

Как предотвратить повреждение органов-мишеней при артериальной гипертензии? Коррекция метаболических нарушений

Какова реальная эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) в Украине? Как происходит поражение органов-мишеней и насколько возможно предотвратить этот процесс в результате лечения больных АГ в нашей стране? Определенная информация была получена в результате обсервационного исследования EUROASPIRE IV, посвященного изучению эффективности вторичной профилактики у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты испытания продемонстрировали значительные расхождения между издаваемыми рекомендациями и реальной клинической практикой, выражающиеся в том, что многие пациенты не достигают целевых показателей модифицируемых факторов риска развития ССЗ.

Впервые в данном исследовании среди 26 стран Европы приняла участие Украина. Научный грант был предоставлен ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма».

Из Украины в исследование были включены больные (n=631) обоего пола в возрасте моложе 80 лет, перенесшие в период от 6 мес до 3 лет до начала испытания операцию аортокоронарного шунтирования, перкутанное коронарное вмешательство, либо лица, которые были госпитализированы по поводу острого инфаркта миокарда (с элевацией сегмента ST или без нее), острого коронарного синдрома без повышения уровня тропонина.

Внушают оптимизм следующие данные: доля лиц, не осведомленных о наличии у них АГ, в Украине составляет 8% (средний показатель в Европе – 27%), тогда как 95% украинских пациентов с ССЗ информированы об уровне собственного артериального давления (АД); в Европе – 87%). Однако, несмотря на это, доля лиц с уровнем АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. в указанной популяции в Украине составляет 73%, что превышает даже довольно значительный средний общеевропейский уровень (67%). Если ориентироваться на рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по профилактике (2012) и учитывать долю пациентов с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (для лиц с АД $\geq 140/80$ мм рт. ст.), вышеуказанный показатель снизится до 43%, что тоже немало, поскольку речь идет о больных с диагностированными ССЗ, которые должны находиться под пристальным врачебным контролем, и соответственно, в большинстве своем достигают в процессе лечения целевых уровней АД.

В чем же причина того, что пациенты с АГ после инфаркта миокарда не достигают целевого уровня АД? Предположительно, проблема не в том, что АГ – модифицируемый фактор сердечнососудистого риска – недостаточно полно диагностируется в Украине, а в неадекватной ее коррекции. Во-первых, следует отметить низкий комплаенс больных в отношении постоянного применения антигипертензивной терапии, что связано с отсутствием комбинированного лечения в назначениях врачей. Во-вторых, часто используются неправильные дозировки антигипертензивных средств, что приводит к низкому показателю достижения целевых уровней АД и, соответственно, поражению органов-мишеней (изменений со стороны эндотелия сосудов, развитию гипертрофии миокарда, нарушению почечной функции).

Сегодня основным документом, регулирующим лечение АГ в Украине, являются рекомендации «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2012), однако изданные в 2013 г. рекомендации по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов / Европейского общества

гипертензии (ESC/ESH), Объединенного национального комитета 8 (США) (JNC8) и Американского общества гипертензии / Международного общества гипертензии (ASH/ISH) требуют некоторого уточнения в общеизвестных методах лечения.

Классификация уровней офисного АД в рекомендациях ESC/ESH осталась прежней. Так, оптимальное нормальное АД $\leq 120/80$ мм рт. ст., нормальное АД – 120-129/80-84 мм рт. ст., высокое нормальное АД – 130-139/85-89 мм рт. ст., первая степень АГ – 140-159/90-99 мм рт. ст., вторая – 160-179/100-109 мм рт. ст., третья – $\geq 180/110$ мм рт. ст.; кроме того, выделяют изолированную АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД < 90 мм рт. ст.).

Также осталось прежним определение степени сердечнососудистого риска. Так, например, при первой степени повышения АД при отсутствии отягощающих факторов определяется низкий риск повреждения органов-мишеней; при выявлении 1-2 факторов риска (курение, ожирение, дислипидемия, отягощенная наследственность, возраст и т. д.) констатируется средний сердечнососудистый риск; в случае наличия сахарного диабета (СД) или хронического заболевания почек сердечнососудистый риск оценивается как высокий; если у больного диагностируется ишемическая болезнь сердца на фоне АГ, можно сделать вывод об очень высоком сердечнососудистом риске.

