

Критерії ефективності лікування артеріальної гіпертензії та вибір оптимального препарату

Сьогодні дуже важливо розуміти головні завдання лікування артеріальної гіпертензії (АГ) й оцінювати його ефективність за допомогою певних критеріїв. У свою чергу, ці критерії є важливим стимулом до розробки більш досконалих шляхів лікування АГ. Більш докладно про ці та інші актуальні питання в галузі ведення пацієнтів з АГ розповідає доктор медичних наук, професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Олег Йосипович Жарінов.

— Ефективність лікування пацієнтів з АГ оцінюють за допомогою багатьох критеріїв. Насамперед — це антигіпертензивний ефект, якого вдається досягнути під час проведення терапії. Окрему групу становлять проміжні або сурогатні критерії, такі як регрес ураження органів-мішеней (серця, судин, мозку), а також покращення якості життя хворих. Крім того, існують критерії, які базуються на даних доказової медицини і відображають зменшення ризику захворюваності й смертності пацієнтів (у тому числі серцево-судинної (СС) смертності, смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС), інсультів), а також частоту виникнення різних комбінованих кінцевих точок.

Послідовно розглянемо, що відомо про кожний з перелічених критеріїв або групи критеріїв ефективності антигіпертензивної терапії та як їх використання у разі вибору препаратів може допомогти покращенню ведення пацієнтів з АГ в реальній клінічній практиці.

Антигіпертензивна дія як критерій ефективності лікування АГ

Ситуація з цим критерієм виглядає найпростішою, оскільки зниження артеріального тиску (АТ) є головною вимогою під час ведення пацієнтів з АГ. Сьогодні визначено цільові рівні АТ, які окремо виділено для різних способів вимірювання цього параметра — офісного, самостійного, добового моніторингу, й існують беззаперечні докази позитивного впливу активного агресивного контролю рівня систолічного АТ (САТ) у хворих різних вікових груп, у тому числі у пацієнтів із супутніми захворюваннями (з ІХС) на прогноз. Що стосується діастолічного АТ (ДАТ), то агресивний контроль цього параметра однозначно знижує ризик смерті від інсульту, причому без вказівки на особливі порогові рівні. Проте за даними ретроспективних аналізів баз даних великих контрольованих досліджень (наприклад, нещодавнього дослідження INVEST) надмірне зниження ДАТ у хворих із супутньою ІХС здатне збільшити ризик смерті від ІХС, і цей факт став однією з підстав для визначення низького рівня ДАТ (<70 мм рт. ст.) як додаткового фактора ризику в пацієнтів з АГ.

Дуже важливою складовою динамічного стеження за пацієнтами з АГ є домашнє вимірювання АТ, яке здійснюють самі пацієнти з допомогою напівавтоматичних приладів і роль якого в сучасній медицині зростає. В окремих ситуаціях велике значення як критерій ефективності лікування має динаміка показників добового моніторингу АТ. Утім насамперед це

стосується пацієнтів з певними формами АГ, наприклад, АГ білого комірця, а також ситуацій, коли є підстави для підозри на наявність рефрактерності до антигіпертензивного лікування.

Варто зазначити, що з точки зору прогнозу пацієнтів показники добового моніторингу, такі як середній рівень АТ в нічні години або середньодобовий рівень АТ, є більш вагомими предикторами ризику серцево-судинних подій і смерті від них, аніж показники офісного АТ. З огляду на це і добовий, і домашній моніторинг АТ потрібно більше застосовувати у клінічній практиці для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії.

Проміжні критерії ефективності лікування АГ

Основними проміжними критеріями ефективності антигіпертензивної терапії традиційно залишаються регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) серця, покращення його систолічної та діастолічної функції, регрес або сповільнення прогресування атеросклеротичних уражень сонних артерій, зменшення виразності протеїнуриї, збільшення швидкості клубочкової фільтрації, корекція та сповільнення прогресування когнітивної дисфункції, покращення якості життя хворих. Ці аспекти ведення хворих на АГ різною мірою вивчено з позиції доказової медицини, і найбільшу кількість даних накопичено сьогодні в галузі вивчення впливу антигіпертензивних препаратів на ГЛШ. Результати багатьох контрольованих досліджень підтвердили, що в пацієнтів, у яких у ході лікування АГ досягається регрес ГЛШ, перспективи виживання є значно кращими порівняно з хворими, у яких антигіпертензивне лікування не вплинуло позитивно на цей показник.

