

Индивидуализация антигипертензивной терапии: возможности выбора в рамках современных рекомендаций

По материалам XII Национального конгресса кардиологов Украины

21-23 сентября в г. Киеве состоялся XII Национальный конгресс кардиологов Украины – одно из наиболее ожидаемых и масштабных событий в отечественной кардиологии. В рамках мероприятия авторитетные эксперты представляли данные собственных исследований, комментировали результаты недавно завершившихся испытаний и актуальные подходы к ведению пациентов с кардиоваскулярной патологией.



О ключевых критериях, регламентирующих выбор медикаментозной терапии в случае артериальной гипертензии (АГ), рассказал научный руководитель отдела симптоматических гипертензий

Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

– В настоящее время бесспорным является тот факт, что адекватная антигипертензивная терапия играет важную роль в улучшении прогноза у пациентов с АГ. Еще в начале 1990-х гг. были опубликованы результаты крупного метаанализа, свидетельствующие о том, что снижение уровня артериального давления (АД) способствует достоверному уменьшению общей смертности на 13%, частоты возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) – на 23%, кардиоваскулярных событий – на 26%, инсультов – на 30%. Позже в одной из первых работ, выполненных исследовательской группой VPLTTC (2003), было показано, что антигипертензивные препараты основных классов мало отличаются между собой в отношении

способности влиять на общую смертность пациентов с АГ. Так, на фоне терапии β-блокаторами, диуретиками и антагонистами кальция риск смерти от всех причин снижается в среднем на 13% по сравнению с таковым при применении плацебо, а при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – на 16%.

Интерес к прямым сравнительным исследованиям эффективности антигипертензивных препаратов сохраняется, и результаты таких испытаний иногда становятся поводом для формирования заблуждений или сознательного создания мифов, не имеющих под собой серьезных научных оснований. Попробуем сформулировать эти мифы и заблуждения, а также проанализировать данные, на основе которых они возникли.

Миф первый

Тот или иной класс антигипертензивных препаратов имеет преимущества перед другими классами в отношении влияния на общую смертность у больных АГ

В качестве обоснования этого утверждения обычно используются данные нескольких исследований: ADVANCE, LIFE, ASCOT и HYVET.

В испытании ADVANCE, в котором участвовали пациенты старше 55 лет с сахарным диабетом (СД) 2 типа и другими факторами риска, через 2 года после начала лечения ИАПФ и диуретиком наблюдалось снижение относительного риска смерти от всех причин на 14% по сравнению с соответствующим показателем при терапии плацебо ($p=0,025$), что следует рассматривать как вполне ожидаемый результат, согласующийся с результатами вышеуказанных метаанализов.

В исследовании LIFE при сравнении эффективности двух режимов антигипертензивной терапии на основе β-блокатора атенолола и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лосартана в монотерапии или в комбинации с тиазидным диуретиком была продемонстрирована разница 18% в пользу лосартана в отношении влияния на общую смертность при сопоставимом снижении уровня АД.

В исследовании ASCOT было достигнуто уменьшение общей смертности у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска как при назначении комбинированной терапии антагонистами кальция и ИАПФ, так и при лечении комбинацией

β-блокатора и диуретика, при этом в первой группе снижение данного показателя было более выраженным (разница составила 11%; $p=0,0247$).

Однако следует учитывать, во-первых, пограничную достоверность результата, полученного в исследовании LIFE ($p=0,046$), а во-вторых, тот факт, что в вышеуказанных исследованиях преимущества представителей современных классов антигипертензивных препаратов – БРА и ИАПФ – в отношении влияния на риск смерти были доказаны при сравнении этих препаратов со «старым» β-блокатором атенололом, имеющим неблагоприятный метаболический профиль.

Что касается исследования HYVET, в котором удалось добиться значительных результатов – снижения общей смертности на 21% ($p=0,02$) в группе активной антигипертензивной терапии ИАПФ и тиазидным диуретиком, то следует принять во внимание, что сравнение проводилось с плацебо и в этом исследовании участвовали больные АГ старше 80 лет. Значимость результатов исследования HYVET состоит в получении неоспоримых доказательств преимуществ снижения уровня АД у лиц старческого возраста, кардинальным образом изменивших представления об оптимальных терапевтических подходах к ведению таких пациентов,

Миф второй

β-Блокаторы – антигипертензивные препараты 3-й линии терапии АГ

В 2006 г. в рекомендациях NICE (Великобритания) β-блокаторы были исключены из перечня препаратов первого ряда для лечения пациентов с АГ, при этом в европейских руководствах данные препараты все это время оставались на прежних позициях. Следует отметить, что в обновленных рекомендациях NICE (2011) β-блокаторы вновь рекомендованы в качестве препаратов 1-й линии терапии АГ при условии наличия у пациентов сопутствующей патологии. Если принять во внимание, что больные со специальными показаниями к назначению β-блокаторов достаточно часто встречаются в повседневной клинической практике, а снижение частоты сердечных сокращений ассоциируется с уменьшением частоты серьезных кардиоваскулярных событий и риска смерти у пациентов с АГ и ИБС, перенесенным инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью (СН), то становится

очевидным, что препараты этого класса показаны в большом количестве случаев при лечении АГ.

Кроме того, в пересмотре европейских рекомендаций по лечению АГ (2009) отмечено, что, принимая решение о назначении β-блокаторов, следует учитывать неоднородность данного класса лекарственных средств, при этом вазодилатирующие препараты не имеют ограничений к использованию, характерных для классических кардиоселективных препаратов.

Миф третий

Применение β-блокаторов всегда сопряжено с высоким риском развития метаболических нарушений; препараты этой группы не следует назначать пациентам с СД 2 типа

На базе отдела симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины мы провели собственное исследование, в ходе которого сопоставили эффективность, безопасность и влияние на метаболический профиль четырех β-блокаторов: атенолола, карведилола, бисопролола и небиволола. Все вышеперечисленные препараты оказались в равной степени эффективны в снижении уровня офисного и суточного АД, однако на показатели углеводного обмена влияли по-разному. Так, существенное увеличение секреции инсулина и индекса НОМА, характеризующего тканевую чувствительность к этому гормону, наблюдалось у пациентов, принимавших атенолол. При применении остальных β-блокаторов наблюдалось снижение этих показателей. Наиболее выраженное снижение значений индекса НОМА отмечено у пациентов, которым назначали небиволол.

Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований, которые свидетельствуют о том, что небиволол не только не оказывает нежелательного воздействия, а наоборот, способствует оптимизации метаболического профиля пациентов с СД 2 типа.

В исследовании SENIORS с участием пожилых пациентов с СН на фоне применения небиволола не отмечено достоверной разницы в частоте новых случаев СД 2 типа по сравнению с приемом плацебо (рис. 1). В исследовании YESTONO прием указанного препарата сопровождался уменьшением концентрации общего холестерина, триглицеридов, глюкозы в плазме крови на фоне параллельного снижения показателей гликозилированного гемоглобина (рис. 2). Это является неоспоримым доказательством того, что среди β-блокаторов есть препараты, которые можно применять для лечения АГ, а также у пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа без опасений по поводу увеличения риска возникновения нарушений углеводного и липидного обмена. Одним из таких препаратов является небиволол, метаболические эффекты которого принципиально отличаются от таковых атенолола.

Подтверждением разнородности группы β-блокаторов являются новые данные, полученные при изучении эффектов различных ее представителей. В частности, установлено, что современные β-блокаторы с вазодилатирующим эффектом (небиволол, карведилол) по сравнению с бисопрололом оказывают гораздо меньшее влияние на циркадную секрецию мелатонина – гормона, регулирующего естественный сон; кроме того, концентрация небиволола и карведилола в плазме крови остается неизменной во время периодов физической активности, обеспечивая неизменный

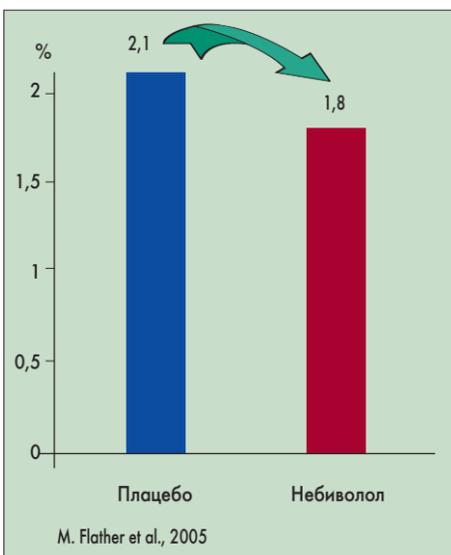


Рис. 1. Частота выявления новых случаев СД 2 типа у пациентов, принимающих небиволол, по сравнению с таковой в группе плацебо: исследование SENIORS

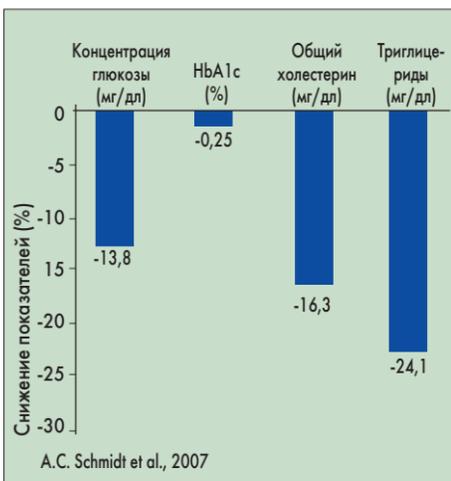


Рис. 2. Метаболические эффекты небиволола у больных СД 2 типа: исследование YESTONO

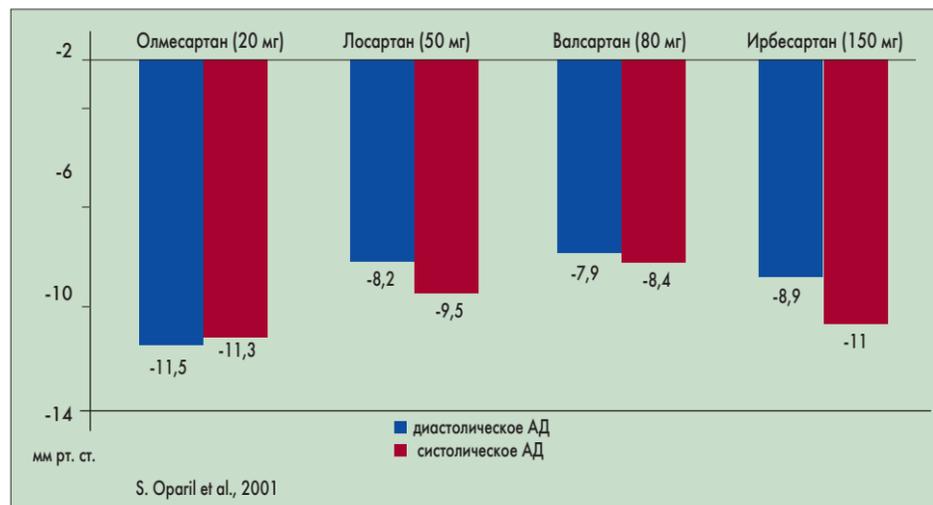


Рис. 3. Антигипертензивная активность олмесартана и других БРА

и постоянный антигипертензивный эффект, в то время как концентрация бисопролола, атенолола и пропранолола увеличивается.

Миф четвертый

БРА оказывают недостаточное влияние на жесткие конечные точки и могут увеличивать риск развития инфаркта миокарда

В связи с этим мифом репрезентативны результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования JIKEI Heart (2007), в котором один из сартанов применяли у жителей Японии – пациентов с АГ высокого кардиоваскулярного риска (с сопутствующими ИБС, СН) на фоне стандартной терапии любыми антигипертензивными препаратами, кроме БРА. Согласно результатам исследования, добавление валсартана в дозе 40-160 мг/сут к уже проводившейся антигипертензивной терапии сопровождалось уменьшением частоты возникновения кардиоваскулярной патологии и смерти от сердечно-сосудистых причин на 39% ($p=0,0002$), инсульта – на 40% ($p=0,028$), потребности в госпитализации по поводу нестабильной стенокардии – на 65% ($p=0,0001$). Лучшие результаты были получены в группе пациентов, которые принимали данный сартан в сочетании с антагонистами кальция. Исследование было прекращено досрочно в связи с явным преимуществом тактики, подразумевавшей дополнительное включение сартана в схему антигипертензивной терапии.

В исследовании HJ-CREATE использование БРА в лечении пациентов с АГ и ИБС приводило к более существенному уменьшению частоты кардиоваскулярных событий у пациентов со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) по сравнению с соответствующим показателем при стандартной терапии, включавшей ИАПФ (Н. Kasanuki, 2007).

Результаты метаанализов показывают, что по способности влиять на частоту инфарктов в общей популяции больных АГ БРА практически не отличаются от ИАПФ (G. Reboldi et al., 2008), а по способности предотвращать инсульты даже имеют некоторые преимущества (R. Tsuyuki, M. McDonald, 2006).

Таким образом, БРА обладают доказанной эффективностью в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и безопасностью в отношении увеличения риска развития инфаркта миокарда у таких больных.

Принимая во внимание данные о наличии у сартанов нефропротекторных свойств, можно утверждать, что при лечении пациентов с АГ и СД 2 типа и нарушенной функцией почек в некоторых случаях следует отдавать предпочтение препаратам этого класса.

В исследовании ROADMAP (2011) у пациентов с дебютом СД 2 типа без альбуминурии на протяжении 48 мес назначали новый БРА олмесартан с целью предупреждения развития диабетической нефропатии. Согласно результатам исследования, применение олмесартана обеспечило снижение частоты развития нефропатии и микроальбуминурии на 23% ($p=0,01$). Отсутствие данных о снижении риска смерти от всех причин и кардиоваскулярной смерти в этом исследовании является вполне объяснимым, если учитывать исходно низкий кардиоваскулярный риск у участников исследования. Однако испытание было продолжено с целью дальнейшего изучения влияния олмесартана на общую и кардиоваскулярную смертность у пациентов низкого риска.

Следует отметить, что олмесартан характеризуется выраженной антигипертензивной активностью (рис. 3) и благоприятным профилем безопасности: частота побочных реакций при его применении минимальна и практически не изменяется даже при значительном увеличении дозы препарата (L.J. Scott, P.L. McCormic, 2008).

Миф пятый

У большинства пациентов с АГ достижение контроля АД возможно при помощи монотерапии

Какими бы привлекательными ни были характеристики какого-либо антигипертензивного препарата, сегодня предоставлены доказательства того, что у большинства больных АГ контроль АД может быть достигнут только благодаря сочетанному приему по крайней мере двух антигипертензивных средств. В современных европейских рекомендациях по лечению АГ указывается на необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии на старте лечения при очень высоком исходном уровне АД, высоком кардиоваскулярном риске и низких целевых значениях АД. Согласно последнему пересмотру европейских рекомендаций наиболее рациональными считаются комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция или диуретиками. При наличии показаний в схему лечения следует включать β -блокаторы.

Привлекательной является идея комбинированного применения ИАПФ и антагонистов кальция, что связано не только с возможностью значительного уменьшения количества побочных эффектов, свойственных обоим компонентам, но и с реальной перспективой одновременного эффективного снижения риска развития инсульта и инфаркта миокарда: известно, что антагонисты кальция обладают доказанным преимуществом перед ИАПФ в отношении снижения частоты инсультов, а ИАПФ более эффективны в предотвращении развития инфаркта миокарда. По данным метаанализа, проведенного P. Verdecchia et al., систематический прием антагонистов кальция позволяет снизить риск возникновения серьезных нарушений церебрального кровообращения атеросклеротического генеза независимо от степени снижения уровня АД и даже при отсутствии последнего. Следует помнить о том, что антагонисты кальция также различаются между собой как фармакодинамическими свойствами, так

и клиническими эффектами. В ходе ретроспективного анализа клинических исследований с использованием различных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда самый низкий уровень общей смертности отмечен у пациентов, принимавших лерканидипин (M. Ortiz, G. Calcino, 2009).

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что величина риска кардиоваскулярной и общей смертности напрямую связана с контролем АД независимо от способа его достижения. В настоящее время не приведены неоспоримые доводы в пользу того, что антигипертензивные средства разных классов отличаются по силе влияния на сердечно-сосудистый риск и общую смертность. Возможность выбора из целого ряда препаратов существенно повышает шансы на достижение целевых значений АД у большей части пациентов с АГ и открывает новые возможности для индивидуализации антигипертензивной терапии.

Подготовила Алена Бугаева



инновационный сартан
Кардосал®
Олмесартан

Непревзойденная
эффективность в снижении АД

Кардосал® 40 мг
Длительное действие: олмесартану медоксимил
28 таблеток, вкритых оболочкой. Для перорального применения

Кардосал® 20 мг
Длительное действие: олмесартану медоксимил
28 таблеток, вкритых оболочкой. Для перорального применения

Кардосал® 10 мг
Длительное действие: олмесартану медоксимил
28 таблеток, вкритых оболочкой. Для перорального применения

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Р.С. № UA/3433/01/01, № UA/3433/01/02, № UA/3433/01/03 от 26.06.07

По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

BERLIN-CHEMIE
MENARINI