Факторами, которые влияют на прогноз АГ, являются мужской пол, возраст (мужчины > 55 лет; женщины > 65 лет), курение, дислипидемия, общий холестерин $> 4,9$ и/или холестерин липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (мужчины $< 1,0$ ммоль/л, женщины $< 1,2$ ммоль/л), триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, глюкоза 5,6-6,9 ммоль/л, сниженная толерантность к глюкозе, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²), абдоминальное ожирение (для европеоидной расы: окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см), ранний семейный анамнез ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет), пульсовое АД (у лиц пожилого возраста) > 60 мм рт. ст., наличие электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (индекс Соколова-Лайона $> 3,5$ мВ; RaVL $> 1,1$ мВ; вольтажный индекс Корнелла > 244 мВхмс), эхокардиографически подтвержденная гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин > 115 г/м², у женщин > 95 г/м²), уплотнение стенки артерии (толщина комплекса «интима/медиа» $> 0,9$ мм), скорость распространения пульсовой волны на бедренной артерии > 10 м/с, лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$, скорость клубочковой фильтрации 30-60 мл/мин/1,73 м², микроальбуминурия 30-300 мг/сут или отношение альбумин/

креатинин 30-300 мг/г, 3,4-34 мг/ммоль (предпочтительно в утренней моче), СД, уровень глюкозы натощак $> 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) по двум повторным измерениям и/или гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) $> 7\%$, и/или концентрация глюкозы в плазме крови после нагрузки $> 11,0$ ммоль/л, хроническое заболевание почек, цереброваскулярная патология (инсульт, транзиторная ишемическая атака), ишемическая болезнь сердца, стентирование, аортокоронарное шунтирование, сердечная недостаточность со сниженной и сохраненной фракцией, атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Особое значение в рекомендациях ESC/ESH уделяется измерению АД в домашних условиях, что достоверно улучшает стратификацию сердечно-сосудистого риска у лиц с нормальным АД.

С помощью такого подхода удается выявить пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Ключевым моментом исследования является тот факт, что в случае, когда офисное измерение АД свидетельствует об отсутствии или умеренном риске развития сердечно-сосудистых событий, измерение АД в домашних условиях дает возможность достичь более четкой стратификации риска. Однако в случае тяжелой формы АГ измерение АД в домашних условиях не улучшает профилактику смерти или сердечно-сосудистых осложнений.

Также с помощью амбулаторного домашнего измерения АД удалось выявить случаи скрытой АГ. В случае оптимального, нормального и высокого уровня АД при офисном измерении амбулаторное измерение АД выявило скрытую АГ у 5; 18,4 и 30,3% лиц соответственно.

В европейских рекомендациях подтверждено прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ сна, а также определена важность «гипертензии белого халата» и скрытой АГ.

Кроме того, подчеркнута прогностическое значение бессимптомных поражений органов-мишеней, таких как сердце, кровеносные сосуды, почки, глаза, мозг. Пересмотрены риски наличия избыточной массы тела и ее целевые значения при АГ.

Важно отметить новые параметры в оценке гипертрофии миокарда в ESC/ESH. Так, индекс массы миокарда у мужчин > 115 г/м², а у женщин > 95 г/м² свидетельствуют о гипертрофии миокарда.

Следует отметить, что в рекомендациях JNC 8 по ведению пациентов с АГ имеются некоторые особенности.

Основной целью данных рекомендаций является снижение уровня АД до 150/90 мм рт. ст. у пациентов в возрасте старше 60 лет и до 140/90 мм рт. ст. у всех остальных. Указывается, что каждый из четырех классов антигипертензивных препаратов имеет свою нишу применения.

