

Артериальная гипертензия: эволюция подходов к лечению

13 сентября в рамках образовательного онлайн-проекта состоялся вебинар с участием председателя научно-методического совета медицинского центра мэрии г. Москвы, доктора медицинских наук, доцента кафедры терапии Российского университета дружбы народов Ильи Вадимовича Егорова, доклад которого был посвящен эволюции подходов к лечению наиболее распространенной в мире патологии – артериальной гипертензии (АГ) – и ее осложнений.

— Эпоха медикаментозного лечения АГ началась в 50-е гг. прошлого века, когда появились гидралазин и резерпин — первых двух препаратов, способных эффективно снижать уровень артериального давления (АД) и предотвращать его повышение, — открыло возможности влияния на течение АГ.

Десятилетие спустя были синтезированы тиазидные диуретики, которые и сегодня используются во многих схемах антигипертензивной терапии. Появление в середине 60-х гг. бета-адреноблокаторов стало одним из наиболее важных событий в кардиологии. Джеймс Блэк, синтезировавший в 1958 г. пропранолол, в то время даже представить не мог, насколько важной для человечества окажется новая молекула. Появление в 70-х гг. еще одного класса антигипертензивных средств — блокаторов кальциевых каналов (БКК) — существенно расширило терапевтические возможности АГ, а в 80-е гг. произошел настоящий переворот в подходах к лечению этой патологии с выходом на рынок ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), имевших ошеломляющий клинический и коммерческий успех на протяжении последующего десятилетия. Сегодня восторги по поводу препаратов этой группы несколько уменьшились, что связано, в первую очередь, с открытием так называемого феномена ускользания, характеризующегося постепенным нарастанием уровня основного эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензина II (АТ II) на фоне длительной терапии ИАПФ. Механизм действия ИАПФ заключается в предупреждении образования АТ II из АТ I путем воздействия только на АПФ-зависимый путь, при этом альтернативные пути синтеза АТ II (например, химазный в тканях) продолжают работать. АТ II, образующийся альтернативными путями, активирует АТ₁-рецепторы, запуская процессы повреждения органов-мишеней. Таким образом, длительное применение ИАПФ сопряжено с ослаблением блокады РААС, что впоследствии клинически реализуется в ухудшение контроля артериального давления и ремоделирование органов-мишеней. Дальнейшие исследования показали, насколько важной является адекватная блокада РААС у больных АГ. Именно поэтому появление в 90-х гг. прошлого столетия представителей новой группы антигипертензивных препаратов — блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) — стало выдающимся событием в истории развития и усовершенствования медикаментозной терапии АГ.

БРА, в отличие от ИАПФ, осуществляют прямую блокаду АТ₁-рецепторов с нивелированием эффектов АТ II вне зависимости от путей его образования, и при их длительном применении не наблюдается феномен ускользания. Сартаны имеют лучший профиль переносимости, поскольку, в отличие от ИАПФ, не вызывают сухого кашля и ангионевротического отека. БРА метаболически нейтральны, не влияют на сердечный ритм, бронхиальную проходимость, эректильную функцию, что выгодно отличает их от некоторых представителей группы бета-адреноблокаторов. Эффективность сартанов не зависит от возраста, пола, расы и варианта гемодинамики, что также обуславливает их преимущества в лечении АГ в ряде ситуаций.

В настоящее время сартаны обладают обширной и наиболее передовой доказательной базой в отношении эффективности в снижении риска развития тяжелых, в том числе фатальных сердечно-сосудистых осложнений АГ. Эффективность сартанов в профилактике инсультов превосходит таковую представителей других групп антигипертензивных препаратов, что было показано в исследованиях SCOPE и MOSES. В исследованиях JIKEI Heart Study и KYOTO HEART продемонстрированы преимущества перед любым другим антигипертензивным лечением не только в снижении риска инсульта, но и в улучшении прогноза в целом.

Особый интерес сегодня вызывает новый БРА олмесартан (Кардосал), имеющий едва ли не наибольший среди всех представителей своей группы коэффициент связывания с АТ₁-рецепторами ангиотензина II благодаря обладанию уникальным механизмом, обеспечивающим пролонгированное подавление прессорных эффектов ангиотензина II, в том числе у нормотензивных

пациентов. Клинически это свойство олмесартана реализуется в выраженный антигипертензивный эффект и улучшение суточного профиля АД.

В клинических исследованиях и врачебной практике показана способность олмесартана в небольших дозах (10 и 20 мг) обеспечивать выраженное снижение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) у пациентов с мягкой и умеренной АГ.

Установлена более высокая частота достижения целевого АД на фоне приема олмесартана по сравнению с валсартаном и лосартаном (T.D. Giles et al., 2007). По данным post-hoc анализа, олмесартан в дозе 20 мг/сут на протяжении 8 нед терапии способствовал более значительному снижению среднесуточного АД по сравнению с валсартаном в дозе 80 мг/сут (S. Oparil et al., 2001).

В 2010 г. завершилось клиническое исследование ESPORT, в котором сравнивали эффективность и безопасность современного ИАПФ рамиприла, широко применяющегося в клинической практике, и Кардосала в лечении пожилых пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ. В исследование включили 1102 пациента в возрасте 65–89 лет с ранее леченной и нелеченной АГ (офисные уровни ДАД составили 90–109 мм рт. ст.; САД — 140–179 мм рт. ст.). Больные были рандомизированы в группы лечения Кардосалом в дозе 10 мг/сут и рамиприлом в дозе 2,5 мг/сут в течение 12 нед. У пациентов, у которых не удалось достигнуть целевых показателей АД (<140/90 мм рт. ст. для лиц без сахарного диабета — СД и <130/80 мм рт. ст. для лиц с СД), на 2-й и 6-й неделе лечения проводилась коррекция терапии с удвоением дозы препаратов; максимальные дозы составили 40 мг/сут для Кардосала и 10 мг/сут для рамиприла. При анализе данных через 12 нед терапии было отмечено достоверно более выраженное снижение уровня АД в группе Кардосала по сравнению с группой рамиприла (p<0,01). Так, в группе Кардосала снижение САД и ДАД составило 17,8 и 9,2 мм рт. ст. против 15,7 и 7,7 мм рт. ст. в группе рамиприла соответственно. Частота достижения целевых уровней АД была также выше в группе Кардосала по сравнению с рамиприлом (52,6 против 46,0% соответственно; p<0,05). Преимущество Кардосала в снижении (рис. 1) АД было особенно выражено в последние 6 ч между приемами лечения, то есть был отмечен его выраженный пролонгированный устойчивый эффект. Более стойкий контроль АД на протяжении 24 ч при приеме Кардосала подтверждался более высокими значениями индекса сглаживания по сравнению с рамиприлом. Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих группах (3,6% в группе Кардосала и 3,6% в группе рамиприла). Таким образом, было убедительно показано преимущество нового представителя БРА олмесартана в лечении пожилых пациентов с эссенциальной АГ, которые наиболее часто встречаются в практике врачей общего профиля, семейных врачей и кардиологов. Лечение с использованием олмесартана обеспечивает эффективный, продолжительный контроль АД у таких пациентов на фоне хорошей переносимости терапии. Указанные преимущества позволяют рассматривать олмесартан как препарат выбора в этой клинической группе.

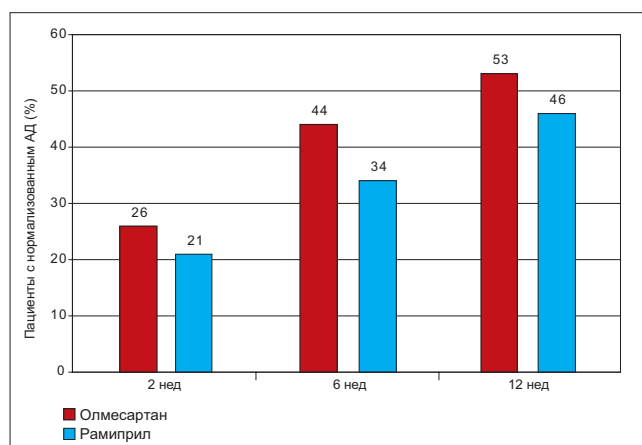


Рис. 1. Исследование ESPORT: преимущества Кардосала перед рамиприлом в достижении целевых цифр АД у пожилых пациентов



И.В. Егоров

В исследованиях с олмесартаном был получен ответ на еще один актуальный для каждого кардиолога и терапевта вопрос о возможностях препарата в лечении пациентов с систолической АГ. Большинство антигипертензивных препаратов действуют одновременно на САД и ДАД, вместе с тем хорошо известно, что чрезмерное снижение ДАД ассоциируется с увеличением кардиальных рисков. Как показали результаты исследований с участием пациентов с эссенциальной и систолической АГ, олмесартан способствовал избирательному снижению ДАД в зависимости от его исходного уровня: в подгруппе больных с эссенциальной АГ уровень САД снижался в среднем на 30 мм рт. ст., а ДАД — на 23 мм рт. ст., в то время как в подгруппе пациентов с систолической АГ снижение уровня САД оставалось столь же значительным, а уровень ДАД снижался в среднем лишь на 5 мм рт. ст.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что олмесартан — антигипертензивный препарат нового поколения, обладающий преимуществами в контроле и обеспечении оптимального суточного профиля АД, а также в лечении эссенциальной и систолической АГ у пожилых пациентов. Помимо вышеперечисленных эффектов олмесартана, известны и другие, не связанные с его антигипертензивным действием.

В экспериментальных исследованиях показано, что олмесартан обладает локальным противовоспалительным эффектом, предотвращает формирование начальных стадий кардиоваскулярного ремоделирования, способствует регрессии гипертрофии левого желудочка, снижает экскрецию альбумина с мочой, способствует уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, предотвращает развитие атеросклеротической бляшки.

Доказательства наличия у олмесартана вазопротекторного и противовоспалительного эффектов, не связанных непосредственно с антигипертензивным действием, были получены и в клинических исследованиях. В небольшом исследовании EUTOPIA с участием больных АГ высокого риска показано, что олмесартан (Кардосал) способствует достоверному снижению уровня маркеров воспаления: С-реактивного белка (рис. 2), фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, а также моноцитарного хемотаксического протеина-1. M. Sugihara и соавт. (2009) показали, что противовоспалительный эффект олмесартана существенно превосходит таковой у валсартана. Поскольку воспаление считается сегодня важнейшим механизмом развития и прогрессирования атеросклеротического процесса, этот эффект олмесартана имеет большое значение для успешного лечения пациентов с атеросклерозом, который часто сопутствует АГ.

В исследовании VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) олмесартан в отличие от бета-адреноблокатора атенолола индуцировал регресс сосудистого ремоделирования независимо от

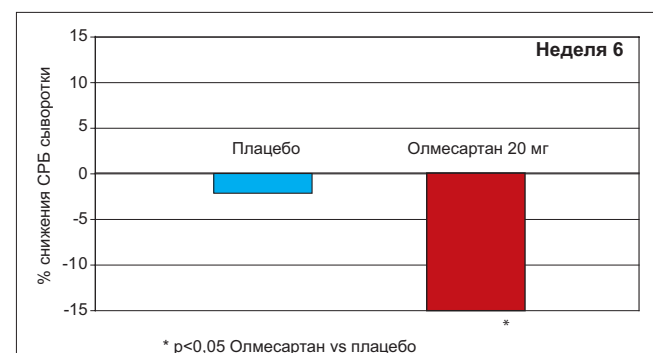


Рис. 2. Исследование EUTOPIA: Кардосал достоверно снижает уровень высокочувствительной фракции СРБ

Продолжение на стр. 68.

Артериальная гипертензия: эволюция подходов к лечению

Продолжение. Начало на стр. 68.

выраженности антигипертензивного эффекта. Применение ольмесартана в этом исследовании привело к достоверному улучшению соотношения «стенка/просвет сосуда» вследствие уменьшения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) до практически нормальных показателей, чего не отмечалось в группе лечения ателололом (рис. 3).

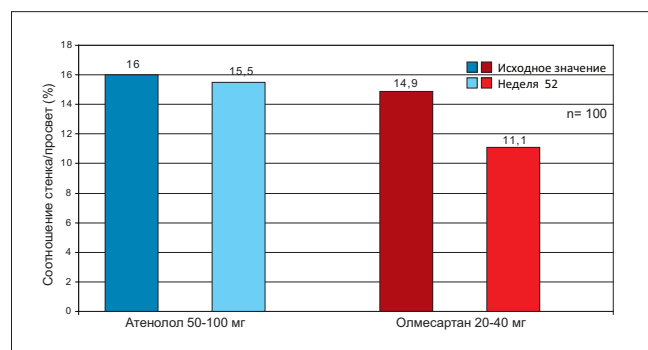


Рис. 3. Исследование VIOS: Кардосал достоверно уменьшает соотношение стенки/просвет

В исследовании MORE оценивали динамику ТКИМ и объем атеросклеротических бляшек сонных артерий на фоне двухлетней терапии ольмесартаном и ателололом. Согласно результатам исследования лечение ольмесартаном привело к уменьшению ТКИМ и объема крупных атером, что было установлено с помощью двух- и трехмерного УЗИ (рис. 4).

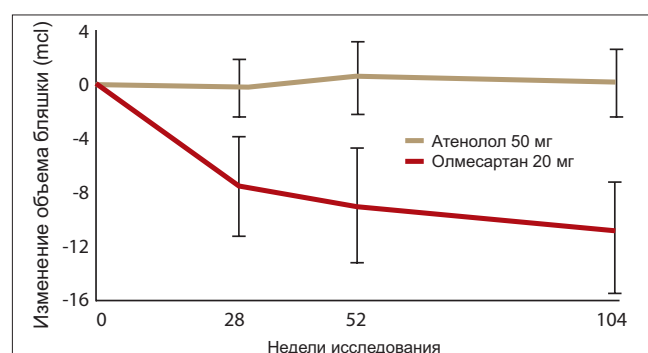


Рис. 4. Исследование MORE: Кардосал достоверно снижает объем атеросклеротической бляшки в сравнении с ателололом

Доказанный антиатеросклеротический эффект ольмесартана имеет особенно важное значение в условиях российских реалий, поскольку в Российской Федерации доля пациентов с атеросклерозом, принимающих статины, ничтожно мала, и еще меньше больных принимают эти препараты в достаточной дозировке.

В процессе изучения эффектов ольмесартана доказана его способность влиять на патогенетические звенья кардиоренального континуума и наличие выраженного нефропротекторного эффекта. В исследовании ROADMAP с участием более 4 тыс. пациентов с АГ и СД 2 типа без исходной микроальбуминурии (МАУ) была показана эффективность ольмесартана в торможении развития почечной патологии и увеличении времени до возникновения МАУ по сравнению с плацебо в среднем на 146 дней. В течение периода наблюдения частота развития МАУ в группе ольмесартана оказалась на 23% ниже ($p=0,01$) по сравнению с группой плацебо (рис. 5). Благоприятный нефропротекторный эффект ольмесартана значительно не зависел от исходных уровней АД, степени компенсации СД, исходного состояния функции

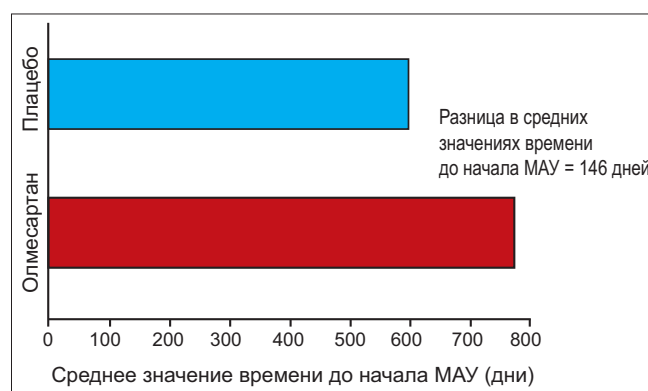


Рис. 5. Исследование ROADMAP: Кардосал задерживает время до возникновения МАУ на 23%

почек. Таким образом, ольмесартан является препаратом выбора в большом количестве клинических ситуаций, учитывая его высокую антигипертензивную эффективность, способность оптимизировать суточный профиль АД, избирательно оказывать выраженное влияние на САД у пациентов с систолической АГ, обеспечивать различные органопротекторные эффекты, в том числе выраженный и ранний нефропротекторный эффект. К дополнительным преимуществам ольмесартана следует отнести отсутствие взаимодействия с системой цитохрома Р450 при его преобразовании из фармакологически неактивной формы – ольмесартана медоксамила. В связи с этим ольмесартан может применяться одновременно с препаратами, часто используемыми в лечении кардиологических пациентов и метаболизирующимися с помощью этой системы, – варфарином, дигоксином, статинами. Стартовая доза ольмесартана обычно составляет 10 мг/сут, что обусловлено его выраженным антигипертензивным эффектом. При необходимости дозу увеличивают до 20 или 40 мг/сут.

Между тем сегодня наши представления о механизмах формирования АГ основываются на концепции, согласно которой в развитии этого заболевания большое значение имеет совокупность нескольких этиопатогенетических факторов. Одновременное влияние на эти факторы обеспечивает наибольший успех в лечении, в связи с чем в современных подходах к лечению АГ монотерапию с использованием какого-либо одного «идеального» антигипертензивного средства сменила комбинированная терапия с использованием как минимум двух препаратов с различным механизмом действия.

Ольмесартан хорошо комбинируется с большинством различных антигипертензивных лекарственных средств, что приводит к потенцированию или истинной суммации эффекта. И сегодня в нашем распоряжении, помимо монопрепарата Кардосал в дозировках 10, 20 и 40 мг, находится фиксированная комбинация ольмесартана и гидрохлортиазида – Кардосал плюс. Препарат Кардосал плюс выпускается в дозировках 25/12,5 мг и 20/25 мг для ольмесартана и гидрохлортиазида соответственно.

Гидрохлортиазид – хорошо известный и давно применяемый в клинической практике тиазидный диуретик. Тиазидные диуретики были и остаются одной из самых востребованных групп антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью в снижении уровня АД и частоты осложнений АГ, не уступающей таковой у препаратов других групп. В частности, это было доказано в исследовании ALLHAT (2002 г.), продолжавшемся 4,9 года, с рекордным на то время количеством участников – 33 357 лиц с АГ в возрасте 55 лет или старше, имевших по крайней мере один фактор риска. В этом исследовании эффективность тиазидного диуретика в снижении частоты развития основных конечных точек – риска смерти от всех причин, инсульта, острых коронарных событий и всех сердечно-сосудистых событий – не уступала таковой ИАПФ лизиноприла и БКК амлодипина. У пациентов с сердечной недостаточностью диуретик имел преимущество в снижении риска смерти и госпитализаций по сравнению с ИАПФ и БКК. Таким образом, был сделан вывод, что нет никаких оснований для того, чтобы не начинать лечение АГ с тиазидных диуретиков, которые в низких дозах метаболически почти нейтральны (для гидрохлортиазида низкими являются дозы 12,5 и 25 мг).

К преимуществам комбинации ольмесартана и гидрохлортиазида относится взаимное усиление эффекта препаратами обеих групп, позволяющее сохранять клиническую эффективность при использовании низких доз каждого из них, что благоприятно сказывается как на переносимости терапии, так и на приверженности к ней больных.

Таким образом, ольмесартан (Кардосал) и его фиксированная комбинация с гидрохлортиазидом (Кардосал плюс) являются высокоэффективными в лечении АГ и предупреждении ее осложнений. Доказанное влияние ольмесартана на различные звенья кардиоваскулярного и кардиоренального континуумов, собственный клинический опыт его применения позволяют рекомендовать ольмесартан в качестве препарата первого выбора в лечении АГ, в том числе осложненной формы заболевания.

<http://medusovka.ru/video/view/721>

Подготовила Татьяна Спринся

Кардиология • Новости

Влияние терапии β-блокаторами на отдаленную смертность после острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST в эру чрескожного коронарного вмешательства

Современные клинические руководства рекомендуют долгосрочную терапию β-блокаторами для снижения смертности после ОИМ. Тем не менее эта рекомендация основана преимущественно на доказательствах, полученных до широкого внедрения в клиническую практику ЧКВ и тромболитической терапии.

Цель исследования – изучить влияние терапии β-блокаторами на смертность у пациентов с ОИМ, подвергшихся ЧКВ.

Методы. В исследование включили 5628 пациентов, госпитализированных не позднее 24 ч от возникновения симптомов ОИМ с элевацией сегмента ST и успешно перенесших экстренное ЧКВ.

Результаты. На протяжении наблюдения в среднем 1430 дней смертность у пациентов, получавших и не получавших β-блокаторы, не различалась (5,2 vs 6,2% соответственно; $p=0,786$). Многомерный анализ показал, что терапия β-блокаторами не ассоциировалась со сниженным риском смерти (ОР 0,935; $p=0,534$). В то же время анализ подгрупп выявил, что лечение β-блокаторами было связано с достоверно более низкой смертностью у пациентов группы высокого риска, к которой были отнесены больные с оценкой по шкале GRACE i121 (ОР 0,596; $p=0,005$) и пациенты, получавшие диуретики (ОР 0,602; $p=0,016$), в то время как у пациентов группы низкого риска β-блокаторы на смертность не влияли.

Выводы. В популяции больных, перенесших ЧКВ по поводу ОИМ с элевацией сегмента ST, длительная терапия β-блокаторами снижает риск смерти только в подгруппе пациентов высокого риска.

Nakatani D., Sakata Y., Suna S. et al. Impact of Beta Blockade Therapy on Long-Term Mortality After ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Am J Cardiol.*

Опубликовано онлайн 7 декабря 2012 г.

Ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина LCZ696 при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: двойное слепое рандомизированное исследование II фазы

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) составляет до половины всех случаев сердечной недостаточности и ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью. До настоящего времени ни один лекарственный препарат или метод лечения не доказал свою эффективность в лечении СНсФВ.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность LCZ696, первого в своем классе препарата с двойным механизмом действия (ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина – ARNi), у пациентов с СНсФВ. LCZ696 состоит из двух антигипертензивных препаратов – блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана и новой молекулы ANU-377 в соотношении 1:1. ANU-377 является пролекарством и в организме человека под действием деэстераз путем деэтилирования превращается в LBQ657. LBQ657, в свою очередь, ингибирует фермент неприлизин, ответственный за деградацию предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, которые снижают артериальное давление в основном за счет уменьшения объема циркулирующей крови.

Методы. В исследовании PARAMOUNT пациентов с СН II-IV класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка $\geq 45\%$ ($n=301$) рандомизировали для получения LCZ696 ($n=149$; до 200 мг 2 р/сут) или валсартана ($n=152$; до 160 мг 2 р/сут). Первичной конечной точкой было изменение NT-proBNP через 12 и 36 нед лечения. Исследование проводилось с ноября 2009 по январь 2012 года в 65 клинических центрах 13 стран.

Результаты. После 12 нед терапии уровни NT-proBNP составили 605 пг/мл в группе LCZ696 vs 835 пг/мл в группе валсартана (ОР 0,77; $p=0,005$). Тем не менее через 36 нед разница между группами уже не была статистически значимой ($p=0,20$). Результаты также показали, что лечение LCZ696 ассоциировалось с улучшением показателей объема левого предсердия и класса NYHA через 12 и 36 нед. Переносимость LCZ696 была хорошей; профиль побочных эффектов соответствовал таковому валсартана.

Выводы. У пациентов с СНсФВ LCZ696 уменьшал уровень NT-proBNP после 12 нед терапии в большей степени, чем валсартан, и хорошо переносился. Значимость этого эффекта в отношении клинических исходов предстоит определить в будущих исследованиях.

Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9851): 1387-1395

Подготовил Алексей Терещенко