить расхождение с таблицей по стратификации риска?

В сравнении с предшествующими версиями рекомендаций ESC/ESH по АГ в оценке ФР, ПООГ и АКС произошли изменения, что стало следствием появле-

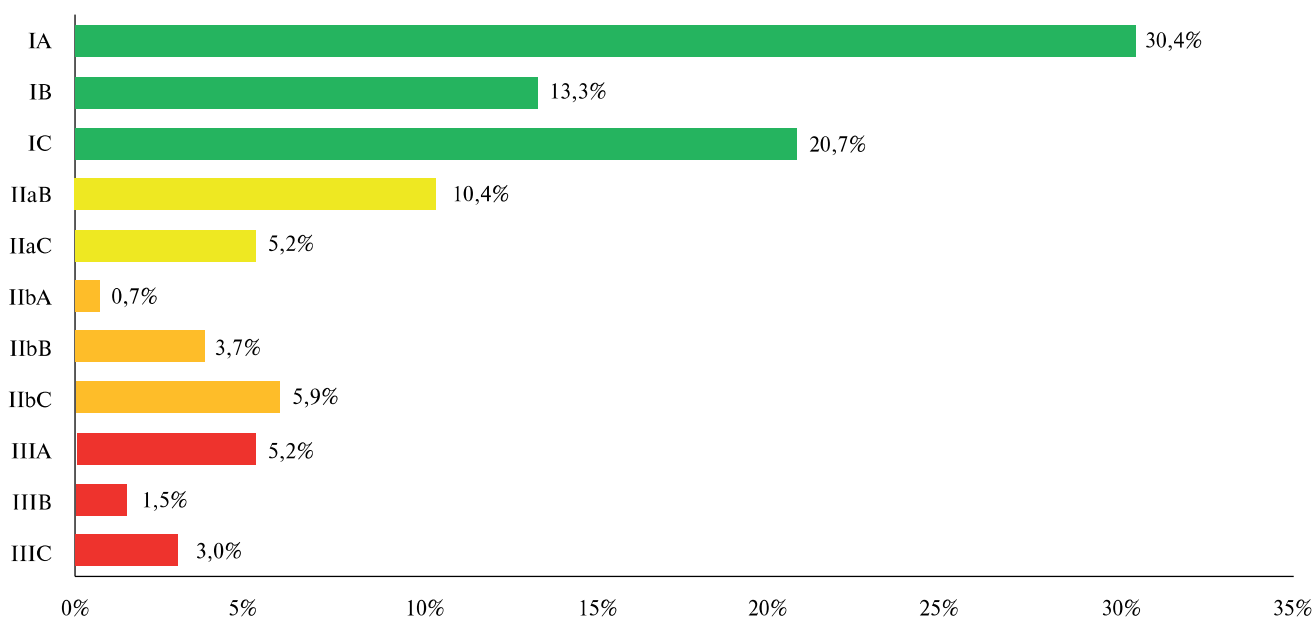


Рис. 1. Распределение позиций в рекомендациях по классам и уровням доказанности.

Таблица 1

Ключевые мета-анализы

Ключевые вопросы	Количество		Основной вывод
	Исследования	Пациенты	
Эффективность различных классов АГТ в отношении СС исходов? Пропорциональность исходов степени снижения САД, ДАД и ПАД?	68	245885	Продемонстрированы преимущества АГТ в отношении предотвращения основных СС исходов. Благоприятный эффект пропорционален снижению САД, ДАД, ПАД, однако, чем сильнее снижается АД, тем меньше степень снижения риска [3, 4]
При какой степени АГ следует начинать АГТ для снижения риска?	68	15266 [5] 245885 [6]	Польза начала АГТ у пациентов с АГ 1 степени и низким/умеренным ССР [5, 6]
Оптимальные уровни САД и ДАД для реализации преимуществ АГТ.	19	44989 [7]	Снижение САД <130 мм рт.ст. уменьшает риск инсульта, коронарных событий и СС смерти, но может сопровождаться нежелательными реакциями и прекращением лечения. На вопрос о том, когда начинать и как сильно снижать АД, не существует универсального ответа, одинаково подходящего всем пациентам с АГ [7, 8]
	123	613815 [8]	
	42	144220 [9]	Более интенсивное снижение САД значительно снижает риск СС заболеваний и общей смертности [9]
	73	306273 [10]	Снижение риска у пациентов с неосложненной АГ на фоне АГТ отмечается только при начале терапии при уровне САД ≥140 мм рт.ст. Начало терапии у пациентов с более низкими значениями САД дает дополнительные преимущества у пациентов с ИБС [10]
Существуют ли доказательства того, что применение любого класса АГТ эффективно снижает все возможные СС исходы?	50	247006	При эквивалентном снижении АД эффекты основных классов АГТ в отношении СС исходов значимо не различаются. Каждый отдельный класс отличается от других при анализе по отдельным исходам [11]
Сопровождается ли АГТ повышением риска НЯ?	70	255970 [12]	Все классы АГТ, снижая риск СС осложнений, повышают риск НЯ и прекращения лечения по сравнению с плацебо. Риск развития НЯ и прекращения лечения сопоставим для всех классов АГТ [12, 13]
	75	390269 [13]	

Сокращения: НЯ — нежелательное явление, ПАД — диастолическое артериальное давление.

ния новых данных об их прогностической значимости и ценности. Изменено название ПООГ на поражение органов-мишеней, обусловленное АГ, что подчеркивает значимость изменений органов-мишеней именно вследствие повышения АД, приводящих к увеличению сердечно-сосудистого риска (ССР), даже являясь бессимптомными.

Изменения в разделе ФР

— добавлена гиперурикемия, однако нет ее пороговых/целевых значений,

— добавлена частота сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин, однако ЧСС в покое >80 уд./мин рассматривается как фактор риска, но не как целевая ЧСС,

— добавлен сахарный диабет (СД), однако не ясна целесообразность включения СД в ФР, так как согласно рекомендациям наличие этого заболевания автоматически относит пациентов к категории высокого или очень высокого риска, при этом не упоминаются другие нарушения углеводного обмена. С учетом имеющихся данных о негативном влиянии повышения АД и предиабета на риск ССО, целесообразно рассматривать наличие любых подтвержденных нарушений углеводного обмена как фактор риска ССО при АГ.

Новые ФР — семейный анамнез раннего возникновения АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни

и психосоциальный и социально-экономические факторы, повышают риск ССО и должны рассматриваться при стратификации риска у пациента с АГ.

Изменения в разделе поражение органов-мишеней, обусловленное с АГ

— дифференцированный подход к расчету индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от массы тела (норма/ожирение) поможет повысить точность диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у лиц с ожирением,

— отнесение любого нарушения функции почек к категории ПООГ связано с необходимостью рассматривать любую стадию хронической болезни почек (ХБП) как ПООГ и акцентом на бессимптомность изменения функции почек у большинства пациентов,

— исключение толщины интима-медиа (ТИМ) из ПООГ означает снижение его клинической прогностической значимости, в том числе, из-за проблем с воспроизводимостью этого показателя,

— перенос ретинопатии из АКС в ПООГ обусловлен тем, что сосуды являются органом-мишенью при АГ, при этом оценка состояния сосудов глазного дна обладает высокой прогностической ценностью, особенно у больных АГ 2-й или 3-й степени, имеет высокую чувствительность к выявлению динамики и легко выполняема, в том числе, многократно.

Новые (обновленные) позиции рекомендаций

Позиция	Изменение
Факторы риска	Добавление гиперурикемии Добавление ЧСС >80 уд./мин Добавление СД Добавление избыточного веса Семейный анамнез раннего возникновения АГ Ранняя менопауза Сидячий образ жизни Психосоциальный и социально-экономические факторы
ПООГ	Дифференцированный подход к расчету индекса массы миокарда ЛЖ в зависимости от массы тела (норма/ожирение) Отнесение любого нарушения функции почек, к категории ПООГ Перенесена выраженная ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек зрительного нерва из АКС Исключение ТИМ из ПООГ
АКС	Исключение протеинурии >300 мг/сут. из категории АКС Добавление ФП в АКС Перенесены из ПООГ Атеросклеротические бляшки при визуализации
Изменения в классификации	Введение термина ГБ и новая классификация с выделением 3 стадий
Гипертонический криз	Убрано понятие “неосложненный криз”
Новые разделы	Подозрение на вторичную АГ и скрининг Гипертонические кризы Снижение АД при остром инсульте АГ у женщин, АГ у беременных АГ в разных этнических группах Влияние высоты над уровнем моря на величину АД АГ и ХОБЛ АГ и ФП или другие аритмии Применение оральных антикоагулянтов при АГ АГ и сексуальная дисфункция АГ и противоопухолевая терапия Периоперационное ведение пациентов с АГ Сахароснижающие препараты и уровень АД Оценка и коррекция ССР Использование системы SCORE для оценки риска у пациентов без ССЗ Важность поражения органов-мишеней в изменении ССР Использование статинов и аспирин для профилактики ССЗ

Изменения в разделе АКС

— исчезновение протеинурии >300 мг/сут. из категории АКС сложно интерпретировать, так как данная категория осталась в таблице по стратификации риска,

— добавление фибрилляции предсердий (ФП) в АКС отражает современные взгляды на механизмы развития ФП, т.к. она есть одно из главных последствий ремоделирования миокарда при АГ,

— добавление визуализации атеросклеротической бляшки обоснованно с точки зрения подтверждения наличия атеросклеротического заболевания сосудов (или заболевания, связанного с атеросклерозом).

Какой пороговый/целевой уровень мочевого кислоты (МК)?

В ряде исследований показано, что гиперурикемия ассоциирована с повышением ССР в общей популяции и у пациентов с АГ, даже при уровнях МК

ниже тех, что приводят к развитию подагры. В связи с этим, измерение МК рекомендуется как часть скринингового обследования пациентов с АГ. В настоящее время целевой уровень МК, при котором достигается минимальный риск ССО, не установлен, однако показано, что при повышении МК >6,8 мг/дл (0,4045 ммоль/л) риск существенно возрастает [15, 16]. Пока нет однозначного мнения о необходимости коррекции бессимптомной гиперурикемии. Гиперурикемия — несомненный фактор ССР, однако доказательства того, что её коррекция приведет к снижению риска, нет.

Какова значимость добавления новых ФР и как оценивать эти факторы?

Новые ФР — семейный анамнез раннего возникновения АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни и психосоциальный и социально-экономические факторы, повышают риск ССО и должны рассматриваться при стратификации риска у пациента с АГ.

Преждевременная менопауза (до 40 лет) является однозначно неблагоприятным фактором риска. Ранняя менопауза (до 45 лет) также оказывает неблагоприятное влияние на повышение ССР [17-19].

Наличие ФР в виде семейного анамнеза раннего возникновения АГ необходимо учесть, если у одного или обоих родителей АГ возникла в возрасте до 45 лет.

В чем целесообразность включения СД в ФР, если наличие этого заболевания автоматически относит пациентов к категории высокого или очень высокого риска?

Целесообразность включения СД в ФР сомнительна, поскольку его наличие не только автоматически относит пациентов в категории высокого или очень высокого риска ССО, но и предполагает практически у всех пациентов с СД 2 типа использование антигипертензивных препаратов (прежде всего, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС)) для ангио- и нефропротекции. Таким образом, в рекомендациях имеются некоторые несоответствия в трактовке понятий, составляющих ССР, с собственным подходом к стратификации риска.

Кому показана детальная оценка поражения органов-мишеней? Какие методы более предпочтительны?

Акцент на важность выявления поражения органов-мишеней для корректной оценки ССР — одна из ключевых особенностей данных рекомендаций. Бессимптомное ПООГ может существенно увеличивать риск у пациентов с АГ. Наибольшая польза от детальной оценки ПООГ может наблюдаться у пациентов среднего возраста, у молодых пациентов с АГ I степени, пациентов с высоким нормальным АД. Кроме того, активный поиск ПООГ следует проводить у пациентов с АГ I стадии. Можно подчеркнуть важность оценки функции почек, альбуминурии и количественной оценки ГЛЖ.

Оценка ГЛЖ: как объяснить выбор единой для всех пациентов с ожирением степени 2,7, независимо от роста?

Рекомендация по оценке индекса массы миокарда ЛЖ у людей с ожирением предполагает возведение ростового показателя в степень 2,7. Это несколько противоречит рекомендациям 2013г, в которых указывалось, что экспонента 2,7 может привести к существенной гипердиагностике ГЛЖ у невысоких пациентов, и недооценке ее у высоких. В таких случаях для подтверждения гипертрофии миокарда можно ориентироваться на определение толщины стенок ЛЖ дополнительно к показателю индекса массы миокарда ЛЖ.

Стратификация больных по риску ССО и некорректно название SCORE, так как шкала SCORE применима только для неосложненной АГ

Оценка риска по шкале SCORE является одним из вариантов алгоритма оценки глобального ССР у пациентов с неосложненной АГ, т.е. не имеющих установленных ССЗ. У пациентов с осложненной АГ риск оценивается на основании характера поражения органов-мишеней, наличия СД и установленных ССЗ. При адаптации рекомендаций целесообразно изменить название таблицы оценки риска для того, чтобы избежать недопонимания.

Как изменилась позиция в отношении variability АД? Есть ли место межвизитной variability АД?

Суточная variability АД при суточном мониторинге АД (СМАД) имеет некоторое влияние на прогноз, однако ее точное прогностическое значение еще не установлено. Этот параметр пока может использоваться только в научных исследованиях. Variability АД при домашнем мониторинге АД (ДМАД) имеет независимое прогностическое значение и позволяет получить важную дополнительную информацию у части пациентов. Стоит стремиться к наименьшей variability АД при ДМАД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ).

Межвизитная variability АД может отражать индивидуальный ответ на лечение, приверженность терапии и ее эффективность. Она позволяет оценить качество контроля АД в целевом диапазоне на фоне АГТ. Межвизитная variability АД ассоциирована с увеличением ССР, особенно, риска развития инсульта и коронарных осложнений, и риска смерти. Поэтому следует стремиться к возможно меньшей межвизитной variability АД при длительной АГТ.

В чем отличия между стадиями гипертонической болезни (ГБ), существующими в РФ и введенными в 2018г в европейских рекомендациях?

Выделение 3 стадий АГ (ГБ) основано на наличии ПООГ, АКС, СД и ХБП. Стадия АГ не зависит от уровня АД.

Согласно трехстадийной классификации ГБ (Диагностика и лечение артериальной гипертонии, Клинические рекомендации 2013г).

ГБ I стадии предполагает отсутствие ПООГ, ГБ II стадии — присутствие изменений со стороны одного или нескольких органов-мишеней. Диагноз ГБ III стадии устанавливается при наличии ССЗ, цереброваскулярной болезни, ХБП.

Согласно рекомендациям ESC/ESH, также выделено 3 стадии АГ (ГБ).

Стадия 1 (неосложненная) — могут быть другие ФР, но поражение органов-мишеней отсутствует.

Стадия 2 (бессимптомная) подразумевает наличие бессимптомного поражения ПООГ; ХБП; СД 2 без поражения органов-мишеней и предполагает отсутствие симптомных ССЗ.

Стадия 3 (осложненная) определяется наличием симптомных ССЗ, ХБП 4 стадии и выше, СД 2 с поражением органов-мишеней.

Таким образом, стадии АГ согласно рекомендациям ESC/ESH, имеют уточняющий характер по поражениям органов-мишеней и сопутствующей патологии, но идеологически совпадают с существующими в РФ, что делает формулировку диагноза, принятую в России, практически полностью совпадающей в новыми европейскими рекомендациями.

В чем состоит клинический смысл выделения категорий оптимальное и нормальное АД?

Выделение категорий оптимальное и нормальное АД важно для динамического наблюдения, так как при оптимальном АД (<120/80 мм рт.ст.) рекомендуется его обязательный контроль не реже чем 1 раз в пять лет, а при нормальном АД (120–129/80–84 мм рт.ст.) — не реже 1 раза каждые 3 года, так как при нем существует большая вероятность его дальнейшего повышения. Кроме этого, необходимо отметить, что в более ранних версиях рекомендаций ACC/AHA уровень АД 120–139/80–89 мм рт.ст. трактовался как “предгипертензия”.

Почему оптимальное систолическое АД (САД) и нижняя граница целевого АД не совпадают или как объяснить дискордантность между значениями оптимального АД и рекомендацией по снижению САД не ниже 120 мм рт.ст.?

Оптимальный уровень САД (<120 мм рт.ст.) следует рассматривать как эпидемиологически обоснованный для минимального риска развития АГ и ее осложнений у здоровых лиц. Целевой уровень АД не ниже 120 мм рт.ст. следует рассматривать как оптимальный с точки зрения максимального снижения ССР с учетом имеющейся J-образной кривой у больных с АГ, получающих АГТ и нашедший свое подтверждение в мета-анализе результатов исследования ONTARGET и TRANSCEND.

Как трактовать различия между уровнями АД, рекомендованными для начала терапии, и целевыми уровнями/диапазонами АД?

Выбор уровня АД >140/90 мм рт.ст. как критерия для начала АГТ у пациентов всех групп (за исключением лиц с высоким нормальным АД и старше 80 лет, комментарии по тактике их ведения изложены в соответствующих разделах настоящего документа) обусловлен, тем что именно при нем имеются однозначные и неоспоримые доказательства целесообраз-

ности старта гипотензивной фармакотерапии вне зависимости от степени риска и сопутствующих ССЗ. Уровень 130/80 мм рт.ст. как критерий для начала АГТ имеет более слабую доказательную базу, даже с учетом исследований SPRINT и HOPE-3 [20, 21]. Тем не менее, при уже имеющейся АГ, особенно, при высоком и очень высоком риске ССО, целесообразность снижения АД до 130 и 80 мм рт.ст. может быть признана доказанной в достаточной степени. Эти данные основаны на результатах исследований TROPHY [22], PHARAO [23] и PREVER-Prevention [24], в которых продемонстрированы преимущества АГТ у пациентов с высоким нормальным АД в отношении риска развития АГ. Важно понимать, что критерий диагностики заболевания и цель лечения в данном случае не тождественны.

Что послужило обоснованием для введения более низкого уровня целевого САД и диастолического АД (ДАД)?

Рекомендации ESC/ESH предполагают определенную последовательность при достижении целевого АД, когда в качестве первого целевого уровня используется АД <140/90 мм рт.ст. (был указан в Рекомендациях ESC/ESH 2013г) и далее при условии, что лечение хорошо переносится (отсутствие головокружений; предсинкопальных и синкопальных состояний; ухудшения зрения, слуха и памяти; немотивированной слабости; сердцебиения; одышки; отрицательной динамики со стороны лабораторных показателей — скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калия, натрия) при достижении АД <130/80 мм рт.ст. (этот уровень АД принят в качестве единственного целевого уровня АД для всех групп пациентов в рекомендациях ACC/AHA). Такой подход обеспечивает врачу большую вариативность действий с учетом особенностей пациента, при этом гарантирует снижение риска ССО.

Новый, более низкий уровень целевого АД <130/80 мм рт.ст., стал результатом *post hoc* анализа результатов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (ONTARGET, TRANSCEND [25] и VALUE [26, 27]), регистров, недавно завершившихся РКИ (SPRINT [20]) и мета-анализов [4, 8]. Безусловно, исследование SPRINT предоставило наиболее убедительные доказательства преимуществ такого подхода. Наибольшее количество дискуссий вызвало применявшееся в исследовании измерение клинического АД в отсутствии медицинского персонала. Однако недавний дополнительный анализ показал, отсутствие различий по первичной конечной точке между группами со стандартным клиническим измерением АД в присутствии персонала и измерением АД пациентом самостоятельно или в отсутствие медицинского персонала [28].

Что послужило обоснованием для введения нижней границы снижения САД и ДАД?

Основной причиной введения нижней границы снижения САД и ДАД стал *post hoc* анализ исследований TRANSCEND и ONTARGET, показавший, что достижение САД <120 мм рт.ст. и ДАД <70 мм рт.ст. ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) исходов. Однако, следует отметить, что популяция данных исследований была преимущественно представлена пациентами высокого ССР, что отличает ее от классической популяции пациентов с АГ. При этом исследования эффектов интенсивного снижения АД, ранее проведенные в группах высокого риска, позволили выделить группы повышенного риска неблагоприятных исходов при чрезмерном снижении АД: это пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) без реваскуляризации и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (INVEST) и пациенты с ИБС и со значительной ГЛЖ [29].

Какой тактики должен придерживаться врач при САД ниже 120 и ДАД ниже 70 мм рт.ст. у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии?

В общей популяции пациентов с АГ нет необходимости в коррекции лечения при снижении САД <120 мм рт.ст. и/или ДАД <70 мм рт.ст. при его хорошей переносимости и отсутствии отрицательной динамики со стороны лабораторных показателей (СКФ, калий) даже при переходе пациента в возрастную группу, для которой рекомендованы более высокие значения целевого АД. Рекомендуется мониторинг клинико-лабораторных показателей не реже 1 раза в 3–6 мес. Тем не менее, у ряда пациентов могут быть предприняты попытки уменьшения числа или доз препаратов при условии полной уверенности стабильности уровней АД в пределах целевых значений.

Если пациент, находясь на монотерапии, даже имевший исходно более высокий показатели АД, имеет АД в пределах новых целевых значений (менее 130 и 80), то ему может быть продолжена монотерапия при тщательном контроле уровня АД.

Какой тактики должен придерживаться врач у пациентов с дискордантными значениями САД и ДАД (изолированная систолическая АГ (ИСАГ) и изолированная диастолическая АГ (ИДАГ))?

Введение понятия “целевой диапазон” вместо понятия “целевой уровень” ставит врача перед клинической дилеммой, что предпочесть — оптимальное САД или ДАД в связи с невозможностью влияния на САД и ДАД независимо друг от друга. Такая проблема может возникнуть почти у половины пациентов [30].

При наличии ИСАГ у лиц пожилого возраста следует придерживаться тактики в соответствии с реко-

мендациями ESC/ESH. При наличии ИСАГ (САД >140–159 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.) у лиц молодого (до 50 лет) возраста и отсутствии любых других факторов риска, ССЗ и поражения органов мишеней можно рекомендовать немедикаментозное лечение на 3–6 мес. При сохранении САД >140 мм рт.ст. необходимо начинать медикаментозную терапию. Европейские рекомендации подчеркивают, что у пациентов с ИСАГ при назначении терапии необходимо ориентироваться на уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения целевого САД.

Результаты ряда исследований [31–34] показали, что повышенное ДАД при САД <140 мм рт.ст. не ассоциируется с повышением риска ССО особенно у лиц старше 50 лет и у женщин. При наличии ИДАГ (САД <140 мм рт.ст. и ДАД >90 мм рт.ст.), отсутствии любых других ФР, ССЗ и поражения органов мишеней можно рекомендовать немедикаментозное лечение на 3–6 мес. При сохранении ДАД >90 мм рт.ст. необходимо начинать медикаментозную терапию. В соответствии с данными мета-анализов [35, 36] использование диуретиков (гидрохлоротиазида), антагонистов кальция (лерканидипин), бета-адреноблокаторов (ББ) и лозартана позволит в наименьшей степени снизить САД на фоне выраженного снижения ДАД.

Можно ли использовать свободные, а не фиксированные комбинации?

Фиксированные комбинации, безусловно, повышают приверженность к лечению. Однако, такие лекарственные формы не входят в формуляры многих учреждений и в списки жизненно важных лекарственных препаратов, что делает сложным их назначение больным в стационаре и льготным категориям пациентов. Кроме того, многим пациентам уже подобрана терапия свободными комбинациями, смена которой на фиксированные не всегда может сохранить идентичный эффект по нормализации АД. Поэтому если пациент имеет целевые уровни АД в пределах установленных значений и хорошую приверженность к лечению, то нет необходимости его перевода на фиксированные комбинации. Свободные комбинации могут быть использованы также по организационным соображениям, в частности с целью обеспечения доступности препаратов для пациента.

Как изменилась трактовка резистентной АГ с учетом новых цифр целевого АД?

Какие требования к дозировкам 3-компонентной терапии, особенно, к диуретикам?

В рекомендациях ESC/ESH под резистентной АГ понимают недостижение целевого клинического САД <140 мм рт.ст. и/или ДАД <90 мм рт.ст., подтверж-

денное СМАД или ДМАД, у пациентов, получающих комбинацию диуретика с блокатором РАС и антагонистом кальция в оптимальных или максимально переносимых дозах при подтвержденной приверженности лечению. Поскольку пациенты с резистентной АГ относятся к группе высокого риска ССО, то у них критически важным является достижение целевого АД, для чего могут быть использованы схемы с использованием более 4 антигипертензивных препаратов (антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) и агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин).

С чем связано исключение из текста рекомендаций таблицы с предпочтительным выбором препаратов в зависимости от конкретной клинической ситуации?

В рекомендациях ESC/ESH нет таблицы “Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от наличия поражения органов-мишеней и клинического статуса”, что можно объяснить смещением акцентов на раннее начало комбинированной антигипертензивной терапии, девальвацией роли монотерапии и главным показанием к назначению — повышенное АД. Принципиально важно учитывать противопоказания к назначению определенных групп препаратов. Детализация того, каким больным предпочтительно то или иное лекарство, основана на отдельных исследованиях. В связи с этим, в ситуациях, требующих назначения монотерапии, рекомендуется использовать подход для дифференцированного выбора антигипертензивных препаратов для монотерапии, сформулированный в предыдущей версии рекомендаций.

Место ББ у пациентов с неосложнённой АГ и ЧСС ≥ 80

ББ — один из 5 основных классов антигипертензивных препаратов. ББ могут быть использованы как при монотерапии, так и в комбинации на любом этапе лечения АГ. Предпочтительными ситуациями для их назначения являются ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса, ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение АГ у женщин детородного возраста или планирующих беременность. ББ — гетерогенный класс препаратов. В отдельных исследованиях продемонстрированы неодинаковые эффекты классических и вазодилатирующих ББ в отношении центрального АД, артериальной ригидности, риска развития СД, исходов при ХСН. РКИ по сопоставлению эффективности ББ с разными свойствами у пациентов с АГ не проводились. У физически активных пациентов и при наличии у них метаболического синдрома (МС), нарушении толерантности к глюкозе рекомен-

дованы ББ с вазодилатирующим эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на инсулинорезистентность. При ЧСС ≥ 80 всегда необходимо рассмотреть возможность назначения ББ.

Место препаратов центрального действия в лечении пациентов с АГ

Следует иметь в виду, что все акценты в рекомендациях в отношении использования препаратов центрального действия прежде всего направлены на применение клонидина. При этом агонисты имидазолиновых рецепторов представляют собой отдельный подкласс препаратов с меньшим числом побочных эффектов и могут быть использованы в комбинации на любом этапе лечения АГ, особенно у пациентов с признаками гиперсимпатикотонии, у пациентов с МС и инсулинорезистентностью. Использование монотерапии агонистами имидазолиновых рецепторов у пациентов с высоким нормальным АД и у пациентов с АД $< 150/90$ мм рт.ст. и низким риском ССО не имеет доказательной базы положительного влияния на ССО и смертность, но может уменьшать инсулинорезистентность. Целесообразно добавление этой группы препаратов при резистентной АГ, связанной с наличием ожирения.

Несмотря на отсутствие в рекомендациях ESC данного класса препаратов среди основных, нет никаких оснований к отмене такой терапии пациентам, которые получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости.

Алгоритмы назначения комбинированной терапии. Предполагают ли шаги 1 и 2 использование разных дозировок 2- и 3-компонентной терапии до перехода на следующий уровень?

В рекомендациях ESC/ESH приведены рекомендации по шагам АГТ без указания последовательности действий (использование более высоких дозировок в комбинации или сразу переход на 3-компонентную схему лечения). Оба подхода допустимы на этапе двухкомпонентной схемы, но они должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес. Следует подчеркнуть, что в реальной практике на 1 шаге терапии необходимо назначать препараты в оптимальных терапевтических дозах, которые могут обеспечить достижение целевого АД в указанные сроки. В этом случае при недостижении целевого АД рациональным будет переход на следующий шаг. До перехода на 4-компонентную схему необходимо использование трех препаратов в максимальных дозах при хорошей переносимости.

Какие имеются доказательства/обоснование рекомендации инициации АГТ с комбинированной терапии?

Убедительные доказательства снижения риска ССО и смертности при начале антигипертензивной

терапии сразу с комбинированной терапии были получены только в исследовании NOPE-3 и подтверждены мета-анализом [37]. Повышение роли комбинированной терапии в рекомендациях ESC/ESH и необходимость инициации АГ с комбинированной терапией обусловлено более низким уровнем целевого АД, более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией вследствие синергизма действия компонентов и более широкого воздействия на основные механизмы патогенеза АГ, ее безопасностью и хорошей переносимостью с низкой частотой прекращения терапии из-за побочных эффектов, более быстрым достижением контроля АД и попыткой улучшить приверженность к лечению.

Доказательства/обоснование рекомендации целевого АД при СД

Контроль АД при СД 2 типа одновременно замедляет прогрессирование ХПБ и снижает риск ССО. В настоящее время имеются различия между рекомендациями по рекомендуемому уровню целевого АД при СД 2 типа и ХБП. Снижение АД <130/80 мм рт.ст. считается наиболее обоснованной стратегией при наличии альбуминурии [38].

Имеются ли расхождения Европейских рекомендаций по АГ и других национальных рекомендаций и рекомендаций профессиональных сообществ по целевому уровню АД при СД, ХБП, инсульте, и каких из них надо придерживаться?

Возможность, в рамках выполнения рекомендаций ESC/ESH определенной последовательности при достижении целевого АД, когда в качестве первого целевого уровня используется АД <140/90 мм рт.ст. и далее при условии, что лечение хорошо переносится, достижения АД <130/80 мм рт.ст., позволяет добиться выполнения рекомендаций других профессиональных сообществ даже при наличии в них расхождений по рекомендуемому целевому уровню АД. Принципиальным является недопущение снижения САД <120 мм рт.ст., такой целевой уровень имеется в единичных рекомендациях и касается пациентов с высоким риском ССО [39] и моложе 50 лет [40].

Доказательства/обоснование рекомендации стартового/целевого АД у пожилых

Целевой уровень АД для пожилых пациентов обосновывается, в первую очередь, результатами исследования SPRINT и его дополнительного анализа у пациентов старше 75 лет [41]. В мета-анализе Thomopoulos C. (96549 пациентов старше 65 лет, 114009 пациентов моложе 65 лет) продемонстрировано снижение риска СС исходов в случае начала терапии у пациентов старше 60 лет при уровне САД 140-159 мм рт.ст. (снижение риска СС смерти на 45%,

риска общей смертности на 21% и риска инсульта, ИБС и ХСН на 42%) [42].

Изменения в рекомендациях по ведению пациентов старших возрастных групп

В новой версии рекомендаций четко сформулировано, что старший возраст не является критерием, ограничивающим применение АГТ. Главными факторами, усложняющими лечение АГ у пациентов старших возрастных групп, являются полиморбидность (прежде всего, нарушение функции почек и атеросклеротические заболевания), прием большого количества других препаратов (в том числе, с потенциальным риском взаимодействия с антигипертензивными препаратами), ортостатическая гипотония, старческая астения (СА) и отсутствие данных о пользе/вреде лечения АГ у пациентов со СА. Для практического врача это означает необходимость владения базовыми навыками выявления старческой астении и оценки функционального статуса пожилого пациента.

Под СА (frailty) понимают гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром СА тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента. Для скрининговой оценки наличия синдрома СА используют различные короткие опросники, в России валидирована шкала “Возраст не помеха” [43]. При высоковероятной СА по данным скрининговой оценки рекомендуется направление пациента в гериатрический кабинет для консультации врача-гериатра с целью диагностики синдрома СА. Комплексная гериатрическая оценка — это многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психо-эмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности.

В отношении лечения АГ у пациентов старших возрастных групп в новой версии рекомендаций следует отметить следующие практически важные позиции:

1) Дифференцированный уровень САД для начала антигипертензивной терапии в зависимости от возраста: у пациентов 65 лет и старше ≥ 140 мм рт.ст., у пациентов 80 лет и старше ≥ 160 мм рт.ст.

2) Целевой диапазон САД для пациентов 65 лет и старше выше, чем у более молодых пациентов и составляет 130-139 мм рт.ст.

3) Рекомендовано избегать снижения САД менее 130 мм рт.ст. Эта позиция совпадает с мнением экспертов Европейского общества гериатрической медицины [44].

4) Для пациентов с синдромом СА целевой уровень АД не установлен. Уровень АД на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с СА можно считать приемлемым, если его достижение не приводит к снижению функционального и когнитивного статуса пациента или утрате автономности [44].

5) Несмотря на приоритет стартовой комбинированной терапии для большинства пациентов, у пациентов 80 лет и старше и пациентов со СА рекомендовано начинать лечение АГ с монотерапии и использовать комбинации минимальных возможных доз препаратов. Следует избегать назначения 3 и более антигипертензивных препаратов у этих категорий пациентов [44].

6) У пациентов старших возрастных групп должна проводиться тщательная оценка ортостатической гипотонии (симптомной и бессимптомной) перед началом АГТ, после ее назначения и при любом изменении ее режима. Следует избегать применения препаратов, повышающих риск ортостатической гипотонии.

7) Следует тщательно мониторировать безопасность снижения АД, уделяя особое внимание функции почек и функциональному статусу пожилого пациента. Сохранение (при возможности — улучшение) функционального статуса и автономности пожилого пациента должны рассматриваться как безусловный приоритет при проведении АГТ [44, 45].

Какова стратегия АГТ при вторичной профилактике инсультов?

АГТ начинается у ранее не леченных пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в течение первых нескольких дней после того как у них АД стабилизировалось на уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Преимущество начала терапии при САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. не доказаны.

Возобновление АГТ в первые несколько дней после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки показано пациентам, которые получали лечение ранее в связи с наличием у них АГ для профилактики повторного инсульта и других сосудистых осложнений. Целевой уровень АД или степень его снижения от исходного до леченного уровня не определены и должны быть индивидуализированы, но целесообразно достичь уровня САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. Для пациентов со свежим лакунарным инсультом целесообразно снизить САД < 130 мм рт.ст.

Оптимальный режим АГТ не установлен, поскольку прямые сравнительные исследования

отсутствуют. Имеющиеся данные указывают на то, что диуретики и их комбинация с блокаторами РАС наиболее предпочтительны.

Выбор конкретного антигипертензивного препарата и целевого уровня АД должны быть индивидуализированы и учитывать фармакологические особенности и механизм действия препарата, а также особенности пациента, при которых они могут быть предпочтительны (например, экстракраниальные цереброваскулярные окклюзионные заболевания, снижение функции почек, патология сердца, СД) [46].

Изменение классификации гипертонических кризов (ГК). Какова тактика в отношении пациентов, ранее относившихся к неосложненным кризам?

Изменение классификации ГК обусловлено тем, что ССР у пациентов с выраженным повышением АД без острого поражения органов-мишеней существенно не отличается от риска пациентов с бессимптомной неконтролируемой АГ, а госпитализация не улучшает прогноз и контроль АД через 6 мес. В связи с тем, что подход к лечению не отличается от подхода к лечению бессимптомной АГ, понятие “неосложненный ГК” исключено из рекомендаций. Это поможет снизить частоту необоснованных госпитализаций пациентов с повышением АД. Диагноз ГК подчеркивает серьезность состояния пациента.

Поэтому в настоящее время имеются не принципиальные, но значительные различия между определением ГК в национальных рекомендациях “Диагностика и лечение артериальной гипертензии” 2013г и рекомендациях ESC/ESH, а также в спектре препаратов, используемых для их купирования, что обусловлено наличием регистрационных разрешений на территории РФ.

Тактика ведения пациентов с осложненным ГК заключается в использовании парентеральных препаратов для быстрого снижения АД в течение 30–120 мин на 15–25% от исходного уровня, достижения АД 160/100 мм рт.ст. и ниже при наличии показаний в течение 2–6 ч и обязательной госпитализации пациента в стационар.

Тактика ведения пациентов с неосложненным ГК по определению национальных рекомендаций “Диагностика и лечение артериальной гипертензии” 2013г включает использование пероральных препаратов для постепенного снижения АД в течение 2–6 ч с последующим подбором постоянной АГТ. Госпитализация таких пациентов в стационар осуществляется в следующих ситуациях: при отсутствии снижения АД на 15–25% от исходного уровня в течение 2–6 ч; при подозрении на вторичный характер АГ; молодые пациенты (< 40 лет) с АГ 2–3 степени для исключения вторичного генеза АГ; пациенты с внезапно возникшей АГ, если ранее АД у них было нормальным; беременные женщины; другие клинические ситуации,

в которых врач считает необходимым более тщательное наблюдение и обследование.

В настоящее время в РФ зарегистрированы следующие пероральные препараты для купирования ГК: каптоприл, фуросемид, нифедипин, пропранолол, метопролол, моксонидин (входят в приказ МЗ РФ № 549н от 07.08.2013г “Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи”).

Для парентерального применения зарегистрированы: нитроглицерин, фуросемид, урапидил, мето-

пролол (входят в приказ МЗ РФ № 549н от 07.08.2013г “Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи”) и эналаприлат. В настоящее время не имеют регистрации в РФ: гидралазин, клевидипин, лабеталол, никардипин, нитропруссид, фентоламин, фенолдопам, эсмолол.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013;34:2159-219. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-95.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:373-84.
- Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:184-91.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296-304.
- Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435-43.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957-67.
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421.
- Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178:28-36.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33:1321-41.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:1451-63.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:1921-32.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. doi:10.1161/HYP.000000000000066. Epub 2017 Nov 13.
- Borghesi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33:1729-41.
- Kojima S, Matsui K, Ogawa H. Febusostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febusostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol.* 2017;69(1):169-75. doi:10.1016/j.jicc.2016.02.015. Epub 2016 Apr 20.
- Baber RJ, Panay N&A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 19:2, 109-50, doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
- Wellons M, Ouyang P, Schreiner P, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 2012;19(10):1081-7. doi:10.1097/gme.0b013e3182517bd0.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality. *JAMA Cardiol.* 2016; doi:10.1001/jamacardio.2016.2415.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-116.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2032-43.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97.
- Lüders S, Schrader J, Berger J. PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008;26(7):1487-96. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.
- Fuchs FD, Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, et al. Effectiveness of low-dose diuretics for blood pressure reduction to optimal values in prehypertension: a randomized clinical trial. *J Hypertens.* 2018;36(4):933-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001624.
- Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389:2226-37.
- Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press.* 2016;25:83-92.
- Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J.* 2016;37:955-64.
- Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018;71(5):848-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
- Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation.* 1991;83:845-53.
- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388:2142-52.
- Fang J, Madhavan S, Cohen H, et al. Isolated diastolic hypertension. A favorable finding among young and middle-aged hypertensive subjects. *Hypertension.* 1995;26(3):377-82.
- Strandberg TE, Salomaa VV, Vanhanen HT, et al. Isolated diastolic hypertension, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of mortality during a follow-up of up to 32 years. *J Hypertens.* 2002;20(3):399-404.
- Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasamastudy. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3301-6.
- Petrovitch H, Curb JD, Bloom-Marcus E. Isolated systolic hypertension and risk of stroke in Japanese-American men. *Stroke.* 1995;26(1):25-9.
- Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2006;37:1933-40.
- Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5:131-40.

37. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better Compliance to Antihypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk. *Journal of Hypertension*. 2011;29:610-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group and Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
39. Guidelines Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33:557-76.
40. Chobanian AV. Hypertension in 2017 — What Is the Right Target? *JAMA*. 2017;317(6):579-80.
41. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 — benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2018;36(8):1622-36. doi:10.1097/HJH.0000000000001787.
43. Ткачева ОН, Рунихина НК, Остапенко VS, et al. Validation of the senile asthenia syndrome questionnaire in outpatient practice. *Uspekhi Gerontologii*. 2017;2:236-42. (In Russ.) Ткачева О.Н Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и соавт. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии* 2017;30(2):236-42.
44. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
45. Forman DE, Arena R, Boxer R, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 18;135(16):e894-e918. doi:10.1161/CIR.0000000000000483.
46. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014; 45.