



Три «К» в лечении артериальной гипертензии: комбинация, комплаенс, контроль

26 апреля в Лондоне (Великобритания) в рамках 22-го Европейского конгресса по гипертензии и кардиоваскулярной протекции состоялся сателлитный симпозиум, организованный Daiichi-Sankyo и The Menarini Group и посвященный одной из наиболее актуальных проблем кардиологии – повышению эффективности контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с помощью выбора рациональных комбинаций и улучшения комплаенса. Предлагаем читателям краткий обзор наиболее интересных докладов, прозвучавших на мероприятии.

Со вступительным словом к гостям симпозиума обратился профессор Стефан Лорен (Европейский госпиталь им. Жоржа Помпиду, г. Париж, Франция). Он отметил, что АГ является глобальной проблемой здравоохранения, и ее актуальность с каждым годом только увеличивается.

Крупный систематический метаанализ, включивший более 5 млн пациентов со всех регионов мира, показал, что начиная с 1980-х гг. среднепопуляционный уровень систолического АД (САД) снижался за десятилетие на 0,8 мм рт. ст. у мужчин и на 1 мм рт. ст. у женщин (G. Danaei et al., 2011). Это положительная тенденция, однако уменьшение средних показателей АД происходит очень медленно. Более того, благоприятная динамика была достигнута за счет стран Северной Америки и Западной Европы (САД соответственно -2,8 и -2,1 мм рт. ст. за 10 лет), в то время как в развивающихся странах средний уровень САД увеличился за десятилетие на 0,9-1,6 мм рт. ст. предположительно в связи с ростом распространенности ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета.

Как известно, АГ является одним из основных факторов риска развития инсульта. В 2011 г. в европейском эпидемиологическом исследовании J. Redon и соавт. установили, что наилучший контроль АД наблюдается в таких странах Европы, как Австрия, Германия, Финляндия и Франция, и в этих же странах отмечается самая низкая смертность от инсульта. В то же время неблагоприятная ситуация в отношении контроля АД и, соответственно, смертности от инсульта была зафиксирована в Венгрии, Беларуси, Латвии, Литве, Эстонии и Российской Федерации. Неудовлетворительный контроль АД, который наблюдается у большинства пациентов с АГ в этих странах, не позволяет надеяться на существенное снижение уровня кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в ближайшем будущем.

Между тем важность эффективной борьбы с АГ на популяционном уровне определяется влиянием антигипертензивной терапии не только на АД, но и на другие маркеры кардиоваскулярного риска, что важно с клинической точки зрения. В связи с этим модифицируемые маркеры риска вызывают в последние годы значительный интерес. По данным метаанализа, проведенного в общей популяции Консорциумом по прогнозу хронической болезни почек (CKDPC, 2010), к таким маркерам относятся скорость клубочковой фильтрации и степень альбуминурии. В исследовании LIFE с лосартаном и в исследовании ONTARGET с телмисартаном снижение выраженности альбуминурии сопровождалось уменьшением частоты кардиоваскулярных событий.

Одним из факторов кардиоваскулярного риска, которые интенсивно изучаются в последние годы, является дисфункция эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, развивающаяся под влиянием воспаления. В этой связи особый интерес представляют результаты плацебо-контролируемого исследования EUTOPIA, в котором изучался новый блокатор рецепторов ангиотензина II олесартан. Результаты исследования показали, что уже через 12 нед терапии олесартаном в дозе 20 мг/сут происходило значительное снижение концентрации маркеров воспаления: С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) (Fliser et al., 2004).

Профессор Алехандро де ла Сьерра (Университет г. Барселоны, Испания) представил доклад «Терапия на основе олесартана: как достичь целевых уровней АД у большинства пациентов?».

– Важнейшая задача врача, занимающегося лечением пациентов с АГ, состоит в достижении и поддержании целевых цифр АД у как можно большего числа больных. Наиболее эффективное решение этой задачи подразумевает три простых шага:

- выбрать оптимальный класс антигипертензивных препаратов;

- использовать оптимальный препарат из этого класса;

- при необходимости дополнить лечение другим антигипертензивным препаратом (препаратами), хорошо сочетающимся с первым, для повышения вероятности контроля АД и максимальной защиты органов-мишеней.

В настоящее время эксперты сходятся во мнении о том, что одним из лучших классов антигипертензивных препаратов являются БРА, и это мнение основывается на веских аргументах.

Ведущие современные руководства (ESH/ESC, 2007; NICE, 2011) рассматривают БРА как антигипертензивный класс препаратов первой линии для старта антигипертензивной терапии. Преимущества БРА перед другими классами антигипертензивных средств для снижения АД были получены в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, таких как LIFE, MOSES и др. В исследовании Malasso и соавт. (2010) БРА олесартан был более эффективен в снижении АД по сравнению с рамиприлом, который считается эталонным представителем класса ингибиторов АПФ. В этом исследовании средние показатели 24-часового, дневного и ночного АД, определенные с помощью СМАД, в конце лечения были на 2,0, 1,8 и 2,4 мм рт. ст. ниже в группе олесартана ($p=0,02$ для всех сравнений) по сравнению с группой рамиприла.

Беспорным преимуществом БРА является очень хорошая переносимость, сравнимая с таковой плацебо. Law и соавт. (2003) установили, что частота побочных эффектов тиазидных диуретиков, β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов является дозозависимой, а ингибиторы АПФ вызывают кашель одинаково часто во всем диапазоне терапевтических дозировок. В то же время риск появления побочных эффектов БРА является очень низким независимо от используемой дозы.

Если рассматривать БРА как оптимальный выбор для проведения антигипертензивной терапии, то следующим этапом будет выбор наиболее достойного представителя этого класса, и таким препаратом можно считать олесартан. Преимущества олесартана перед другими БРА обусловлены не только более эффективным снижением АД (Fabia et al., 2007), но и другими благоприятными эффектами, которые непосредственно влияют на механизмы развития АГ и ее осложнений:

- снижение уровня маркеров воспаления (исследование EUTOPIA; Fliser et al., 2004);
- профилактика возникновения микроальбуминурии (исследование ROADMAP; Haller et al., 2011);
- уменьшение объема атеросклеротических бляшек (исследование MORE; Stumpe et al., 2007);
- замедление ремоделирования стенки артерий (исследование VIOS; Smith et al., 2008).

В 2007 г. Fabia и соавт. провели независимый метаанализ 47 рандомизированных исследований, в которых антигипертензивная эффективность БРА изучалась с помощью амбулаторного мониторинга АД (АМАД). В результате было доказано, что по эффективности снижения как систолического, так и диастолического АД олесартан превосходит все остальные БРА – лосартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан и эпросартан (рис. 1).

Исследование ROADMAP было спланировано для изучения способности олесартана предотвращать появление микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа. Все участники исследования имели как минимум один дополнительный фактор кардиоваскулярного риска и при этом нормальную почечную функцию на момент включения. Пациентов рандомизировали для получения олесартана 40 мг/сут ($n=2232$) или плацебо ($n=2215$), при этом разрешалось использовать дополнительные антигипертензивные препараты (кроме ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы) для достижения целевого АД ($\leq 130/80$ мм рт. ст.). В качестве первичной конечной точки исследования оценивали время до развития микроальбуминурии. В результате

наблюдения, которое продолжалось в среднем 3,2 года, было установлено, что олесартан снижает риск появления микроальбуминурии на 23% по сравнению с плацебо ($p=0,01$).

После осуществления выбора препарата для начала антигипертензивной терапии следует определить и использовать при необходимости наиболее оптимальный второй компонент лечения.

Метаанализ, проведенный Wald и соавт. (2009), показал, что добавление второго антигипертензивного средства другого класса значительно эффективнее снижает САД, чем удвоение дозы принимаемого ранее препарата. В руководстве ESC (2007) указаны предпочтительные комбинации различных классов антигипертензивных препаратов, при этом БРА рекомендуется сочетать с тиазидными диуретиками или блокаторами кальциевых каналов.

Помимо монопрепарата олесартан доступен в виде фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТЗ)*. В крупном клиническом исследовании назначение комбинации олесартан/ГХТЗ сопровождалось дозозависимым снижением САД, значительно более выраженным, чем при использовании одного из компонентов в монотерапии (Chrysant et al., 2004).

В рекомендациях ESH/ESC (2009) указывается, что «комбинирование БРА с блокатором кальциевых каналов или тиазидным диуретиком обеспечивает эффективное снижение АД и высокую частоту контроля АД у различных категорий пациентов с АГ и при этом позволяет получить лучший профиль переносимости, чем при использовании ингибиторов АПФ».

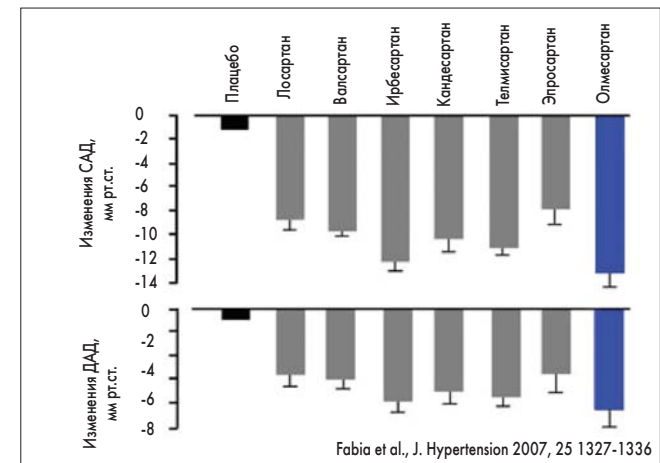


Рис. 1. Антигипертензивная эффективность (и вероятность достижения целевого АД) зависит от выбора конкретного БРА

В заключение следует отметить, что, назначая антигипертензивную терапию, врач должен быть уверен в том, что она эффективна у большинства пациентов с АГ в отношении снижения АД и в улучшении прогноза, безопасна, хорошо переносится и удобна в использовании. Олесартан отвечает всем перечисленным современным требованиям к антигипертензивным препаратам. Этот препарат обеспечивает высокую антигипертензивную эффективность, а его фиксированная комбинация с ГХТЗ позволяет достичь еще более выраженного снижения АД. В клинических исследованиях доказана способность олесартана влиять на важные факторы кардиоваскулярного риска, следовательно, назначая этот препарат, врач может рассчитывать на улучшение прогноза пациента. Переносимость олесартана сравнима с таковой плацебо, а при его комбинированном назначении с другими препаратами (например, с ГХТЗ) безопасность лечения повышается. Применение фиксированной комбинации олесартана и ГХТЗ упрощает терапию и улучшает комплаенс.

Профессор Мишель Бурнье (клиника Университета Водуа, г. Лозанна, Швейцария) более подробно остановился на преимуществах фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

– Преимущества применения фиксированных комбинаций в лечении АГ не ограничиваются одним лишь

*В Украине олесартан и олесартан/гидрохлортиазид представлены препаратами Кардосал® и Кардосал® плюс (Berlin-Chemie/Menarini).

Продолжение на стр. 46.

Три «К» в лечении артериальной гипертензии: комбинация, комплаенс, контроль

Продолжение. Начало на стр. 45.

удобством применения — комбинирование в одной таблетке нескольких антигипертензивных препаратов с разными взаимодополняющими механизмами действия повышает эффективность и безопасность терапии.

Опасения по поводу отсутствия гибкости терапии, которые высказывались после появления на рынке первых фиксированных комбинаций на сегодня не актуальны: современные комбинированные препараты представлены всевозможными дозировками, что позволяет подобрать сочетание доз, необходимое каждому конкретному пациенту.

Интересно, что фиксированные сочетания антигипертензивных препаратов могут быть более эффективными в достижении целевых уровней АД, чем свободные комбинации этих же препаратов. Исследования, в которых проводилось сравнение фиксированных и свободных комбинаций, немногочисленны, однако метаанализ этих работ, проведенный Gupta и соавт. (2010), показал, что применение фиксированных комбинаций ассоциируется с увеличением вероятности контроля АД на 30%.

С точки зрения безопасности лечения ФК позволяют использовать каждый компонент в более низких дозах, что положительным образом сказывается на риске развития побочных эффектов.

Наконец, немаловажным вопросом является стоимость лечения, которая при использовании ФК в большинстве случаев оказывается более низкой, чем при применении свободных комбинаций.

Профессор Филипп ван де Борн (кардиологическое отделение Госпиталя им. Эразма, г. Брюссель, Бельгия) рассмотрел возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии в реальной клинической практике, сделав акцент на важности комплаенса в достижении главных целей лечения пациентов с АГ.

— В настоящее время в Европе большинство пациентов с АГ не достигают контроля АД, как того требуют клинические руководства, при этом главным фактором недостаточного контроля является низкая приверженность больных к лечению.

В исследовании Bramley и соавт. (2006) было установлено, что уровень комплаенса оказывает достоверное влияние на частоту достижения целевых цифр АД, при этом низкий (<50%), средний (50-79%) и высокий комплаенс (≥80%) ассоциировался с контролем АД у 33, 34 и 43% пациентов соответственно.

комплаенс снижался более чем в 2 раза, причем зафиксировано два момента его наиболее резкого снижения: через 3-4 мес после начала терапии и через 6-8 мес.

В целом проблема снижения приверженности пациентов к лечению является многофакторной, однако основное влияние на комплаенс оказывают две группы факторов: связанные с терапевтической инертностью и обусловленные собственно назначенным лечением.

Опрос, проведенный в рамках исследования SHARE, показал, что уровень САД, который врачи считают приемлемым, в среднем составляет 131,6 мм рт. ст. (Redon et al., 2011). В то же время для значительной части опрошенных клиницистов «комфортный» уровень САД составлял 140 мм рт. ст. и выше. В этом же исследовании было показано, что врачи начинают беспокоиться об адекватности контроля АД у своих пациентов при САД в среднем 148,7 мм рт. ст., а немедленные действия по модификации лечения предпринимают только при САД 168,2 мм рт. ст.

Важно, что врач может эффективно воздействовать на обе группы факторов, влияющих на приверженность пациентов к терапии. Оперативно реагируя на неадекватный контроль АД у своих пациентов, врач может существенно повысить комплаенс и, соответственно, улучшить долгосрочный контроль АД.

Другим путем повышения приверженности больных к лечению является назначение такого антигипертензивного препарата, который позволит достичь целевых уровней АД и при этом будет хорошо переноситься. Поэтому при выборе препарата необходимо учитывать его способность снижать АД, которая различается не только для разных классов антигипертензивных средств, но и в пределах одного класса. Например, в классе БРА наиболее эффективным в снижении АД является олмесартан.

Кроме того, огромное значение имеет удобство и простота схемы приема препарата, оказывающая непосредственное влияние на комплаенс. Поэтому рекомендуется выбирать антигипертензивные препараты, которые назначаются 1 раз в день, а при необходимости комбинированного лечения предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям.

Не менее важной является хорошая переносимость антигипертензивной терапии. Как известно, существенным преимуществом БРА перед ингибиторами АПФ является значительно более низкая частота таких побочных эффектов, как кашель и ангионевротический

отек. В то же время недавно было установлено, что переносимость ингибиторов АПФ и БРА отличается также внутри этих классов, при этом прослеживается тенденция к лучшей переносимости более современных препаратов (рис. 2).

В заключение хочется отметить, что главное условие высокого комплаенса состоит в том, чтобы убедить пациента принимать назначенное ему лечение, объяснить ему важность долгосрочного поддержания целевого АД в отношении профилактики осложнений и улучшения выживаемости. Антигипертензивную терапию нельзя рассматривать как простой

рутинный прием препаратов, это — длительная совместная работа врача и пациента, и каждый член этой команды должен осознавать поставленные цели и способы их достижения.

С полным содержанием симпозиума можно ознакомиться на http://www.infomedica.com/webcasts/2012/ESH/satellite_symposia1.php

Подготовил **Алексей Терещенко**

Кардиология • Новости

Высокая частота сердечных сокращений в покое — предиктор неблагоприятных неврологических исходов после инсульта

Новый анализ исследования PRoFESS показал, что частота сердечных сокращений (ЧСС), измеряемая в состоянии покоя, играет важную прогностическую роль у пациентов, перенесших инсульт [1].

PRoFESS — крупнейшее исследование по вторичной профилактике инсульта, в котором более 20 тыс. пациентов, перенесших ишемический инсульт, были рандомизированы для получения клопидогреля или комбинированного препарата ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола с пролонгированным высвобождением. Кроме того, участников дополнительно рандомизировали для получения телмисартана или плацебо. Согласно основным результатам исследования ни один из антитромбоцитарных режимов не показал преимуществ над другим, а прием телмисартана не влиял на риск основных кардиоваскулярных событий.

Новый анализ PRoFESS был проведен с целью изучения связи кардиоваскулярных и неврологических конечных точек с исходной ЧСС у участников исследования. По исходной ЧСС в покое пациентов разделили на квинтили, и для каждого квинтиля определили частоту достижения первичной конечной точки (повторный инсульт) и вторичной конечной точки (сумма всех случаев повторного инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сосудистых причин). Кроме того, оценивались такие клинические исходы, как развитие или усугубление сердечной недостаточности; частота смерти, не связанной с сосудистыми причинами; тяжесть остаточных явлений инсульта по модифицированной шкале Rankin и индексу Barthel; когнитивная функция по опроснику MMSE.

В результате было установлено, что исходная ЧСС не проявляла значимой корреляции с первичной конечной точкой, комбинированной вторичной конечной точкой и сердечной недостаточностью. В то же время была установлена статистически значимая ассоциация ЧСС с важнейшей конечной точкой — общей смертностью, при этом в двух верхних квинтилях ЧСС (77-82 и >82 уд/мин) риск смерти от всех причин был соответственно на 42 и 74% выше по сравнению с нижним квинтилем ($p < 0,0001$). Риск сосудистой смерти (начиная с ЧСС $71 \leq 76$ уд/мин; ОР 1,39; $p < 0,0001$) и смерти от несосудистых причин (с ЧСС > 82 уд/мин; ОР 1,66; $p = 0,0016$) также проявляли сильную корреляцию с более высокими показателями исходной ЧСС. Авторы анализа подчеркивают, что повышенный риск смерти оставался таковым и после поправки на множество других факторов, включая исходное артериальное давление.

Однако наиболее интересным, по мнению авторов, результатом нового анализа стало то, что низкие исходные показатели ЧСС ассоциировались с лучшими неврологическими исходами по шкале mRS и индексу Barthel и менее выраженным когнитивным ухудшением по MMSE через 3 мес после инсульта.

В редакционном комментарии к статье профессор Сверр Кьелдсен (Университет г. Осло, Норвегия) и профессор Питер Окин (Медицинский колледж им. Вейла Корнелла, г. Нью-Йорк, США) отметили, что обнаружение прогностической связи между ЧСС и неврологическими исходами ишемического инсульта может оказать большое влияние на подходы к вторичной профилактике этого заболевания [2]. По их мнению, следует инициировать рандомизированное контролируемое исследование с ЧСС-снижающими препаратами у пациентов, перенесших инсульт.

Литература

- Bohm M., Cotton D., Foster L. et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability and cognitive decline in patients after ischaemic stroke. Eur Heart J 2012; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs250. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
- Kjeldsen S.E. and Okin P.M. High resting heart rate predicts mortality, disability, and cognitive decline in patients after ischaemic stroke: time for additional selective I(f) channel inhibitor trials? Eur Heart J 2012; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs260. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.

Подготовил **Алексей Терещенко**

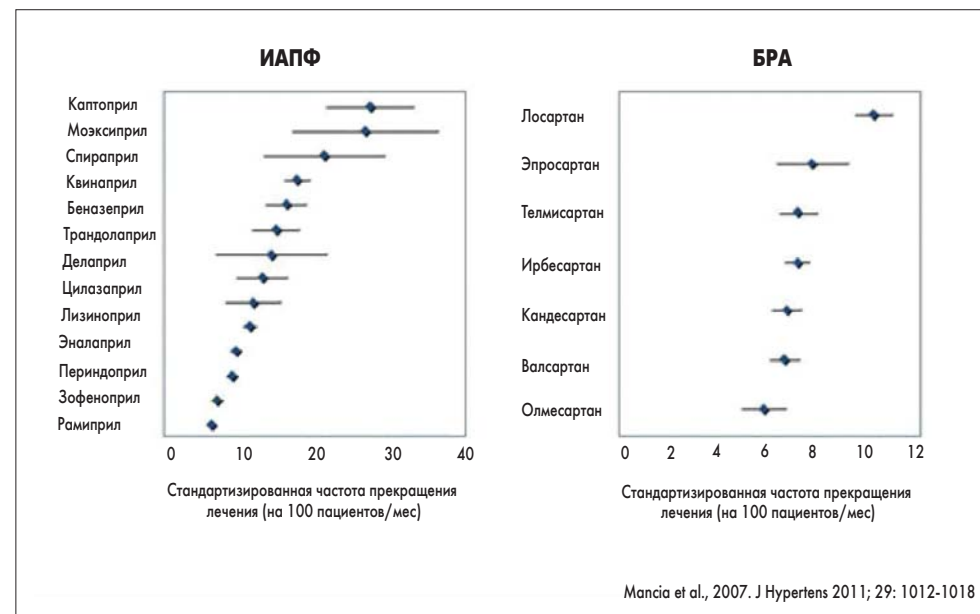


Рис. 2. Внутриклассовые различия в переносимости ингибиторов АПФ и БРА обуславливают разную частоту прекращения лечения

Один из наиболее действенных способов повышения эффективности антигипертензивной терапии состоит в том, чтобы назначать лучшие с точки зрения комплаенса препараты, которые пациенту будет комфортно принимать длительно.

Следует отметить, что приверженность к лечению снижается со временем. Так, Vnejs и соавт. (2008) проанализировали данные 4783 пациентов с АГ — участников 21 клинического исследования IV фазы и установили, что через год после назначения терапии