Главными задачами лечения АГ являются достижение и поддержание целевого уровня АД. Если целевой уровень АД не достигается в течение месяца терапии, следует повысить дозу начального препарата либо добавить второй препарат одного из классов, упомянутых в рекомендациях (тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны). Лечащий врач должен продолжать оценивать АД и корректировать режим антигипертензивной терапии до достижения целевого уровня

АД. В случае отсутствия контроля АД на фоне использования двух препаратов следует добавить третий препарат из предложенного списка и подобрать оптимальную дозу. Не следует одновременно применять ИАПФ и сартаны у одного пациента. Если не удастся достигнуть целевого уровня АД с помощью перечисленных препаратов либо имеются противопоказания или необходимость применения более трех препаратов с целью достижения целевого уровня АД, могут быть назначены препараты других классов. Направление к специалисту по АГ может быть показано пациентам, у которых не удастся достигнуть целевых уровней АД с помощью вышеупомянутой стратегии лечения, а также имеющим осложнения, для коррекции которых необходима дополнительная клиническая консультация.

Следует отметить некоторые расхождения в подходах к лечению в рекомендациях JNC 8 по сравнению с рекомендациями ASH/ISH.

Так, в рекомендациях ASH/ISH указано, что уровень АД $> 150/90$ мм рт. ст., при котором следует начинать лечение, касается лиц в возрасте старше 80 лет, в то время как в JNC 8 это относится к лицам в возрасте старше 60 лет.

В рекомендациях ASH/ISH также поддерживается назначение различных классов препаратов, указанных в JNC 8 для стартовой терапии в зависимости от расовой принадлежности, возраста и уровня АД. Однако, в то время как JNC 8 рекомендует использовать ИАПФ, сартаны, БКК или тиазидные диуретики как препараты выбора для начальной терапии у неафроамериканцев, в положениях ASH/ISH предлагается применять ИАПФ и сартаны у данной категории пациентов в возрасте моложе 60 лет, а БКК и тиазидные диуретики – у лиц старше 60 лет. Для афроамериканцев в обоих документах рекомендуется назначение БКК или тиазидных диуретиков. Также у пациентов с уровнем АД как минимум 160/100 мм рт. ст. в руководстве ISH/ASH рекомендовано начинать терапию сразу с комбинации двух антигипертензивных препаратов.

Это связано с различными механизмами действия, которые могут усилить эффект каждого отдельного препарата. Также наблюдается активация физиологических компенсаторных механизмов обратной связи, возникающих при взаимодействии препаратов или развитии их побочных эффектов.

Таким образом, комбинируя по законам фармакодинамики два препарата, возможно потенцировать их влияние на контроль АД и предотвратить развитие побочных эффектов. Многочисленные клинические исследования показали, что для достижения контроля АД почти в 2/3 случаев требуется назначение двух лекарственных препаратов.

Во всех доступных литературных источниках предлагается комбинация двух или трех лекарственных средств. К сожалению, в данном случае нивелируется влияние метаболической составляющей поражения органов-мишеней при АГ.

В последние годы опубликованы результаты работ, свидетельствующих об эффективности цитопротекторов при лечении АГ, что обусловлено множественностью поражений органов-мишеней при АГ (миокарда, эндотелия сосудов), индуцированных в том числе нарушением энергетического внутриклеточного обмена и активацией свободнорадикальных процессов.

Важкими патогенетическими звеньями поражения сердечно-сосудистой системы являются развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при АГ, что создает условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности антигипертензивных препаратов, развития атеросклеротического поражения артериального русла. ЭД сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопротеинов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток.

Наблюдается увеличение толщины комплекса «интима/медиа» — высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования.

Клинической реализацией перспектив использования цитопротекторов у больных АГ явилось открытое рандомизированное исследование, посвященное оценке сравнительной эффективности мeldonия (750 мг/сут) при АГ, оптимизации процессов деремоделирования органов-мишеней и повышения антигипертензивной активности ИАПФ. Шестимесячная комплексная терапия мeldonием приводила к более выраженному уменьшению толщины комплекса «интима/медиа» (-16,2%) в сравнении с три-метазидином (-9,7%) и монотерапией энalapрилом (-9,5%), ускоряла деремоделирование ЛЖ: индекс массы миокарда ЛЖ к 6-му месяцу лечения мeldonием снизился на 16,8% (в группах сравнения — на 10,4 и 10,6% соответственно), улучшалась диастолическая функция ЛЖ за счет повышения максимальной скорости раннего транзитрального потока, сокращалось время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Мeldonий блокирует синтез карнитина из гамма-бутиробетаина за счет конкурентного ингибирования фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, снижая карнитинзависимый транспорт свободных жирных кислот в митохондрии. При приеме мeldonия в митохондриях не повышается концентрация недоокисленных (промежуточных) продуктов метаболизма свободных жирных кислот, которые могут служить источником образования токсических метаболитов в результате активации процессов свободнорадикального окисления при ишемии и реперфузии миокарда.

Наиболее эффективной комбинацией для лечения АГ с коррекцией метаболических процессов в миокарде и эндотелии оказалось сочетание мeldonия с лизиноприлом.

Обоснованность использования ИАПФ в составе комбинированных гипотензивных препаратов определяется тем обстоятельством, что их применение не только приводит к снижению АД, но и дает возможность достичь других целей терапии, включая регресс гипертрофии ЛЖ.

Масса миокарда ЛЖ считается прогностическим фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов у больных АГ. По данным сравнительного анализа эффективности диуретиков, БКК, бета-адреноблокаторов и ИАПФ, последние вызывают наибольший регресс гипертрофии миокарда.

Данные об эффективности использования даже небольших доз лизиноприла при лечении сердечной недостаточности были получены в масштабном клиническом исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival). При этом была отмечена безопасность применения лизиноприла в высоких дозах, что особенно важно для больных АГ, у которых для достижения необходимого антигипертензивного эффекта может потребоваться увеличение дозы ИАПФ. Результаты вторичного анализа данных 3164 участников исследования ATLAS, имевших высокий риск развития осложнений ССЗ (включая больных СД), подтвердили безопасность применения лизиноприла в высоких дозах.

Еще одним обоснованием для широкого применения лизиноприла при лечении АГ,

особенно у больных с метаболическим синдромом, являются данные исследования ALLHAT, свидетельствующие о том, что прием данного препарата приводил к снижению риска развития новых случаев СД на 32% по сравнению с использованием хлорталидона (относительный риск 0,68; 95% доверительный интервал 0,50-0,80; $p=0,01$). Лизиноприл продемонстрировал лучшую профилактическую эффективность в отношении СД в сравнении с таковой амлодипина, уменьшившего частоту случаев СД только на 21%.

Эффективность лизиноприла при АГ была доказана в нескольких рандомизированных клинических испытаниях. По данным многоцентрового плацебо контролируемого исследования TROPHY (Treatment in Obese Patients With Hypertension), монотерапия лизиноприлом не уступала монотерапии гидрохлортиазидом (ГХТ) по эффективности снижения АД у больных АГ на фоне ожирения. Однако следует отметить, что у 57% больных в группе лизиноприла эффективной оказалась начальная доза препарата (10 мг/сут), в то время как в группе ГХТ половине пациентов потребовалось

увеличить дозу препарата до максимальной (50 мг/сут). Результаты исследования ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass), включавшего больных 60-75 лет с впервые выявленной АГ, свидетельствуют о статистически значимом уменьшении суммарной толщины комплекса «интима/медиа» сонных артерий на фоне приема лизиноприла (на 0,065 мм) и амлодипина (на 0,089 мм). Эти данные указывают на антиатеросклеротическое действие препаратов.

Микроальбуминурия признана одним из основных факторов риска развития осложнений ССЗ, а ее уменьшение сопровождается снижением частоты развития неблагоприятных клинических исходов. Данные, полученные в исследовании EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), указывают на эффективность применения лизиноприла для замедления прогрессирования нарушений функции почек у больных СД I типа при наличии микроальбуминурии. При этом терапия лизиноприлом не приводила к повышению риска развития гипогликемии. Таким

образом, использование комбинации мeldonия с лизиноприлом является целесообразным с целью предотвращения поражения органов-мишеней, а также для их деремоделирования.