Результати дослідження LIFE — найбільш авторитетного в галузі вивчення проблем, пов'язаних з ГЛШ, свідчать про те, що за допомогою активної антигіпертензивної терапії можна досягнути зменшення індексу маси міокарда ЛШ на 15%, регресу амплітудних електrokардіографічних показників гіпертрофії — на 10-15%.

Загалом при порівнянні різних груп антигіпертензивних засобів щодо їх здатності забезпечувати регрес ГЛШ переваги мають блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) й антагоністи кальцію (АК). Ефекти блокаторів РАС — інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) добре вивчені з позицій доказової медицини. Очевидно, ці препарати чинять специфічний вплив на СС-систему,

зумовлений їх нейрогуморальними ефектами.

Для АК механізм регресу ГЛШ насамперед пояснюють здатністю забезпечувати універсальний ефект зниження АТ. Треба зазначити, що для АК дигідропіридинового ряду існують найбільш переконливі докази їх здатності гальмувати процес атеросклерозу сонних артерій і, можливо, навіть забезпечувати зворотній розвиток атеросклеротичних уражень. Вказаний ефект АК, який уперше було встановлено близько 10 років тому під час дослідження ELSA, очевидно, зумовлений наявністю у цих препаратів антипроліферативної й вазопротекторної дії, а також здатністю до пригнічення агрегації тромбоцитів і корекції ендотеліальної дисфункції.

Що стосується впливу різних антигіпертензивних засобів на функцію нирок, то, без сумніву, цей критерій асоціюється зі значно кращими перспективами життя пацієнтів з АГ і кращим перебігом захворювання порівняно з пацієнтами, у яких не вдається забезпечити корекції ураження нирок. Відомо, що корекція маркерів ураження нирок асоціюється зі зменшенням частоти СС-ускладнень АГ, а серед існуючих груп антигіпертензивних препаратів найбільш переконливі докази впливу на ці маркери мають блокатори РАС, до яких за необхідності додають препарати з групи АК.

У наш час найменш вивченими є питання, пов'язані із впливом АГ на стан судин головного мозку. Ураження мозку ще й досі залишаються своєрідною terra incognita в галузі ведення пацієнтів з АГ, й однією з причин цього є труднощі, пов'язані з їх своєчасною й коректною діагностикою. Під час великих контрольованих досліджень останніх років ураження мозку і вплив на них антигіпертензивної терапії в основному оцінюють за допомогою опитувальників, які дають змогу отримати характеристику когнітивних функцій та оцінити різні аспекти життєдіяльності людини. Серед основних груп антигіпертензивних засобів найбільшу перспективу з приводу цього мають препарати з групи дигідропіридинових АК, БРА, меншою мірою — діуретики. Треба зазначити, що позитивний вплив цих препаратів на прояви ураження мозку і здатність їх коригувати цілком узгоджуються з даними щодо їх ефективності у лікуванні пацієнтів з ізольованою систолічною АГ (САГ) старших вікових груп, у яких, очевидно, проблема ураження мозку є найбільш гострою, про що свідчить збільшення частоти порушень когнітивної функції порівняно з пацієнтами молодшого віку.



О.Й. Жарінов

Дуже важливим критерієм ефективності антигіпертензивної терапії є уникнення створення нових факторів СС-ризiku (насамперед метаболічних, таких як цукровий діабет — ЦД) під час лікування АГ. Вважають, що найбільш сприятливі метаболічні ефекти мають блокатори РАС, а нейтральний (плацебоподібний) вплив на показники вуглеводного і ліпідного обміну — АК.

Зменшення СС-захворюваності й смертності як критерій і мета ефективності лікування АГ

Зменшення СС-захворюваності й смертності є метою лікування АГ, яка певною мірою під час лікування конкретного пацієнта, з одного боку, має дещо віртуальний характер, а з іншого — завжди має залишатися в полі зору лікаря і доноситися до пацієнта. З приводу цього переконливі докази ефективності існують у першу чергу для одночасної корекції множинних факторів ризику, яка є одним з головних завдань лікування АГ. Одночасна корекція підвищення АТ і метаболічних розладів немедикаментозними методами, використання засобів з доведеною ефективністю у вторинній профілактиці СС-захворювань забезпечують колосальне відносне й абсолютне зниження СС-ризiku.

Треба зазначити, що для препаратів різних груп антигіпертензивних засобів докази їх ефективності у попередженні різноманітних ускладнень АГ мають певні особливості. Наприклад, якщо говорити про здатність антигіпертензивних препаратів попереджувати ускладнення, пов'язані з ІХС — нестабільну стенокардію, гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда і смерть від нього, то найбільш переконливо доведено ефективність ІАПФ. Що стосується профілактики інсульту, то найбільш переконливі докази існують для препаратів із групи АК. Основна гіпотеза, за допомогою якої пояснюють цей факт, полягає в наявності в АК універсального ефекту зниження АТ, про який згадувалося раніше і який не залежить від вікових, статевих чи етнічних факторів і може бути реалізований при різних супутніх захворюваннях.

Продовження на стор. 68.

Критерії ефективності лікування артеріальної гіпертензії та вибір оптимального препарату

Продовження. Початок на стор. 66.

Представники групи АК є препаратами вибору для лікування АГ при різних супутніх станах: при стабільній формі ІХС, хронічному обструктивному захворюванні легень, периферичному атеросклерозі, ізольованій САГ у похилому і старечому віці, фонівій брадикардії. На відміну від деяких інших груп антигіпертензивних препаратів АК ніколи не вибували з переліку препаратів першого вибору для лікування АГ протягом останніх 20 років і продовжують зберігатися в ньому і сьогодні разом з діуретиками, ІАПФ і БРА. АК добре вивчено з позицій доказової медицини, насамперед це стосується дигідропіридинних похідних.

Прихильність до лікування як критерій ефективності та стимул еволюції антигіпертензивної терапії

Одна з основних мотивацій для створення нових молекул полягає сьогодні в покращенні переносимості антигіпертензивної терапії, зменшенні кількості побічних ефектів і, як наслідок, збільшенні прихильності до лікування. Таким чином, прихильність до терапії — це той критерій ефективності антигіпертензивних засобів, який стимулює еволюцію фармакотерапії. Наприклад, аналізуючи властивості нових АК, які втілювали у клінічну практику в останні десятиріччя, можна говорити про певну еволюцію антигіпертензивної терапії в цій сфері, яка в основному була спрямована на вирішення важливої проблеми — збільшення прихильності пацієнтів до лікування через покращення переносимості препаратів. Зокрема оригінальний лерканідипін (Занідіп) — представник дигідропіридинних АК, який нещодавно з'явився в Україні, — на відміну від інших препаратів цієї групи характеризується високим ступенем вазоселективності, що сприяє зменшенню частоти виникнення можливих побічних ефектів.

Лерканідипіну притаманна мембраноконтрольована кінетика, яка зумовлює досить швидке забезпечення максимальної концентрації препарату у плазмі крові, з одного боку, і зменшення часу напіввиведення — з другого. Це, у свою чергу, сприяє більш швидкому досягненню ефектів лерканідипіну, а також полегшенню контролю цих ефектів і підбору доз препарату.

Лерканідипін випробовували під час багатьох контрольованих досліджень, коли його ефекти вивчали та порівнювали з ефектами інших антигіпертензивних препаратів першої лінії. У ході цих досліджень для лерканідипіну, зокрема, доведено здатність підвищувати кліренс креатиніну в разі поєднаного його використання з блокаторами РАС і забезпечувати зменшення протеїнурії подібно до препаратів із групи ІАПФ (раміприлу). Дуже важливою перевагою лерканідипіну є те, що порівняно з іншими АК, у тому числі амлодипіном, лерканідипін рідше викликає

набряковий синдром за співставної антигіпертензивної ефективності.

Установлено, що застосування лерканідипіну сприяє збереженню більш високої прихильності до лікування (у 59,3% випадків проти 46,6% при використанні інших АК) через тривалий час (2 роки) після того, як пацієнтам було призначено перший антигіпертензивний препарат з метою лікування АГ. Під час порівняння ступеня прихильності до терапії при використанні різних поширених у клінічній практиці АК через 3 міс після призначення першого препарату цей показник був вищим для лерканідипіну порівняно з амлодипіном, фелодипіном і ніфедипіном. Висока прихильність до лікування лерканідипіном, у свою чергу, сприяє забезпеченню антигіпертензивного ефекту не лише в найближчій, а й у тривалій перспективі, адже препарати можуть бути ефективними лише за умови, що пацієнт їх приймає.

Таким чином, поява на українському ринку оригінального лерканідипіну дає змогу забезпечити лікування АК у пацієнтів з АГ, які гірше переносять інші препарати цієї групи, зокрема, через набряковий синдром.

Говорячи про головні цілі лікування АГ, а саме зниження СС-ризiku, не можна упускати з поля зору ще одну групу препаратів — статини, які сьогодні широко використовують у світі та які мають надзвичайно переконливі докази ефективності щодо покращення прогнозу хворих на АГ. Для статинів сьогодні також існують критерії, за якими ми оцінюємо ефективність цих препаратів, зокрема досягнення цільових рівнів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) крові. У пацієнтів з високим рівнем СС-ризiku за шкалою SCORE критерієм ефективності статинів є рівень ЛПНЩ <2,5 ммоль/л, у пацієнтів з дуже високим СС-ризиком (з наявністю ССЗ, ЦД або помірного/тяжкого захворювання нирок) цільовий рівень ЛПНЩ становить <1,8 ммоль/л.

Таким чином, різні антигіпертензивні засоби характеризуються подібним ефектом щодо зниження АТ, але відрізняються за характером і різноманітністю впливу на фактори ризику і проміжні критерії ефективності лікування АГ. Звичайно, лікар має приймати рішення щодо вибору антигіпертензивного препарату з урахуванням даних доказової медицини. Водночас потрібно зважати на те, що вплив лікування на прогноз пацієнтів у клінічних дослідженнях суттєво залежить від критеріїв відбору хворих, і в реальній клінічній практиці індивідуалізований вибір антигіпертензивного лікування необхідно здійснювати за допомогою багатьох клініко-функціональних критеріїв. При цьому лише забезпечення прихильності пацієнтів до виконання призначень лікаря може дати реальний результат.

Підготувала **Наталія Очеретяна**



Влияние статинов от всех причин: новые

А.Е. Березин, д.м.н., профессор.

Стратегии лечения, направленные на предотвращение преждевременной смерти в популяции, имеют высокую социальную значимость. Поскольку кардиоваскулярные заболевания остаются среди наиболее частых причин смертельного исхода и инвалидизации, проблема повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий рассматривается как приоритетное направление большинством медицинских ассоциаций, часто имеет поддержку на государственном уровне и реализуется в виде национальных программ.

Традиционно улучшение результативности национальных программ связывают с широким внедрением достигшей доказательной медицины, которая, как предполагается, должна помогать в аккумуляции далеко не безграничных ресурсов системы здравоохранения. Как известно, наибольшей результативности при любом вмешательстве можно достичь в случае его проведения либо у пациентов с наиболее тяжелой стадией / степенью заболевания, либо в случае охвата большого контингента больных, что негативно сказывается на экономической составляющей проекта и требует рационального подхода к использованию инфраструктуры.

В контексте профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них гипохолестеринемическая стратегия с применением статинов пользуется заслуженным уважением как доказавшая свою эффективность с помощью различных систем оценок, включая жесткие клинические и суррогатные конечные точки, такие как смертность, выживаемость, частота госпитализаций и новых кардиоваскулярных событий, качество жизни, а также с использованием критериев экономической целесообразности.

В то же время, если для программ вторичной профилактики кардиоваскулярных событий — как фатальных, так и не фатальных — применение статинов рассматривается как необходимое, в случае первичного профилактического вмешательства конкретные подходы не выделены. Основная проблема, являющаяся предметом научной дискуссии, формулируется как неуточненное влияние статинов на уровень общей смертности. Не секрет, что именно возможность его снижения в программах вторичной профилактики, впервые доказанная в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 4S, явилась одним из определяющих оснований для появления первых в своем роде клинических рекомендаций о широком применении статинов в целях улучшения выживаемости. К сожалению, для программ первичной профилактики кардиоваскулярных событий нет четких рекомендаций относительно статинов.

К настоящему времени существует достаточно большое количество завершенных РКИ, посвященных перспективе применения статинов в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Чаще всего внимание привлекают исследования, которые отличаются приемлемым дизайном, четко сформулированными целями, высокой статистической мощностью и достаточной однородностью полученных данных, а именно: AFCAPS/TexCAPS, ALLHAT, ASCOT, ASPEN, CARDS, HYRIM, JUPITER, MEGA, PREVEND IT, PROSPER, WOSCOPS. Результаты этих исследований опубликованы и доступны для анализа и обсуждения.

В таблице представлены сведения о влиянии статинов на показатель общей смертности в различных РКИ. Одним из первых испытаний, посвященных оценке

эффективности статинов в программах первичной профилактики у пациентов пожилого и старческого возраста с наличием кардиоваскулярных факторов риска, явилось исследование PROSPER. На протяжении трех лет наблюдения за пациентами, получавшими правастатин в суточной дозе 40 мг или плацебо, удалось установить, что при достаточно высокой гипохолестеринемической мощности, ассоциированной с редукцией уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 34%, триглицеридов (ТГ) — на 13%, риск возникновения смертельного исхода вследствие коронарных причин, частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта снизились на 15%, при этом не определено благоприятное влияние препарата на показатель общей смертности и динамику когнитивной дисфункции. В то же время в некоторых РКИ, таких как WOSCOPS, ALLHAT, CARDS и ASCOT, прием статинов способствовал снижению уровня общей смертности, хотя популяция обследованных лиц включала больных с ранее диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе стенокардией напряжения, а также пациентов с цереброваскулярными заболеваниями атеротромботической природы. Интересно, что при проведении исследования MEGA было установлено благоприятное влияние правастатина в отношении показателей общей смертности (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,87-0,99). В последующем при анализе результатов многих специально спланированных РКИ исследователи отмечали диссонанс между гипохолестеринемической эффективностью, способностью статинов к снижению кардиоваскулярной смертности и частоты атеротромботических событий при отсутствии их влияния на уменьшение уровня общей смертности. При этом большинство статинов демонстрировали сопоставимую эффективность в различных популяциях пациентов. Исключение из общего правила составил розувастатин, роль которого после завершения испытания JUPITER подвергалась обсуждению.

Именно результаты испытания JUPITER, которые противоречили данным других, ранее завершенных исследований, что требовало дополнительного объяснения, вызвали широкий общественный резонанс. Необходимо отметить, что в данном исследовании приняли участие пациенты среднего возраста обоего пола с уровнем ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л и содержанием циркулирующего С-реактивного белка более 2 мг/л. Запланированный период наблюдения за больными составлял 5 лет, однако испытание было остановлено раньше этого срока решением комитета экспертов по этике. Оказалось, что розувастатин в средней дозе 20 мг/сут продемонстрировал значительно больший по выраженности эффект в отношении снижения риска смерти от всех причин, чем тот, которого можно было бы ожидать исходя из его гипохолестеринемического потенциала. Через 1 год терапии начали расходиться кривые выживаемости: