

Ю.Н. Сиренко, д.м.н., профессор, А.Д. Радченко, д.м.н., от имени участников исследования «Лечи АГ правильно», Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Эффективное лечение АГ в Украине: возможно ли изменить ситуацию?

Результаты украинского исследования «Лечи АГ правильно»



Ю.Н. Сиренко



А.Д. Радченко

Эффективный контроль артериального давления (АД) во всем мире и в частности в Украине остается актуальной проблемой, с которой чаще всего сталкиваются врачи первичного звена здравоохранения, поскольку именно к ним в первую очередь обращаются за медицинской помощью пациенты с артериальной гипертензией (АГ).

Недавно в Украине завершилось исследование, в котором участвовали 198 врачей общей практики; научный руководитель исследования – главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Кардиология», руководитель отдела симптоматических гипертензий Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

Необходимость проведения этого исследования продиктована несколькими причинами, главными из которых являются широкая рас-

пространенность АГ и низкая частота эффективного контроля АД как в мире, так и в Украине. Согласно данным официальной статистики более 12 млн взрослого населения Украины имеют повышенный уровень АД (>140/90 мм рт. ст.), при этом эффективный контроль данного параметра обеспечивается менее чем в 14% случаев.

В связи с этим главными задачами, которые ставили перед собой исследователи, были определение распространенности АГ среди пациентов, посещающих терапевта, и изучение возможностей, которые предоставляет использование данных доказательной медицины в отношении влияния на эффективность лечения АГ в амбулаторных условиях. С этой целью была выбрана пошаговая эффективная тактика антигипертензивного медикаментозного ведения больных для достижения контроля АД согласно современным рекомендациям. Такой подход полностью соответствует современным тенденциям и требованиям к ведению пациентов с АГ, поскольку вышеуказанным факторам и методам влияния на них в последние годы уделяется большое внимание.

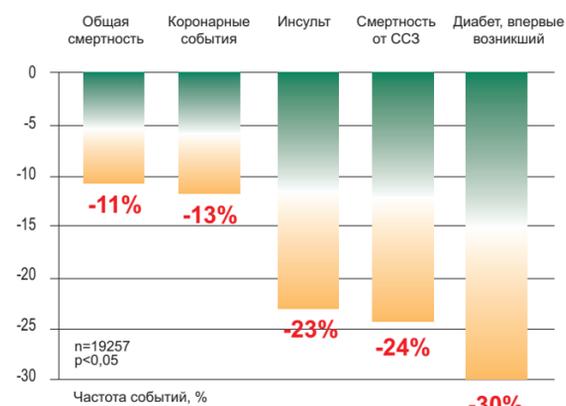
Согласно последним украинским рекомендациям, утвержденным МЗ Украины (приказ № 384 от 24.05.2012), 50-75% больных АГ необходимо назначение комбинированной антигипертензивной терапии. Это пациенты, которые имеют 2 и 3 степень повышения АД или высокий / очень высокий риск. Рациональными комбинациями двух препаратов считают следующие: диуретик + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретик + блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция (АК), ИАПФ + АК, БРА + АК. Если же необходимо назначать три или более антигипертензивных препарата, то четких рекомендаций не существует, ведь практически отсутствуют рандомизированные исследования, в которых бы изучали и сравнивали эффективность тройных комбинаций. В рекомендациях также указывается, что преимущество имеет применение фиксированных комбинаций (ФК) в режиме «один прием один раз в сутки». Это позволяет улучшить приверженность больного к лечению, устранить вероятность назначения нерациональной комбинации (как правило, в ФК входят компоненты, которые доказали свою эффективность при совместном применении в клинических исследованиях и действуют на различные звенья патогенеза АГ), снизить затраты на лечение (часто стоимость ФК меньше, чем суммарная стоимость каждого компонента).

В Украине в последний год сформировались некоторые искусственные ограничения в назначении ФК, связанные с пилотным проектом, разработанным на основе постановления Кабинета Министров Украины «О проведении пилотного проекта по внедрению системы государственного регулирования цен на лекарственные средства для больных гипертонической болезнью» (№ 340 от 25.04.2012). Согласно этому пилотному проекту на семь молекул препаратов для лечения АГ вводилось государственное регулирование цен и частичное возмещение пациенту стоимости указанных лекарств. Целью данного проекта было, во-первых, создать механизм государственного регулирования цен на препараты; во-вторых, разработать пути возможного перехода на страховую медицину и рецептурный отпуск лекарственных средств. Для этого взяли наиболее употребляемые молекулы антигипертензивных препаратов (согласно статистике продаж в Украине), цены на которые колеблются от низких до очень высоких. В данный перечень не были включены другие молекулы, потому что они либо дешевле и колебание цен минимально (например, диуретики), либо являются менее употребляемыми (например, БРА). Ограничения перечня были в значительной мере обусловлены целью проекта – «разработкой механизмов» регулирования цен и частичного возврата денег. Невозможно сразу осуществить эту задачу в отношении всех препаратов, так как это сопряжено со значительными сложностями. При этом разработчики проекта подчеркивают, что лечение пациентов с АГ следует проводить на основе действующих рекомендаций и приказов, в первую очередь приказа МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г., где нет никаких указаний относительно возможного использования исключительно семи молекул для снижения АД и четко делается акцент на роли ФК. Однако на практике оказалось, что под влиянием административного вмешательства врачи начали выписывать рецепты исключительно на «пилотные» препараты. Данные препараты, безусловно, являются эффективными средствами для лечения АГ, но большинство больных нуждаются в комбинированной терапии; как правило,

половина из них характеризуются низкой приверженностью к лечению, которую можно существенно улучшить путем назначения эффективных ФК.

В разрезе результатов двух исследований – ASCOT и ACCOMPLISH – в настоящее время перспективной для терапии АГ считается комбинация дигидропиридиновых АК и ИАПФ. В этих исследованиях такая комбинация оказалась более эффективной в снижении частоты сердечно-сосудистых событий, чем комбинация диуретик + бета-адреноблокатор и ИАПФ + диуретик соответственно. Особого внимания заслуживают результаты исследования ASCOT с участием более чем 19 тыс. пациентов с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС). Использование терапии на основе амлодипина ± периндоприла позволило достичь контроля АД у большинства больных. **Оптимальный контроль АД на фоне лечения амлодипином ± периндоприлом обеспечил статистически достоверное снижение частоты коронарных событий (на 13%), сердечно-сосудистой смертности (на 24%), фатального и нефатального инсульта (на 23%) и общей смертности (на 11%) по сравнению с терапией ателололом ± бендрофлуметиазид (рис. 1).**

Рис. 1. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности на фоне терапии амлодипином ± периндоприлом в исследовании ASCOT



Особенностью исследования ASCOT было то, что параллельно с основным проводилось много дополнительных субисследований, благодаря чему стало возможно определить, почему одна комбинация более эффективна, чем другая. Так, было доказано, что комбинация амлодипин + периндоприл обеспечивала лучший контроль ночного и центрального АД, значительно уменьшала колебания (вариабельность) АД как в течение одного визита, так и между визитами, характеризовалась значительно лучшим метаболическим профилем. В других исследованиях было показано, что компоненты данной комбинации уменьшают гипертрофию левого желудочка и жесткость артерий. В исследовании EUROPA прием периндоприла способствовал снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и остановки сердца у пациентов с ИБС. Амлодипин является эффективным препаратом для лечения вазоспастической стенокардии, что позволяет назначать данную комбинацию больным с АГ и ИБС.

Современная концепция лечения АГ сегодня предполагает не просто снижение офисного АД, но и обеспечение контроля АД в течение суток, удержание целевого уровня офисного АД на последующих визитах при длительном наблюдении и эффективное снижение центрального АД, что позволит улучшить прогноз. Именно благодаря соответствию этим критериям для проведения настоящего исследования была выбрана ФК периндоприл + амлодипин.

На рынке Украины фиксированная комбинация периндоприл + амлодипин представлена компанией «Сервье» (Франция) под торговым названием Би-Престариум. Особенностью данной рациональной комбинации является не только то, что она доказала эффективность в многочисленных исследованиях, но и то, что Би-Престариум имеет различные дозы компонентов комбинации – 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг. Таким образом, практическому врачу предоставляется возможность индивидуально подходить к решению вопроса о том, с какой дозы начинать терапию и дозу какого компонента увеличивать.

Целью данного исследования было оценить, во-первых, возможность и безопасность применения ФК периндоприл + амлодипин в качестве стартовой терапии у больных с впервые выявленной или неконтролируемой предыдущим лечением АГ, а во-вторых, интенсивность терапии, назначаемой врачами общей практики.

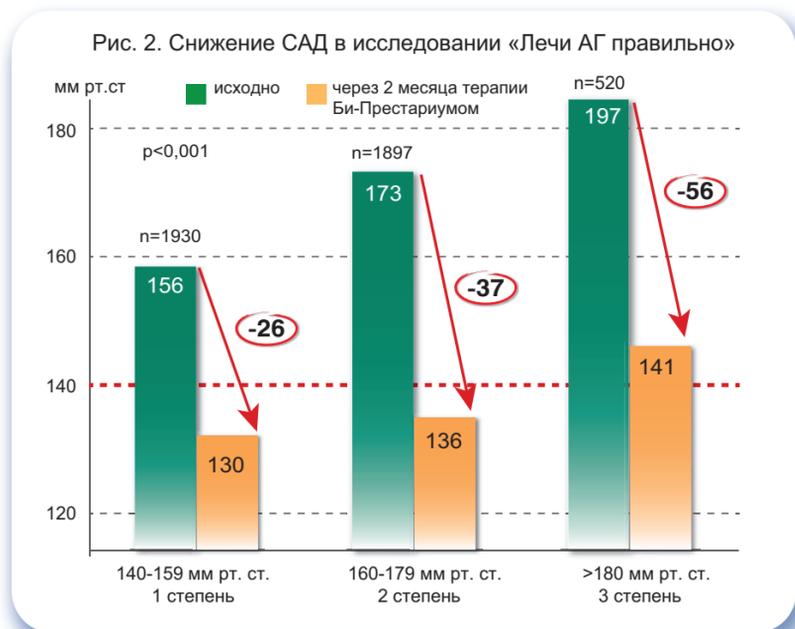
В исследование включили 4424 пациента с различной степенью повышения АД, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Всех больных лечили врачи общей практики амбулаторно. Средний возраст пациентов составил 60,0±11,4 года (35,4/64,6% – мужчины/женщины). Большинство больных, включенных

в исследование, — 3517 (79,5%) — ранее получали антигипертензивную терапию, остальные — 907 (20,5%) пациентов — либо не принимали антигипертензивные лекарственные средства, либо АГ у них была впервые выявленной. Среди применявших препараты для снижения АД 1557 (44,3%) находились на монотерапии, 1960 (55,7%) — на комбинированной терапии.

Всем пациентам проводили измерение офисного АД и частоты сердечных сокращений на всех этапах наблюдения. Фиксированную комбинацию Би-Престариум назначали в дозах 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг. В дальнейшем в течение первого месяца доза могла быть увеличена или было рекомендовано к лечению добавлять индапамид ретард в дозе 1,5 мг 1 раз в сутки (Арифон-ретард, компания «Сервье», Франция). Лечащий врач мог сам решать, какую дозу комбинации назначать. Длительность лечения составила 2 мес.

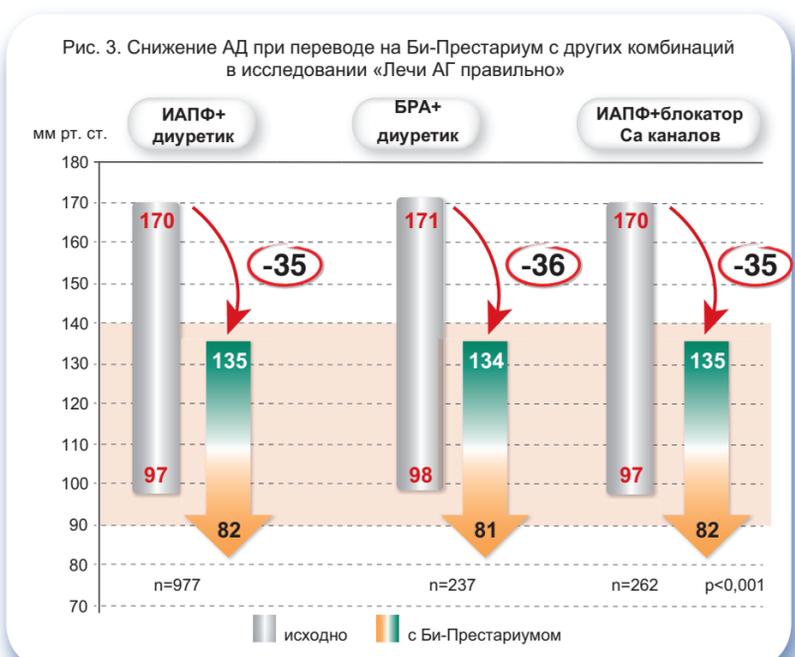
Первичной конечной точкой служило снижение АД у включенных в исследование больных. Вторичными конечными точками являлись: доля пациентов, у которых было достигнуто целевое АД < 140/90 мм рт. ст.; доля больных, у которых возникли побочные реакции.

На фоне назначенного лечения уровни систолического и диастолического АД (САД/ДАД) достоверно снизились с 167,9±15,0 / 96,8±9,5 до 144,4±12,9 / 86,1±8,5 мм рт. ст. (p<0,001/0,001) на этапе 1 мес и до 133,7±9,5 / 80,7±6,9 мм рт. ст. (p<0,001/0,001) на этапе 2 мес. Среднее снижение САД и ДАД составило соответственно 34,3±14,1 и 16,1±9,3 мм рт. ст. Целевое АД было достигнуто у 63% пациентов, которые прошли все этапы исследования. Эффективность назначенного лечения зависела от начального уровня АД: чем выше был исходный показатель, тем большей была степень его снижения — на 26 мм рт. ст. у пациентов с 1 степенью АГ, на 37 мм рт. ст. у пациентов со 2 степенью АГ и на 56 мм рт. ст. у пациентов с САД >180 мм рт. ст. (рис. 2).



Наибольшая частота достижения целевого уровня АД на фоне приема ФК периндоприл/амлодипин отмечалась у пациентов, ранее не получавших лечение, — 73,2%; несколько меньшая — у тех, кто принимал один препарат (63,8-68,2%) и комбинацию лекарственных средств (48,7-59%).

Таким образом, назначение ФК периндоприл + амлодипин больным с АГ обеспечивало эффективное снижение АД и достижение его целевого уровня у подавляющего большинства включенных в исследование пациентов. Чем большим был начальный уровень АД, тем большей — степень снижения АД. Кроме того, эффективность данной комбинации была выше у больных, ранее не получавших лечение или принимавших один антигипертензивный препарат, чем у пациентов, леченных комбинацией антигипертензивных препаратов, что, вероятно, связано с более высоким исходным уровнем АД в группах комбинированной терапии (рис. 3). Но и при переводе на ФК периндоприл/амлодипин вне зависимости от предыдущей антигипертензивной комбинации (например, комбинации ИАПФ и диуретик, сартан и диуретик) обеспечивалось снижение САД более чем на 35 мм рт. ст., благодаря чему удавалось достичь целевой уровень АД.



Терапия ФК хорошо переносилась больными, побочные реакции развивались лишь в 0,9% случаев. Среди побочных эффектов лечения чаще всего регистрировали кашель (0,2%) и периферические отеки (0,2% случаев). Серьезные побочные явления не отмечены. Отмена ФК из-за побочных реакций потребовалась только у 11 (0,25%) пациентов. Это можно объяснить разнонаправленным действием компонентов комбинации, когда отдельные составляющие нивелируют негативное влияние друг друга. Так, периферические отеки возникают на фоне приема амлодипина и связаны с его выраженным периферическим вазодилатирующим эффектом. Точкой приложения действия являются прекапиллярные сосуды, которые расширяются, при этом увеличивается приток крови, а отток не изменяется. На фоне же применения ИАПФ происходит расширение прекапиллярных и посткапиллярных сосудов и таким образом уменьшаются внутрикапиллярное давление и вероятность возникновения периферических отеков.

Частота развития кашля в нашем исследовании составила 0,2%, это значительно меньше, чем в исследованиях V. Bahl и соавт. (1,5%), EUROPA (2,7%) и ПЕРСПЕКТИВА (0,5%), что лишь частично объясняется рандомизацией пациентов. Возможно, все же существуют механизмы, посредством которых именно амлодипин способствует уменьшению вероятности возникновения кашля.

Выводы

1. Назначение Би-Престариума в течение 2 мес лицам с впервые выявленной или неконтролируемой предыдущим лечением АГ способствовало достоверному снижению САД и ДАД на 34,3 и 16,1 мм рт. ст. соответственно и достижению их целевых уровней у 63% больных.
2. Эффективность назначенной терапии зависела от исходного уровня АД: чем выше был данный показатель, тем большей была степень его снижения и меньшей — частота достижения целевого уровня (25,9/14,2 мм рт. ст. и 78,6%; 37,6/16,6 мм рт. ст. и 54,3% и 56,4/21,4 мм рт. ст. и 33,7% при начальном САД 140-159, 160-179 и >180 мм рт. ст. соответственно). Кроме того, наибольшая частота достижения целевого уровня АД на фоне приема Би-Престариума отмечалась у пациентов, ранее не получавших лечение (73,2%), несколько меньшая — у принимавших один препарат (63,8-68,2%) и комбинацию лекарственных средств (48,7-59%).
3. Данное исследование продемонстрировало существование некоторой инертности среди врачей в вопросе лечения больных: несмотря на отсутствие достижения целевого уровня АД у половины пациентов, не были увеличены дозы компонентов Би-Престариума до максимальных и не назначался дополнительно третий антигипертензивный препарат.
4. Терапия Би-Престариум хорошо переносилась больными, побочные реакции возникли только у 0,9% пациентов. Среди побочных эффектов чаще всего регистрировали кашель (0,2% случаев) и периферические отеки (0,2%). Серьезные побочные явления не отмечены. Отмена препарата Би-Престариум из-за побочных реакций потребовалась лишь у 11 (0,25%) больных.
5. Результаты нашего исследования показали эффективность стратегии назначения пациентам с АГ ФК периндоприл + амлодипин в ежедневной клинической практике в Украине, что позволит этим больным избежать значительного количества сердечно-сосудистых осложнений, как было доказано в исследовании ASCOT.

Информация предназначена для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику

Би-ПРЕСТАРИУМ

Периндоприла аргинин+амлодипин, 1 таб/день

Показания - артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

Эффективно снижает артериальное давление на всех стадиях АГ^{1,2}

стабильный суточный контроль АД^{1,3,4}

снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 24%^{5*}

Би-ПРЕСТАРИУМ. Фармакологическая группа: АТС С09В В04. Показания: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца. Противопоказания: Повышенная чувствительность к периндоприлу, амлодипину или другим составляющим препарата; беременность, период кормления грудью, шок (кардиогенный шок), нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда в первые 28 дней, обструктивный выход из левого желудочка, ангионевротический отек, тяжелая артериальная гипотензия. Побочные реакции: При приеме Би-Престариума могут наблюдаться нежелательные эффекты, которые перечислены ниже: со стороны дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, аллергические реакции, изменения лабораторных показателей. Подробную информацию можно найти в инструкции для медицинского использования. Особенности использования: Для пациентов с почечной недостаточностью необходимо подбирать дозу в зависимости от клиренса креатинина и ответа пациента на лечение. В состав препарата входит лактоза, поэтому не рекомендуют назначать данный препарат при врожденной непереносимости галактозы, синдроме мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточности лактазы Лилла. Детальные сведения в инструкции для медицинского использования. Условия отпуска: По рецепту. Подробную информацию смотрите в Инструкции для медицинского применения. P. н. №UA/8748/01/02, №UA/8748/01/03, №UA/8748/01/04 от 07.08.2008. Приказ МОЗ Украины №39 от 07.08.2008.

1. Инструкция для применения медицинского препарата Би-Престариум. 2. Hatala R. et al. Clin Drug Investig 2012. Published online. 3. Hurst M. et al. Drugs. 2001; 61(6): 867-896. 4. Hernandez R.H. et al. Blood Press Monit. 2001; 6(1): 47-57. 5. Danbolt B., Sever P., Poulsen N. et al. Lancet. Published online. - September 4, 2005.

* В исследованиях использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом тербутилатом. Периндоприл тербутилатин 4 мг является эквивалентным периндоприлу аргинину 5 мг. Периндоприл тербутилатин 8 мг является эквивалентным периндоприлу аргинину 10 мг. Инструкция для применения медицинского препарата Би-Престариум/Престариум.

Леб Лабораутор Сервье
Киев, ул. Воровского, 24. Тел. (044) 490-34-41. Факс: (044) 490-34-40

Для дополнительной информации посетите сайт www.servier.ua