В Украине появился новый препарат Метаприл производства компании Grindex (Латвия), в состав которого входят мeldonий и лизиноприл. Препарат выпускается в трех дозировках — Метаприл 500/5 мг (мeldonий 500 мг и лизиноприл 5 мг); Метаприл 500/10 мг (мeldonий 500 мг и лизиноприл 10 мг); Метаприл 500/20 мг (мeldonий 500 мг и лизиноприл 20 мг) — в упаковках по 30 капсул (3 блистера по 10 капсул).

Показанием к применению Метаприла является АГ, в т. ч. симптоматическая. Препарат применяется независимо от приема пищи 1-2 р/сут. Дозировка Метаприла индивидуальна и зависит от показателей АД у пациента. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 1000/20 мг (мeldonий 1000 мг, лизиноприл 20 мг).

Состав Метаприла патогенетически обусловлен для предотвращения поражения органов-мишеней.

3



Мельдоний / Лизиноприл

МЕТАПРИЛ

уникальная фиксированная комбинация для пациентов с артериальной гипертензией¹



МЕТАПРИЛ
500 мг/5 мг
Мельдоний / Лизиноприл
30 капсул твердых

МЕТАПРИЛ капсулы №30
(мельдоний 500 мг + лизиноприл 5 мг)



МЕТАПРИЛ
500 мг/10 мг
Мельдоний / Лизиноприл

МЕТАПРИЛ капсулы №30
(мельдоний 500 мг + лизиноприл 10 мг)



МЕТАПРИЛ
500 мг/20 мг
Мельдоний / Лизиноприл

МЕТАПРИЛ капсулы №30
(мельдоний 500 мг + лизиноприл 20 мг)

МЕТАПРИЛ

— ЭТО ДВОЙНАЯ СИЛА И ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ С АГ²

Краткая информация о препарате МЕТАПРИЛ капсулы №30
Состав: мeldonий, лизиноприл. 1 капсула содержит 500 мг мeldonия и 5 мг, или 10 мг, или 20 мг лизиноприла. **Фармакологические свойства:** Мeldonий восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клетки в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от гибели. Лизиноприл блокирует образование ангиотензина II и уменьшает его сосудосуживающее действие. **Показания к применению:** - Артериальная гипертензия (АГ), в том числе симптоматическая; - Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-III функционального класса по NYHA (в составе комплексной терапии). **Противопоказания:** - Повышенная чувствительность к мeldonию, лизиноприлу и другим ингибиторам АПФ; - Повышение внутрисердечного давления (при нарушении венозного оттока, внутрисердечных опухолках), органические поражения центральной нервной системы (ЦНС). **Способ применения и дозы:** Для монотерапии артериальной гипертензии Метаприл назначают 1 раз в сутки, в первой половине дня. Максимальная суточная доза Метаприла не должна превышать 1000/20 мг в сутки. Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Дозирование Метаприла индивидуально для каждого конкретного пациента в зависимости от показателей АД. Индивидуальный подбор поддерживающей дозы осуществляет врач титрованием доз в соответствии со схемой: - По 2 капсулы 500/5 мг в сутки; - По 1 капсуле 500/10 мг и 1 капсуле 500/5 мг в сутки; - По 1 капсуле 500/20 мг в сутки; - По 2 капсулы 500/10 мг в сутки. **Побочные реакции:** Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатические эффекты (включая артериальную гипертензию). Со стороны нервной системы: головная боль. РС. МЧМ/12633/01/02; МЧМ/12633/01/03; МЧМ/12633/01/04 от 29.12.2012 г.

1) Инструкция по применению. 2) Ханцева Л.А., Шык С.В., Глова С.Е., Быковская Т.Ю., Гончарова О.Н. «Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений у пациентов с артериальной гипертензией». Стаценко М.Е., Недогодо С.В., Туркина С.В., Баденко И.А. «Возможности мидодрата в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста». Кривенко В.И., Федорова О.Л., Гриненко Т.Ю. «Влияние Милдроната на уровень энергетического обмена головного мозга у больных гипертонической болезнью». Производитель: АО «Гриндекс», Латвия, Рига Крустис, 53. Отпускается по рецепту. Для получения более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения. Информация про лекарственное средство. Информация для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками.