Целевой уровень артериального давления при лечении артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью

М.С. ЧЕРНЯЕВА¹, О.Д. ОСТРОУМОВА^{2,3}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия; ³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции пожилых пациентов наряду с устойчивым ростом численности пожилого населения как в России, так и в западных странах все больше привлекает внимание врачей к проблеме, связанной с ведением данного заболевания. Известно, что ведущим фактором риска развития ХСН является повышенное артериальное давление (АД) и большинство пациентов с ХСН имеют в анамнезе артериальную гипертонию (АГ), поэтому лечение пациентов пожилого возраста с АГ и ХСН является одним из важных направлений в профилактике прогрессирования ХСН, снижения количества госпитализаций и смертности. Лечение АГ у пожилых имеет свои особенности, связанные с функциональным статусом пациентов и их способностью переносить лечение. В европейских рекомендациях (2018) пересмотрены целевые цифры АД при лечении АГ у пожилых, однако данные по целевым цифрам АД для лечения АГ у пациентов с ХСН опираются лишь на исследования, проводившиеся у больных без ХСН. Данные об оптимальном целевом уровне у пациентов с АГ и ХСН представлены в единичных исследованиях. В настоящей статье проанализирована взаимосвязь уровня АД и сердечно-сосудистых событий и смертности отдельно для пациентов с АГ и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Результаты многих исследований показывают, что более низкий уровень систолического АД (<120 мм рт. ст.) и диастолического АД (<80 мм рт. ст.) ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, пожилой возраст, целевой уровень артериального давления, хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Target blood pressure levels in elderly patients with chronic heart failure

M.S. CHERNIAEVA¹, O.D. OSTROUMOVA^{2,3}

¹ Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russian Federation; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation; ³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The high prevalence of chronic heart failure (CHF) in the elderly patients, along with the steady growth of the elderly population, both in Russia and in Western countries, is increasingly attracting the attention of doctors to the problem associated with the management of this disease. It is known that the leading risk factor for CHF is high blood pressure (BP) and most patients with CHF have a history of hypertension (H), so the treatment of elderly patients with H and CHF is the major focus in the slowing CHF progression, reducing the heart failure hospitalisation and mortality. Treatment of hypertension in the elderly has some specific features associated with the functional status of patients and their ability to tolerate treatment. The European recommendations (2018) revised target blood pressure levels in the elderly patients, however, data on target blood pressure levels in patients with CHF are based only on studies conducted in patients without CHF, data on the optimal target blood pressure levels in patients with hypertension and CHF are presented in single studies. In this article we analyze the relationship between blood pressure levels and cardiovascular events and mortality separately for patients with hypertension and heart failure with reduced ejection fraction and with preserved ejection fraction. Several studies show that lower systolic blood pressure (<120 mm Hg) and diastolic blood pressure (<80 mm Hg) is associated with the increased risk of cardiovascular events, especially in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Key words. Arterial hypertension, older age, target blood pressure, chronic heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction.

Сведения об авторах:

Черняева Марина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, ORCID 0000-0003-3091-7904

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID 0000-0002-0795-8225 (автор, ответственный за переписку)

Повышенное артериальное давление (АД) является ведущим фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], а большинство пациентов с ХСН имеют в анамнезе артериальную гипертонию (АГ) [2]. АГ вызывает гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), которая нарушает его расслабление (диастолическая дисфункция) и является мощным предиктором развития ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) даже без предшествующего острого инфаркта миокарда [2]. Обусловленный АГ фиброз миокарда и сосудистой стенки, структурные изменения крупных и мелких артерий также вносят свой вклад в развитие ХСН [2]. Доказано, что лечение АГ оказывает значительное влияние на снижение риска развития новых случаев ХСН у пациентов с АГ [3–6], особенно у пожилых и очень пожилых пациентов [7–9]. Среди препаратов для лечения АГ, которые хорошо зарекомендовали себя в предотвращении развития ХСН, выделяют диуретики, бета-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также их комбинации [5, 10] (класс рекомендаций и уровень достоверности данных в российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности 2018 г. — IA) [11], причем, по данным сравнительных исследований, блокаторы кальциевых каналов (БКК) оказались менее эффективными [12]. Недигидропиридиновые БКК противопоказаны при АГ в сочетании с ХСН [10]. Имеются сведения о большем риске прогрессирования ХСН при лечении больных АГ БКК дигидропиридинового ряда в сравнении с диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5], хотя при их применении в комбинации с другими антигипертензивными препаратами риск развития ХСН не только не увеличивается, но может и уменьшаться [5, 13].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) [14] указывается, что контроль АД является важной составляющей в комплексном ведении пациента с ХСН, и предлагается использовать иАПФ (или БРА в случае непереносимости иАПФ), β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), диуретики, гидралазин и амлодипин [15] (или фелодипин [16]), для решения о целевом уровне АД эти рекомендации ссылаются на европейские рекомендации по АГ (2013) [17], предлага-

вая применять общепринятые целевые уровни АД при АГ и ХСН [14]. В рекомендациях Европейского общества по гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению АГ (2013) [17] целевые уровни АД были заявлены ниже 140/90 мм рт. ст. для подавляющего большинства больных с АГ, в том числе при сочетании АГ и ХСН. Более того, в них высказываются сомнения в наличии дополнительных преимуществ от снижения систолического АД (САД) до уровня ниже 140 мм рт. ст. для лечения АГ у пациентов с ХСН (для СНсФВ и сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка — СНнФВ), поскольку в ранее проведенных исследованиях имеет место недостаток надлежащих и единообразных результатов [17].

Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению СН (2018), разработанные экспертами Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского национального общества терапевтов (РНМОТ) [11], перечисляют лишь лекарственные средства, которые имеют хорошую доказательную базу для предотвращения развития ХСН у пациентов с АГ [5, 10, 13], и далее ссылаются на рекомендации по лечению АГ, принятые Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology — ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association — АНА) в ноябре 2017 г. [10], в которых впервые указаны целевые значения снижения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН как ниже 130/80 мм рт. ст. [10].

В новых рекомендациях ESC по диагностике и лечению АГ (ESH/ESC, 2018) [2] лекарственные препараты, ориентированные на лечение ХСН — иАПФ, БРА, β-АБ, АМР (спиронолактон, эплеренон), рекомендуются также и для лечения АГ у пациентов с ХСН. Эксперты предлагают начинать антигипертензивную терапию у пациентов с ХСН (если она еще не начата) при АД≥140/90 мм рт. ст. (для СНсФВ и СНнФВ). Однако до каких цифр необходимо снижать АД при лечении АГ у пациентов с ХСН, остается неясным. Это связано с тем, что в ряде исследований у пациентов с ХСН выявлен более высокий риск смерти и повторных госпитализаций при низких значениях АД (хотя интерпретация данных затруднена из-за возможности обратной причинно-следственной связи), что говорит о целесообразности избегать активного снижения АД (<120/70 мм рт. ст.) [2]. В других исследованиях было показано, что у некоторых па-

циентов могут быть достигнуты даже более низкие уровни АД, чем 120/70 мм рт. ст. из-за возможности профилактического/защитного эффекта лекарственных средств для лечения ХСН [14].

В сравнении с общей популяцией в западных странах отмечается высокая распространенность ХСН у лиц пожилого возраста (от 1 до 2% в общей популяции и до 10% у лиц старше 70 лет) [18]. В России более 65% больных ХСН имеют возраст 60 лет и старше, при этом за последние 18 лет средний возраст пациента с ХСН увеличился с $64 \pm 11,9$ года до $72,8 \pm 11,9$ года [19–21]. Поэтому вопросы лечения АГ у страдающих ХСН пациентов пожилого и старческого возраста имеют особую актуальность. У пожилых пациентов чаще нарушены механизмы, поддерживающие гомеостаз и жизненно важную перфузию органов, поэтому ожидаемые преимущества по сравнению с потенциальным вредом от лечения АГ будут зависеть от их функционального статуса и способности переносить лечение [2]. В рекомендациях ESH/ESC (2018) [2] целевые значения АД на фоне антигипертензивной терапии у пациентов 65 лет и старше составляют 130–139/70–79 мм рт. ст. при хорошей их переносимости, причем указана и нижняя граница безопасного снижения АД — не ниже 130/70 мм рт. ст., независимо от наличия сопутствующих заболеваний [2]. С другой стороны, в ряде исследований показано, что у пациентов старческого возраста, даже без синдрома старческой астении, целевой уровень АД может быть выше рекомендованного рабочей группой ESH/ESC (2018), причем более высокие значения целевого АД могут обуславливать уменьшение риска серьезных сердечно-сосудистых событий: инсульта, сердечной недостаточности (СН) и смертности от всех причин [8, 22–24]. Также существуют исследования, в которых обнаружено, что более низкие значения целевого АД могут быть сопряжены с наименьшей выживаемостью и увеличением смертности [25–28].

Таким образом, на сегодняшний день нет четкого представления относительно целевого уровня снижения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН, особенно пожилого и старческого возраста, несмотря на то что лекарственные препараты для лечения АГ у пациентов с ХСН хорошо известны. А в реальной клинической практике определение целевого уровня АД в большей степени зависит от осведомленности лечащего врача об этой проблеме. Данная статья представляет обзор исследований, в которых изучались целевые уровни снижения АД при лечении АГ у пациентов пожилого возраста с ХСН.

Целевые значения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН с СНнФВ

Одним из ключевых показателей гемодинамики при СН является фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Она имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ ЛЖ, тем хуже прогноз [11]. СНнФВ определяется при ФВ <40%, что говорит о нарушении систолической функции ЛЖ [11]. У больных ХСН в анамнезе часто имеется АГ, однако после развития СНнФВ повышение АД может исчезнуть [17]. В этой категории пациентов не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования

(РКИ), оценивающего целевой уровень АД (из большинства исследований антигипертензивной терапии пациентов с ХСН обычно исключали). Кроме того, при СНнФВ может развиваться артериальная гипотония, лечить ХСН у таких больных становится гораздо труднее, чем у больных с АГ. Это объясняется тем, что при СНнФВ невозможно использовать адекватные дозы таких эффективных антигипертензивных средств, как β -АБ и БКК, которые оказывают отрицательное инотропное действие. Данные в пользу назначения пациентам с СНнФВ иАПФ, БРА, β -АБ и АМР были получены в исследованиях, в которых их назначали для устранения избыточной стимуляции сердца симпатическими нервными стимулами и РААС, а не для снижения АД (в ряде этих исследований показатели АД даже не были указаны) [29]. Артериальная гипотония при СНнФВ является одной из причин отсутствия международных рекомендаций по целевому уровню АД у больных с АГ и СНнФВ. Но в то же время существуют пациенты с повышенным уровнем АД на фоне приема многокомпонентной терапии по причине СНнФВ, что требует дополнительного назначения антигипертензивной терапии.

Хотя специально спланированных исследований, сравнивающих целевые значения АД при лечении АГ у пациентов с СНнФВ не проводилось, имеется ряд исследований, которые показывают преимущества более высоких цифр АД у пациентов с СНнФВ по сравнению с более низкими в плане снижения сердечно-сосудистых событий и смертности. Так, С. Raphael и соавт. [30] провели метаанализ 10 проспективных обсервационных исследований у пациентов с СНнФВ, в которых изучали возможную взаимосвязь АД и смертности от ХСН, и показали, что более высокий уровень САД ассоциирован с лучшими исходами. В общей сложности были проанализированы данные 8088 пациентов, с последующим наблюдением — 29 222 человеко-лет. Пациенты, включенные в этот метаанализ, имели среднюю ФВ ЛЖ 28,3%, среднее САД по всем включенным исследованиям составило 124,9 мм рт. ст. Показано, что более высокое САД было благоприятным прогностическим маркером при СНнФВ в отличие от населения в целом, для которого оно является показателем худшего прогноза. Снижение смертности в популяции пациентов со СНнФВ, связанное с повышением САД на 10 мм рт. ст., составило 13,0% (95% доверительный интервал — ДИ — 10,6–15,4%). Полученные результаты не зависели ни от этиологии ХСН, ни от факта применения иАПФ или β -АБ. Благоприятный эффект более высокого САД был значительно выражен у пациентов с низким исходным уровнем САД, с 18% снижением смертности для пациентов в самом низком тертиле САД (среднее САД 109 мм рт. ст.) на каждые 10 мм рт. ст. повышения САД и 10% снижения смертности для пациентов в самом высоком тертиле САД (среднее САД 145 мм рт. ст.) на каждые 10 мм рт. ст. повышения САД. Авторы предположили, что эта тенденция может сохраняться и каждое последующее увеличение САД на 10 мм рт. ст. (исходное САД от 160 до 170 мм рт. ст.), что, возможно, привело бы к гораздо меньшему снижению смертности, если таковое вообще имело бы место. Максимальное значение САД 158 мм рт. ст. в данном метаанализе отмечено в исследовании В. Нуунх

и соавт. [31], в котором была выявлена лишь незначительная и статистически незначимая связь между САД и смертностью. Поэтому авторы предположили о существовании J-образной взаимосвязи САД и смертности в популяции пациентов с СНнФВ. Следует обратить внимание на тот факт, что в данном исследовании среднее значение ФВ ЛЖ составило 42,5%, а в исследовании В. Нуунх и соавт. [31] по современной классификации это является ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (от 40 до 49%; СНпФВ), и они относят таких больных к категории пациентов с незначительной систолической дисфункцией [14].

В недавно опубликованном исследовании S. Lee и соавт. [32] у пациентов с ХСН обнаружена J-образная взаимосвязь АД и смертности от всех причин. В общей сложности в исследовании приняли участие 4487 пациентов, из которых 2581 имел СНнФВ (средняя ФВ ЛЖ $27,29 \pm 7,62\%$, средний возраст $65,97 \pm 14,77$ года, среднее САД $130,08 \pm 29,02$ мм рт. ст., среднее ДАД $80,25 \pm 18,61$ мм рт. ст.). Кроме того, 635 пациентов имели СНпФВ (средняя ФВ ЛЖ $44,68 \pm 2,56\%$, средний возраст $71 \pm 12,94$ года, среднее САД $139,19 \pm 31,09$ мм рт. ст., среднее ДАД $80,65 \pm 19,37$ мм рт. ст.), средний период наблюдения составил 2,2 года. У пациентов с СНнФВ выявлена J-образная зависимость смертности от всех причин от уровня АД, с наименьшим риском при САД/ДАД $136,0/76,6$ мм рт. ст. Причем смертность статистически значимо увеличивалась только при более низких уровнях АД, и наблюдалась лишь тенденция к увеличению смертности при более высоком САД. Также было показано, что при более низких значениях САД и ДАД у пациентов с СНнФВ увеличивается риск повторных госпитализаций по поводу ХСН (вторичная конечная точка).

В ретроспективном анализе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности дигоксина у пациентов с ХСН Digitalis Investigation Group (DIG) [33, 34] M. Banach и соавт. [35] у 5747 пациентов с СНнФВ изучали связь САД ≤ 120 мм рт. ст. (медиана САД 114 ± 10 мм рт. ст., средняя ФВ ЛЖ $29 \pm 11\%$, средний возраст 62 ± 11 лет) в сравнении с САД > 120 мм рт. ст. (медиана САД 134 ± 10 мм рт. ст., средняя ФВ ЛЖ $35 \pm 13\%$, средний возраст 65 ± 10 лет) с отдаленными результатами. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин в течение 5 лет, вторичная конечная точка включала смертность от конкретных причин и количество госпитализаций. В результате анализа полученных данных показано, что смерть от всех причин имела место у 35% пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. и 32% пациентов с САД > 120 мм рт. ст. в течение 5 лет наблюдения (относительный риск — ОР — 1,10; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,99–1,23; $p=0,088$), в том числе смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,30; $p=0,031$) и смертность от СН (ОР 1,30; 95% ДИ 1,08–1,57; $p=0,006$) была выше у пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. Госпитализация по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний имела место у 53% пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. и 49% пациентов с САД > 120 мм рт. ст. (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,24; $p=0,008$), также в группе пациентов с САД ≤ 120 мм рт. ст. увеличивался риск госпитализации от всех причин (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,194; $p=0,017$) и риск госпитализации по по-

воду обострений СН (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,36; $p=0,002$). Таким образом, в данном исследовании у пациентов с СНнФВ исходный уровень САД ≤ 120 мм рт. ст. был ассоциирован с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от СН, а также с более высокой частотой госпитализации в связи с обострением ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний, при этом она не зависела от других базовых характеристик (возраст, значение ФВ ЛЖ, сопутствующие ишемическая болезнь сердца, АГ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек).

В другом ретроспективном анализе этого же исследования DIG T. Lee и соавт. [36] у пациентов с СНнФВ изучали возможную ассоциацию между уровнями САД и ДАД, разделенных на несколько категорий, и общей смертностью. База данных включала 5747 пациентов (средний возраст 63 ± 11 лет, среднее значения ФВ ЛЖ $28 \pm 9\%$, более 80% всех пациентов принимали иАПФ и диуретики), медиана периода наблюдения составила 38 мес. Пациенты были классифицированы в соответствии с их базовым уровнем АД на 7 групп по САД (<100, 100–109, 110–119, 120–129, 130–139, 140–149 и ≥ 150 мм рт. ст.) и на 5 групп по исходному уровню ДАД (<60, 60–69, 70–79, 80–89 и ≥ 90 мм рт. ст.). Результаты показали, что в скорректированном анализе пропорциональных рисков Кокса уровень САД <100 мм рт. ст. ассоциировался с более высокой смертностью по сравнению с уровнем в контрольной группе (САД от 130 до 139 мм рт. ст.): ОР 1,80; 95% ДИ 1,36–2,38, $p<0,001$). Пациенты с уровнем САД от 100 до 109 мм рт. ст. имели второй по величине риск смерти (ОР 1,43; 95% ДИ 1,14–1,80, $p=0,002$). Пациенты с уровнем САД от 120 до 129 мм рт. ст. также имели повышенный риск смерти по сравнению с контрольной группой (САД от 130 до 139 мм рт. ст.): ОР 1,27; 95% ДИ 1,04–1,57, $p=0,021$. Группы с более высоким уровнем САД имели риск смерти, аналогичный риску в контрольной группе. В скорректированном анализе пропорциональных рисков Кокса уровень ДАД <60 мм рт. ст. был независимо связан с повышенной смертностью (ОР 1,64; 95% ДИ 1,23–2,18, $p=0,001$), так же как и уровень ДАД 60–69 мм рт. ст. (ОР 1,44; 95% ДИ 1,20–1,71, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой (ДАД от 80 до 89 мм рт. ст.). Остальные группы по уровню ДАД имели риск смерти, аналогичный риску в контрольной группе. Статистически значимая тенденция более высокой смертности при более низких значениях АД ($p<0,001$) была очевидна после 1 года наблюдения и продолжала расти с увеличением периода наблюдения.

В субанализе базы данных EPRP (External Peer Review Program) национальной когорты ветеранов (Cohort of Veterans) и исследования DIG (Digitalis Investigation Group trial) S. Ather и соавт. [37] оценивали связь между уровнем САД и смертностью в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ. В результате было показано, что у пациентов от легкой до умеренно сниженной ФВ ЛЖ ($30\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$) уровень САД имел нелинейную связь со смертностью: самая низкая смертность была в диапазоне САД от 130 до 140 мм рт. ст., при этом у пациентов с уровнем САД <110 мм рт. ст. смертность статистически значимо увеличивалась. В базе данных EPRP статистически значимо возрастала смертность при уровне САД >150 мм рт. ст., тогда как в базе дан-

ных DIG была только тенденция к увеличению смертности при аналогичном уровне САД. У пациентов с сильно сниженной ФВ ЛЖ (<30%) уровень САД имел линейную связь со смертностью, причем более высокий уровень САД был ассоциирован с лучшими исходами.

В исследовании BEST Trial (Beta Blocker Evaluation of Survival Trial) [38] у пациентов с прогрессирующей ХСН с систолической дисфункцией было изучено влияние исходного уровня САД ≤ 120 мм рт. ст. (медиана САД 108 [70–120] мм рт. ст.) в сравнении с уровнем САД >120 мм рт. ст. (медиана САД 134 [121–192] мм рт. ст.) на различные неблагоприятные исходы. В исследовании приняли участие 2708 пациентов, из которых отобрали для анализа 545 пар пациентов, сопоставимых по 65 базовым характеристикам (средний возраст 61,5 $\pm$ 11,9 года, средняя ФВ ЛЖ 24,3 $\pm$ 6,8%). За 4 года наблюдения госпитализация по поводу СН потребовалась 38% пациентов с уровнем САД ≤ 120 мм рт. ст. и 32% пациентов с уровнем САД >120 мм рт. ст. (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,69; $p=0,023$). Смерть от всех причин имела место у 28% пациентов с уровнем САД ≤ 120 и 30% пациентов с уровнем САД >120 мм рт. ст. (ОР 1,13; 95% ДИ 0,86–1,49, $p=0,369$). Данное исследование показало, что у пациентов с прогрессирующей ХСН с систолической дисфункцией исходный уровень САД ≤ 120 мм рт. ст. ассоциирован с повышенным риском госпитализации по поводу СН, но не со смертностью от всех причин.

Субанализ итальянского реестра пациентов с застойной СН IN-CHF (Italian Network on Congestive Heart Failure) реестра (IN-CHF) [39] у пациентов пожилого возраста на основании анализа данных 3327 амбулаторных больных выявил независимые предикторы смертности в течение первого года наблюдения, одним из которых явился более низкий уровень САД (<100 мм рт. ст.). Данный анализ включал 2294 пациентов в возрасте до 70 лет (средний возраст — 58 $\pm$ 9 лет, 77,4% пациентов с ФВ ЛЖ <40%) и 1033 пациента 70 лет и старше (средний возраст 75 $\pm$ 5 лет, 67,4% пациентов с ФВ ЛЖ <40%).

В субанализе исследования CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [40] основные результаты заключались в том, что у пациентов с СНнФВ (<40%) низкий уровень САД, так же как и низкий уровень ДАД, были ассоциированы с худшими клиническими исходами. В этом исследовании 4576 пациентов с ХСН II–IV класса по NYHA (New York Heart Association Functional Classification) и ФВ ЛЖ <40% были рандомизированы на две группы: пациенты, принимающие кандесартан (средний возраст 65,1 $\pm$ 10,9 года, средняя ФВ ЛЖ 29 $\pm$ 0,8%), и пациенты, принимающие плацебо (средний возраст 65,3 $\pm$ 11,1 года, средняя ФВ ЛЖ 29 $\pm$ 0,7%). Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу обострения ХСН и смерть от всех причин. Результаты исследования CHARM P. Meredith и соавт. [41] проанализировали в соответствии с разными категориями исходного уровня САД и ДАД: 6 категорий для исходного уровня САД (≤ 100 , 101–110, 111–120, 121–130, 131–140 и ≥ 141 мм рт. ст.) и 4 категории для исходного уровня ДАД (≤ 60 , 61–70, 71–80 и ≥ 81 мм рт. ст.). В среднем через 40 мес. наблюдения было показано, что

пациенты с более низким уровнем САД (или ДАД) в начале исследования имели больший риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН, чем пациенты с более высоким уровнем АД, причем этот риск возрос при уровне САД <110 мм рт. ст. (156 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 197 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо) и особенно ниже 100 мм рт. ст. (228 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 251 случай на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо). Аналогично пациенты с более низким исходным уровнем САД (или ДАД) имели более высокий риск смерти от всех причин, чем пациенты с более высоким уровнем АД: для САД <100 мм рт. ст. (154 случая на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 153 случая на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо), и для САД <110 мм рт. ст. (108 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы кандесартана и 127 случаев на 1000 пациенто-лет наблюдения для группы плацебо).

В субанализе исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial) [42] — В. Michael и соавт. [43] анализировали данные 8399 пациентов, включенных в это исследование, с ХСН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ <40%, рандомизированных на две группы: пациенты, принимающие LCZ696 (средний возраст 63,8 $\pm$ 11,5 года, средняя ФВ ЛЖ 29,6 $\pm$ 6,1%), и пациенты, принимающие эналаприл (средний возраст 63,8 $\pm$ 11,3 года, средняя ФВ ЛЖ 29,4 $\pm$ 6,3%) в дополнение к рекомендуемой терапии. Авторы оценили риск развития первичной конечной точки (совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН) и вторичных исходов (смерть от всех причин и общий клинический балл опросника по кардиомиопатии KCCQ — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) в соответствии с разными категориями исходного уровня САД. Для этого пациентов разделили на несколько подгрупп (исходное САД <110, от 110 до <120, от 120 до <130, от 130 до <140 и ≥ 140 мм рт. ст.). Медиана периода наблюдения составила 27 мес., после чего было показано, что риск госпитализации по поводу СН был выше у пациентов с более низким уровнем САД (САД <110 мм рт. ст.) и с уровнем САД >140 мм рт. ст., то есть имела J-образная связь между САД и госпитализацией по поводу СН. Риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался у пациентов с уровнем САД <110 мм рт. ст., а примерно с уровня САД ≥ 120 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистой смерти сохранялся на одном и том же уровне.

Целью ретроспективного продольного исследования F. Schmid и соавт. [44] было определить влияние изменений уровня АД на прогноз и смертность в когорте пациентов с ХСН. Всего в исследование были включены 927 пациентов, медиана возраста (на момент начала исследования) 58 (49–67) лет, медиана ФВ ЛЖ 34 (25–47) %, число пациентов с ФВ ЛЖ <50% составило 743 (80,2%). Средний уровень САД в начале исследования составлял 117 (104–130) мм рт. ст., средний уровень ДАД — 76 (68–82) мм рт. ст. В течение периода наблюдения 290 паци-

ентов достигли первичной конечной точки (220 пациентов умерли, 70 пациентов перенесли трансплантацию сердца). Медиана выживаемости составила 7,7 (6,6–9,8) года. Лучшая выживаемость отмечена у пациентов с наиболее стабильными значениями АД в течение периода наблюдения. Изменения АД при увеличении или уменьшении более чем на ± 10 мм рт. ст. в год приводили к статистически значимо худшему результату (ОР 1,8 и 2,0, соответственно, $p<0,001$ для обоих случаев). При сравнении влияния САД на выживаемость показано, что пациенты с самыми высоким уровнем САД (≥ 130 мм рт. ст.) имели лучший прогноз, а пациенты с самым низким САД (<90 мм рт. ст.), напротив, имели самую высокую смертность (ОР 12,1; 95% ДИ 7,6–19,3 по сравнению с САД ≥ 130 мм рт. ст.).

Целевые значения АД при лечении АГ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ)

Пациенты с СНсФВ определяются как имеющие ФВ >50% и не имевшие иной патологии со стороны сердца (например, клапанных нарушений или заболеваний перикарда) [11]. При подозрении на СНсФВ эхокардиографическое исследование должно подтвердить наличие структурных и/или функциональных нарушений работы сердца. К структурным изменениям относят увеличение левого предсердия (индексированный объем левого предсердия >34 мл/м²) и ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ >115 у мужчин и >95 г/м² у женщин) [11]. АГ более типична для больных СНсФВ, однако в исследованиях с конечными точками, в которые специально включали именно таких больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию, включавшую антигипертензивные препараты.

В исследовании ирбесартана при СНсФВ (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study, I-PRESERVE) [45] приняли участие 4128 пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 $\pm$ 7 лет), имеющих ХСН II–IV стадии (по NYHA) с ФВ ЛЖ не менее 45%. Случайным образом пациенты были рандомизированы в группу приема ирбесартана (представитель класса БРА) 300 мг/сут. или в группу плацебо. Среднее значение ФВ ЛЖ для группы ирбесартана составляло 59 $\pm$ 0,9%, для группы плацебо — 60 $\pm$ 0,9%. В качестве сопутствующей терапии все пациенты принимали другие антигипертензивные препараты. В ходе исследования доля пациентов, получавших иАПФ, выросла с 25% в обеих группах в начале исследования до 39% в группе ирбесартана и 40% в группе плацебо, использование спиронолактона возросло с 15% в обеих группах в начале исследования до 28% в группе ирбесартана и 29% в группе плацебо, а использование β -АБ возросло с 59% в группе ирбесартана и 58% в группе плацебо до 73% в обеих группах. На момент начала исследования средний уровень САД в группе ибесартана составил 137 $\pm$ 15 мм рт. ст., в группе плацебо — 136 $\pm$ 15 мм рт. ст., ДАД — 79 $\pm$ 9 мм рт. ст. в обеих группах. Между исходным уровнем и 6 мес. уровень САД снизился в среднем на 3,8 $\pm$ 18,0 мм рт. ст., ДАД — на 2,1 $\pm$ 10,5 мм рт. ст. в группе ирбесартана и в группе плацебо на 0,2 $\pm$ 17,6 мм рт. ст. и 0,2 $\pm$ 10,4 мм рт. ст. соответственно. Эти значения в обеих группах сохранялись на протяжении

всего исследования. В результате в среднем за 49,5 мес. наблюдения различий между группой ирбесартана и группой плацебо по первичной (комбинированная точка включала в себя смерть от любой причины или госпитализацию по поводу ухудшения ХСН, инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, желудочковой или предсердной аритмии или инфаркт миокарда или инсульт, возникший во время любой госпитализации) и вторичным (компоненты первичного исхода: смерть от любой причины и госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, комбинированный исход ХСН — смерть в результате обострения ХСН или внезапная смерть или госпитализация в результате обострения ХСН — изменение общего балла качества жизни для пациентов с ХСН по шкале MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure scale) за 6 мес., изменение уровня NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide, где N — терминальный участок мозгового натрийуретического пептида) в плазме крови через 6 мес., смерть от сердечно-сосудистых причин (нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) конечным точкам обнаружено не было. Таким образом, в данном исследовании не выявлено дополнительных преимуществ от снижения уровня АД для пациентов СНсФВ.

Из 4487 пациентов описанного ранее исследования S. Lee и соавт. [32] 1130 пациентов имели СНсФВ (средняя ФВ ЛЖ 59,30 $\pm$ 6,51%, средний возраст 71,52 $\pm$ 13,76 года, средний уровень САД 136,65 $\pm$ 30,16 мм рт. ст. и средний уровень ДАД 77,76 $\pm$ 18,21 мм рт. ст.). Наблюдали J-образную ассоциацию между смертностью от всех причин и исходным уровнем АД, с наименьшим риском при уровне САД/ДАД 127,9/72,7 мм рт. ст. Для риска повторных госпитализаций по поводу обострения ХСН (вторичная конечная точка) также наблюдали J-образную ассоциацию с исходным уровнем САД, с наименьшим риском при уровне САД 127,6 мм рт. ст. ($p=0,0068$). Кроме того, риск повторных госпитализаций увеличивался при более низких значениях ДАД.

В недавнем наблюдательном исследовании OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) [46] проведен анализ данных 1802 пациентов (средний возраст 79 $\pm$ 10 лет, средняя ФВ ЛЖ 59 $\pm$ 7%) по уровню САД при выписке, при этом сравнивали группу пациентов с уровнем САД <120 мм рт. ст. (средний уровень САД при поступлении 114 $\pm$ 12 мм рт. ст., средний уровень САД на момент выписки 109 $\pm$ 8 мм рт. ст.) и группу больных с уровнем САД ≥ 120 мм рт. ст. (средний уровень САД при поступлении 137 $\pm$ 16 мм рт. ст., средний уровень САД на момент выписки 135 $\pm$ 13 мм рт. ст.). В качестве первичной конечной точки рассматривали смертность от всех причин и повторную госпитализацию в течение 30 дней, 1 года и всего периода наблюдения (период наблюдения достигал 6 лет, медиана периода наблюдения — 2,1). Вторичные исходы включали повторную госпитализацию по всем причинам и 2 комбинированные конечные точки: повторная госпитализация по всем причинам и смертности по всем причинам или повторная госпитализация в связи с декомпенсацией СН и смертности по всем причинам. В результате в течение 30

дней смерть от всех причин имела место у 10% пациентов с уровнем САД<120 мм рт. ст. и 5% пациентов с уровнем САД≥120 мм рт. ст. (ОР 2,07; 95% ДИ 1,45–2,95; $p<0,001$). Уровень САД<120 мм рт. ст. также был связан с более высоким риском смертности через 1 год (39% против 31%; ОР 1,36; 95% ДИ 1,16–1,59; $p<0,001$) и в течение медианы периода наблюдения 2,1 года (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05–1,30; $p=0,005$). Уровень САД<120 мм рт. ст. был ассоциирован с более высоким риском повторной госпитализации по поводу СН в течение 30 дней (ОР 1,47; 95% ДИ 1,08–2,01; $p=0,02$), однако через год или через 6 лет наблюдения такой взаимосвязи выявлено не было. ОР развития комбинированной конечной точки, повторной госпитализации по поводу СН или смертности от всех причин, связанный с уровнем САД<120 мм рт. ст., через 30 дней составил 1,71 (95% ДИ 1,34–2,18; $p<0,001$), через 1 год — 1,21 (95% ДИ 1,07–1,38; $p=0,004$) и в целом за медиану периода наблюдения — 1,12 (95% ДИ 1,01–1,24; $p=0,03$). Результаты исследования OPTIMIZE-HF показали, что для пациентов с СНсФВ уровень САД<120 мм рт. ст. в значительной степени связан с худшими исходами (увеличение риска смертности и повторных госпитализаций).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S., White I.R., Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A., Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
3. Effects Morbidity of Treatment on in Hypertension: II. Results in Patients With Diastolic Blood Pressure Averaging 90 Through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143. <https://doi.org/10.1001/jama.1970.03170330025003>.
4. Kostis J.B. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997;278(3):212–6. <https://doi.org/10.1001/jama.278.3.212>.
5. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(4):613–22. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>.
6. Baker D.W. Prevention of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(5):333–46. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.0805333>.
7. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
8. Beckett N., Peters R., Leonetti G., Duggan J., Fagard R., Thijs L., Narkiewicz K., McCormack T., Banya W., Fletcher A., Bulpitt C., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478–1487. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000195>.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997.
10. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey Jr. D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Oviagele B., Smith Jr. S.C., Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams Sr. K.A., Williamson J.D., Wright Jr. J.T., 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH

Таким образом, рекомендации ведущих кардиологических сообществ по целевым цифрам АД у пациентов с ХСН и АГ экстраполированы из исследований, проводившихся у групп населения без ХСН, поскольку прямые данные пациентов с ХСН ограничены. Однако результаты многих исследований по изучению взаимосвязи уровня АД и сердечно-сосудистых событий и смертности показывают, что более низкий уровень САД (<120 мм рт. ст.) и ДАД (<80 мм рт. ст.) у пациентов с ХСН может быть ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с СНнФВ. Противоречивы данные относительно максимально допустимых цифр АД при лечении АГ у пациентов с ХСН, потому как одни исследования показывают преимущества в снижении сердечно-сосудистых событий при более высоких значениях АД, тогда как другие показывают противоположные результаты. В свете вышеизложенного необходимо проведение специально спланированных проспективных рандомизированных клинических исследований по изучению целевых уровней САД и ДАД у пациентов с ХСН, в том числе с учетом ФВ ЛЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

/ ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. [doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006).

11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гараганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галивич А.С., Пиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. [Marëev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrabbekova Y.L., Vasyuk Y.A., Gargaganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziolova N.A., Korotëev A.V., Marëev Y.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Y.M., Sitnikova M.Y., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
12. 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;34:373–384. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000848>.
13. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9426):2022–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9).
14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

15. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K., Pressler M.L., Carson P.E., Belkin R.N., Miller A.B., Neuberg G.W., Frid D., Wertheimer J.H., Cropp A.B., DeMets D.L. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1107–14. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610103351504>.
16. Cohn J.N., Ziesche S., Smith R., Anand I., Dunkman W.B., Loeb H., Cintron G., Boden W., Baruch L., Rochin P., Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:856–863.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Boehm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirtes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Redon J., Dominiczak A., Narkiewicz K., Nilsson P.M., Burnier M., Viigimaa M., Ambrosioni E., Caulfield M., Coca A., Olsen M.H., Schmieder R.E., Tsioufis C., van de Borne P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirtes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Clement D.L., Coca A., Gillebert T.C., Tendera M., Rosei E.A., Ambrosioni E., Anker S.D., Bauersachs J., Hiji J.B., Caulfield M., De Buyzere M., De Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Hoes A.W., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Olsen M.H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Z., Ryden L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsioufis C., van de Borne P., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A. 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;34:2159–2219. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>.
18. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>.
19. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016;8:7–13.] <https://doi.org/10.15829/1560407120168713>.
20. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галивич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М., Колбин А.А., Кечеджиева С.Г., Макарова В.Г., Макарова Н.В., Маленкова В.Ю., Сайфутдинов Р.И., Тарловская Е.И., Хохлов Р.А., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА — ХСН (часть II). *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2006;7(3):112–5. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Marëev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Danielyan M.O., Kamalov G.M., Kolbin A.A., Kechedzhieva S.G., Makarova V.G., Makarova N.V., Malenkova V.Yu., Sayfutdinov R.I., Tarlovskaya E.I., Khokhlov R.A., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation — Data of AGECHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(1):112–5. (In Russ.)].
21. Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Галивич А.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Подземельников Е.В., Сайфутдинов Р.И., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). *Современные технологии в медицине*. 2013;5(2):38–46. [Fomin I.V., Badin Y.V., Polyakov D.S., Belenkov Y.N., Marëev V.Y., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Galyavich A.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Podzemelnikov E.V., Sayfutdinov R.I., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AH, 2002–2007). *Sovremennyye tehnologii v medicine*. 2013;5(2):38–46 (In Russ.)].
22. van Bommel T., Gussekloo J., Westendorp R.G., Blauw G.J. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens*. 2006;24(2):287–92. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000200513.48441.8e>.
23. Ravindranajah R., Hazra N.C., Hamada S., Charlton J., Jackson S.H.D., Dregan A., Gulliford M.C. Systolic blood pressure trajectory, frailty,

and all-cause mortality > 80 years of age: cohort study using electronic health records. *Circulation*. 2017;135(24): 2357–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687>.

24. Blom J.W., de Ruijter W., Witterman J.C., Assendelft W.J., Breteler M.M., Hofman A., Gussekloo J. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordr)*. 2013;35(2):431–8. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9349-7>.
25. Poortvliet R.K., Blom J.W., de Craen A.J., Mooijart S.P., Westendorp R.G., Assendelft W.J., Gussekloo J., de Ruijter W. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):528–33.
26. Streit S., Poortvliet R.K.E., Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85-plus study. *Age Ageing*. 2018;(8):1–6. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy072>.
27. Molander L., Lovheim H., Norman T., Nordstrom P., Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1853–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01948.x>.
28. Mattila K., Haavisto M., Rajala S., Heikkinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6626):887–9.
29. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880–887. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.112>.
30. Raphael C.E., Whinnett Z.I., Davies J.E., Fontana M., Ferenczi E.A., Manisty C.H., Mayet J., Francis D.P. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009;95:56–62. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.134973>.
31. Huynh B.C., Rovner A., Rich M.W. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med*. 2006;166:1892–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1892>.
32. Lee S.E., Lee H.Y., Cho H.J., Choe W.S., Kim H., Choi J.O., Jeon E.S., Kim M.S., Hwang K.K., Chae S.C., Baek S.H., Kang S.M., Choi D.J., Yoo B.S., Kim K.H., Cho M.C., Kim J.J., Oh B.H. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(11):810–819. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.015>.
33. Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long-term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials*. 1996;17:77–97.
34. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336:525–33.
35. Banach M., Bhatia V., Feller M.A., Mujib M., Desai R.V., Ahmed M.I., Guichard J.L., Aban I., Love T.E., Aronow W.S., White M., Deedwania P., Fonarow G., Ahmed A. Relation of baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1208–14. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.020>.
36. Lee T.T., Chen J., Cohen D.J., Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):76–83. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.009>.
37. Ather S., Chan W., Chillar A., Aguilar D., Pritchett A.M., Ramasubbu K., Wehrens X.H., Deswal A., Bozkurt B. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J*. 2011;161(3):567–73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.12.009>.
38. Desai R.V., Banach M., Ahmed M.I., Mujib M., Aban I., Love T.E., White M., Fonarow G., Deedwania P., Aronow W.S., Ahmed A. Impact of Baseline Systolic Blood Pressure and Long-Term Outcomes in Patients with Advanced Chronic Systolic Heart Failure (Insights from the BEST Trial). *Am J Cardiol*. 2010;106(2):221–227. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.032>.
39. Pulignano G., Del Sindaco D., Tavazzi L., Lucci D., Gorini M., Leggio F., Porcu M., Scherillo M., Opasich C., Di Lenarda A., Senni M., Maggioni A.P.; IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*. 2002;143(1):45–55.
40. Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A., et al., for the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110:2618–26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9>.

41. Meredith P.A., Ostergren J., Anand I., Puu M., Solomon S.D., Michelson E.L., Olofsson B., Granger C.B., Yusuf S., Swedberg K., Pfeffer M.A., McMurray J.J. Clinical outcomes according to baseline blood pressure in patients with a low ejection fraction in the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(24):2000-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.011>.
42. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
43. Boehm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1132-1143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>.
44. Schmid F.A., Schlager O., Keller P., Seifert B., Huang R., Froehlich G.M., Luscher T.F., Ruschitzka F., Enseleit F. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):837-842. <https://doi.org/10.1002/ejhf.805>. Epub 2017 Mar 27.
45. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger C., Ptaszynska A.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>.
46. Apostolos Tsimploulis, MD, Phillip H. Lam, MD, Cherinne Arundel, MD, Steven N. Singh, MD, Charity J. Morgan, PhD, Charles Faselis, MD,1,4 Prakash Deedwania, MD,1,6 Javed Butler, MD, MPH, MBA, Wilbert S. Aronow, MD, Clyde W. Yancy, MD, MSc, Gregg C. Fonarow, MD, and Ali Ahmed, MD, MPH Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):288-297. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5365>.

Поступила 03.04.2019

Принята в печать 29.04.2019