

Д. Галзерано, К. Капогроссо, С. Ди Мишеле, Э. Боббио, П. Папарелло, К. Гаудио, Италия

Больше, чем эффективный контроль артериального давления: новая парадигма в защите органов-мишеней

Распространенность кардиоваскулярных, цереброваскулярных и почечных событий, связанных с повышенным артериальным давлением (АД), остается высокой, несмотря на хорошо известные негативные последствия неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) и огромный массив доказательств снижения риска при терапевтическом вмешательстве. Так как АД является основным модифицируемым фактором риска, необходимо прилагать все усилия для достижения его адекватного контроля на индивидуальном и популяционном уровнях. В настоящем обзоре рассмотрены причины неэффективного ведения АГ и подходы, способствующие его улучшению.

АГ как фактор риска сосудистых осложнений

АГ является основным фактором риска кардио- и цереброваскулярных осложнений. Результаты эпидемиологических и клинических исследований позволили сделать однозначный вывод, что АД следует активно контролировать. Целевые уровни АД, рекомендуемые международными и национальными руководствами, как правило, не различаются. Например, Седьмой отчет Национального комитета по профилактике, выявлению, обследованию и лечению высокого артериального давления (JNC-7) рекомендует уровень <140/90 мм рт. ст. для пациентов с неосложненной АГ (т. е. без поражений органов-мишеней и клинических кардиоваскулярных заболеваний), <130/85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом и <125/75 мм рт. ст. для пациентов с почечной недостаточностью и протеинурией >1 г/сут. Целевой уровень <140/90 мм рт. ст. для пациентов с АГ, не имеющих других факторов риска, установлен также руководствами Американской ассоциации сердца (АНА) и Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (ESH/ESC). В этих руководствах, как и в JNC-7, целевые уровни для больных АГ с дополнительными факторами риска также ниже.

Нефармакологические подходы, такие как снижение массы тела, физические нагрузки, ограничение употребления соли и алкоголя, характеризуются неоднозначной эффективностью, и не все из них способны обеспечить клинически значимое снижение АД. Наиболее эффективным подходом, по-видимому, является уменьшение веса, которое может снизить систолическое АД на 3-5 мм рт. ст. Тем не менее большинству пациентов для достижения целевых уровней АД требуется назначение антигипертензивных препаратов. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) обеспечивают мощное и устойчивое снижение АД. Однако эти классы препаратов значительно отличаются между собой; более того, существенные различия характерны для отдельных представителей данных групп лекарственных средств.

Субоптимальное ведение АГ

По данным американского исследования NHANES (1999-2000 гг.), АГ, определенная как АД >140/90 мм рт. ст., была диагностирована у 28,7% популяции. Среди пациентов с АГ 68,9% знали о своем диагнозе, но лечение получали только 58,4%, а контроль АД (<140/90 мм рт. ст.) был достигнут всего у 53,1%. Подобная неблагоприятная картина наблюдается во всем мире. Например, в Канаде распространенность АГ (АД >140/90 мм рт. ст. в общей популяции; >130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом 2 типа; >160 мм рт. ст. при изолированной систолической гипертензии) составляет 17,3%, при этом большинство пациентов (68,6%) лечатся неэффективно. О неадекватной терапии больных АГ также сообщается в Италии, Великобритании, Нидерландах, Германии и Бельгии.

Подходы к улучшению ведения АГ

В гиподиагностику АГ значительный вклад вносит непонимание населением важности контроля АД. Более высокая осведомленность общества о рисках, которые несет АГ, может способствовать увеличению количества визитов к врачу для измерения АД и выявления АГ. Однако, как показывает опыт, внедрение национальных информационных программ по проблеме АГ приносит лишь краткосрочные результаты. Ограниченная продолжительность эффектов таких программ иллюстрирует одномесячная медиа-кампания в Канаде, посвященная значению АД: она увеличила количество пациентов с диагностированной АГ и при этом снизила количество больных с неконтролируемой АГ, однако эти изменения не просуществовали и 6 месяцев. Тем не менее с должностных лиц здравоохранения и практикующих врачей ни в коей мере не снимается обязанность прилагать всевозможные усилия для повышения информированности населения о необходимости контроля АД.

В свою очередь, основной причиной неадекватной терапии АГ является неназначение врачами эффективной терапии вследствие незнания современных рекомендаций, трудностей в совмещении пожеланий пациента с рекомендациями руководств, низкой мотивации и низких ожиданий положительного исхода, инертности врача, недостатка времени и ресурсов. Недостижению целевых уровней АД также способствует низкая приверженность пациентов к назначенному лечению. Высокое АД редко сопровождается какими-либо симптомами, что очевидно не способствует вере пациента в необходимость приема препарата. Побочные эффекты впервые назначенного лекарственного средства формируют негативное отношение пациента к антигипертензивной терапии в целом и уменьшают вероятность длительного ее соблюдения. Пациенты часто сознательно прекращают прием препарата из-за боязни возможных побочных эффектов, особенно если симптомы АГ их не беспокоят. Больные могут также непреднамеренно забывать принять препарат, что часто имеет место при сложных схемах терапии. Приверженность к лечению снижается еще сильнее, если пациент принимает большое количество препаратов; эта ситуация в особенности характерна для пожилых больных. Таким образом, врачи должны внимательно следить за комплаенсом своих пациентов и искать пути к его улучшению, в частности путем вовлечения в лечебный процесс самих больных, подчеркивая преимущества терапии и делая ее как можно более простой.

Улучшение приверженности к антигипертензивной терапии

Приверженность к режиму лечения выше при приеме препарата один раз в день по сравнению с более сложными схемами, однако однократный прием возможен только для лекарственных средств, которые обеспечивают антигипертензивный эффект на протяжении всего 24-часового междозового интервала. Это особенно важно для больных, принимающих препарат в ранние утренние часы: ночью

во время сна АД самое низкое, но рано утром при пробуждении оно резко повышается. О значимости этого пика АД свидетельствует более высокая частота кардиоваскулярных событий в утреннее время по сравнению с другими часами суток. Высокие утренние пики АД способствуют повреждению органов-мишеней и ассоциируются с высоким риском кардио- и цереброваскулярных катастроф.

Даже у пациентов, неукоснительно следующих предписаниям врача, достичь контроля АД может быть нелегко. Применение препарата, обеспечивающего мощное снижение АД, должно быть первым шагом в лечении АГ. У некоторых больных эффект можно получить при повышении дозы антигипертензивного препарата, назначенного в монотерапии. Тем не менее при повышении дозы β-блокаторов, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов возрастает риск побочных эффектов. Таким образом, за титрацию дозы указанных лекарственных средств с целью контроля АД часто приходится «расплачиваться» ухудшением переносимости и, следовательно, комплаенса. Более широкое терапевтическое окно имеют ИАПФ и БРА, однако необходимо знать профиль побочных эффектов этих классов препаратов (например, кашель на фоне приема ИАПФ). Так как практически все пациенты с АГ нуждаются в пожизненной терапии, совершенно необходимо, чтобы антигипертензивный режим лечения имел минимальные побочные эффекты и не оказывал существенного влияния на качество жизни.

Роль комбинированной терапии в достижении целевых уровней АД

Как уже указывалось, у некоторых пациентов для нормализации АД бывает достаточно титрации дозы одного антигипертензивного препарата, однако большинству больных для адекватного контроля АД требуется комбинированная терапия. В исследовании ALLHAT целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 66% всех участников, при этом более 45% пациентов получали не менее двух антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия так же часто использовалась в исследовании LIFE. В конце 4-летнего периода исследования 66% пациентов группы лосартана принимали не менее двух препаратов; в группе атенолола таких больных было 62%. В исследовании VALUE сравнивали схемы лечения на основе валсартана и амлодипина на протяжении в среднем 4,2 года. Для достижения показателей контроля АД (<140/90 мм рт. ст.), полученных в группах валсартана и амлодипина (56 vs 62% соответственно), значительному количеству участников обеих групп требовалось два и более препарата (47,6 vs 40,6% соответственно). С результатами вышеуказанных рандомизированных контролируемых исследований относительно частоты необходимости в комбинированной терапии полностью согласуются данные популяционных исследований. Например, на протяжении 12-летнего наблюдения (1984-1996 гг.) 940 больных АГ — участников итальянского исследования BHS доля пациентов, получавших антигипертензивную терапию, возросла с 43,8 до 50,3% у мужчин и с 50,0 до 56,6% у женщин. Частота контроля АД практически удвоилась (с 7,5 до 17,4% у мужчин

и с 7,3 до 18,5% у женщин), прежде всего благодаря более широкому использованию комбинированной терапии.

Учитывая полученные в ходе наблюдательных и клинических исследований доказательства, что для нормализации АД часто требуется комбинированная терапия, американские и европейские руководства стали рекомендовать данный терапевтический подход в качестве первой линии лечения. Комбинация двух антигипертензивных препаратов, имеющих различные механизмы действия, обладает более высокой антигипертензивной эффективностью, чем каждый из ее компонентов в отдельности, однако этим преимуществом такого подхода не ограничиваются. Например, более низкие дозы составляющих комбинации позволяют уменьшить вероятность побочных эффектов, а взаимодополняющее действие — предотвратить их. Например, периферические отеки, часто развивающиеся на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов, можно уменьшить с помощью одновременного назначения БРА или ИАПФ; нежелательные метаболические эффекты диуретиков также могут быть компенсированными путем их комбинации с БРА или ИАПФ. Наконец, еще одним преимуществом комбинированной терапии является ее влияние на комплаенс; более вероятно, что пациент будет лучше привержен к приему фиксированных комбинаций в одной таблетке, чем к схеме терапии, включающей комбинацию отдельных лекарственных средств.

Доказательства существования эффектов, выходящих за рамки простого снижения АД

Способность БРА и ИАПФ снижать риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных событий была доказана в крупных клинических исследованиях. Считается, что основные преимущества антигипертензивной терапии обеспечиваются снижением АД, однако имеются указания на то, что препараты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), обладают не зависящими от АД благоприятными эффектами, которые могут вносить вклад в снижение риска.

Кардиоваскулярная протекция: инфаркт миокарда

В исследованиях HOPE и LIFE были получены доказательства в поддержку гипотезы о том, что препараты для лечения АГ могут проявлять благоприятные эффекты, выходящие за рамки их антигипертензивного действия. В исследовании HOPE лечение рамиприлом сопровождалось снижением риска инфаркта миокарда (ИМ) на 20% по сравнению с плацебо, при этом рамиприл снизил АД на 3,3/1,4 мм рт. ст. Анализ, проведенный Collins и McMahon, показал, что при таком снижении АД можно ожидать уменьшения частоты ИМ примерно на 5%. Есть вероятность, что в популяции высокого риска, к которой относились участники исследования HOPE, риск сосудистых событий для данного уровня АД был выше, чем в популяциях низкого риска. Тем не менее рамиприл снижал риск в большей степени, чем этого можно было ожидать с учетом взаимосвязи между АД и риском в группе плацебо. Уменьшение частоты сосудистых событий в исследовании HOPE также было большим, чем этого можно было ожидать с учетом результатов исследования SHER, в котором АД снижалось на 10/2 мм рт. ст., а риск кардиоваскулярных событий — на 34%. Кроме того, благоприятный эффект рамиприла, выходящий за рамки простого снижения АД, был отмечен у 3577 пациентов с сахарным диабетом. По сравнению с общей популяцией исследования в этой подгруппе больных снижение АД было не таким выраженным (2,2/1,4 мм рт. ст.), однако снижение риска ИМ (22%) было таким же, как и у остальных пациентов. Для сравнения: снижение АД в исследовании UKPDS составило 10/5 мм рт. ст.

и сопровождалось уменьшением риска ИМ на 21%. Авторы исследования HOPE считают, что различия между группами терапии с большой долей вероятности обусловлены ночной гипертензией в группе плацебо: измерение АД проводили только в дневное время, вследствие чего мог быть недооценен ночной антигипертензивный эффект рамиприла, который назначался вечером.

В исследовании LIFE различия в среднем АД среди 9193 пациентов, рандомизированных на прием ателолола или лосартана, после почти 5 лет наблюдения отсутствовали. Несмотря на это, частота первичной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда или смерть) была на 13% ниже в группе лосартана. Этот результат позволил говорить о вазопротекторных свойствах лосартана, которые обеспечиваются не только снижением АД. Контраргументом данной гипотезы является факт того, что снижение первичной конечной точки происходило в основном за счет более высокой частоты инсульта в группе ателолола. По разным данным, β-блокаторы менее эффективны в профилактике инсульта по сравнению с другими классами антигипертензивных средств, в частности с тиазидными диуретиками. Кроме того, снижение риска у пациентов с дисфункцией левого желудочка в исследовании LIFE демонстрировало полную зависимость от степени снижения АД, что соответствует результатам других исследований, включавших таких больных.

Доказательства наличия не зависящих от АД эффектов также были получены в исследовании EUROPA. Частота кардиоваскулярных событий в этом испытании уменьшалась больше, чем этого можно было ожидать при отмечаемом снижении АД. На протяжении периода наблюдения в среднем 4,2 года АД в группе периндоприла снизилось на 5/2 мм рт. ст., что сопровождалось снижением на 20% риска первичной конечной точки, включавшей кардиоваскулярную смерть, ИМ и остановку сердца. Авторы исследования полагают, что такой результат обеспечили «специфические антиатеросклеротические эффекты ингибирования АПФ». Весьма скромным различием в АД между основной группой терапии (амлодипин ± периндоприл) и группой сравнения, наблюдавшимся в исследовании ASCOT-BPLA, также нельзя объяснить более выраженный эффект терапии на частоту кардиальных событий. В то же время лучшие исходы по ишемической болезни сердца в ASCOT-BPLA частично могут быть связаны с более высокими уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности в группе амлодипина ± периндоприл.

В исследовании VALUE амлодипин снижал АД сильнее, чем валсартан (различие 1,5/1,3 мм рт. ст. через 1 год). Несмотря на это, по показателям кардиальной заболеваемости и смертности группы существенно не различались (10,6% для валсартана vs 10,4% для амлодипина; p=0,49). В группе валсартана риск развития ИМ был на 19% выше по сравнению с группой амлодипина. Это различие было наиболее выражено в подгруппе больных с высоким риском коронарных событий, в которой 79% избыточных случаев ИМ произошли в первые 2 года исследования. В последующем различия между двумя группами терапии были менее очевидны. Такие результаты позволили утверждать, что рекомендуемых целевых значений АД необходимо достигать быстро, особенно в популяции высокого риска, с целью профилактики тяжелых сосудистых событий. Тем не менее в противоречивом редакционном комментарии к опубликованным результатам исследования VALUE указывается, что повышенная частота ИМ не может быть связана с различиями в АД между группами терапии и что БРА «могут иметь не только полезные, но и вредные эффекты». Впоследствии это послужило поводом для проведения нескольких систематических обзоров рандомизированных клинических исследований, в трех из которых было установлено, что БРА не ассоциируются

со сколько-либо значимым повышением риска ИМ. Точка зрения других авторов состоит в том, что БРА оказывают нейтральный эффект на риск ИМ или могут повышать этот риск. Эксперты рабочей группы VPLTTC проанализировали 26 клинических исследований и пришли к заключению об отсутствии убедительных доказательств негативного влияния БРА на любые значимые кардиоваскулярные исходы. Недавно в исследовании UMPIRE было продемонстрировано, что БРА обеспечивают такое же снижение частоты госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, как и ИАПФ (скорректированный относительный риск — ОР — 0,89; 95 доверительный интервал — ДИ — 0,71-1,01). Исследование ONTARGET, включившее 25 620 пациентов с высоким риском сосудистых событий, предоставило неопровержимые доказательства того, что риск ИМ при лечении БРА и ИАПФ не отличается: отношение рисков ИМ для БРА телмисартана в этой широкой популяции больных высокого риска составило 1,07 (95% ДИ 0,94-1,22).

Кардиоваскулярная протекция: сердечная недостаточность

В исследовании VALUE наблюдалась тенденция к более низкой частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) в группе валсартана по сравнению с пациентами, получавшими лечение на основе амлодипина. Несмотря на то что это различие было статистически незначительным, оно согласуется с результатами метаанализа, в котором было показано, что антигипертензивные препараты, блокирующие РАС, ассоциируются с уменьшением СН по сравнению с другими лекарственными средствами, включая блокаторы кальциевых каналов. В исследовании ALLHAT сердечная недостаточность развивалась чаще при лечении амлодипином, чем на фоне терапии лизиноприлом (частота за 6 лет — 10,2 vs 7,7%), однако это частично могло быть обусловлено ошибочным толкованием периферических отеков в группе амлодипина как СН. Было высказано предположение, что различие между данными двумя классами препаратов могут быть связаны с избыточной симпатической активацией, наблюдаемой при лечении блокаторами кальциевых каналов, или со снижением симпатической активации по действию БРА. Кроме того, определенный вклад в указанное различие могли внести потенциальные кардиопротекторные эффекты БРА.

Дальнейший анализ различий между различными антигипертензивными режимами по влиянию на СН был проведен в проспективно спланированных обзорах VPLTTC. В одном из первых обзоров было установлено, что режимы, основанные на ИАПФ, диуретиках или β-блокаторах, были более эффективны в профилактике СН по сравнению со схемами на основе блокаторов кальциевых каналов. Более поздний анализ показал, что БРА лучше защищают от СН больных диабетом, чем пациентов без диабета; для других классов препаратов это различие было нехарактерным. В одном из последних обзоров эксперты VPLTTC установили, что БРА и ИАПФ снижают риск развития СН одинаково, и ни один из этих классов не оказывает влияния на СН, выходящего за рамки антигипертензивного действия. В исследовании I-PRESERVE, в котором участвовали пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (≥45%), ирбесартан не улучшил ни один из заранее определенных исходов, включая первичную комбинированную конечную точку, состоящую из смерти от любых причин и госпитализации вследствие кардиоваскулярного заболевания (СН, ИМ, нестабильной стенокардии, аритмии или инсульта).

Продолжение следует.

Vascular Health and Risk Management 2010; 6

Перевел с англ. Алексей Терещенко

3v



Мікардіс – єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень^{1,2}



МІКАРДІС
ТЕЛМІСАРТАН

Сила та захист

Посилання: 1. The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559 2. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc. Ref. EMEA/CHMP/676934/2009 (на счень 2011).
Регістраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
MIS35/03/11