

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрою кардіології та функціональної діагностики Національної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Различия в ведении пациентов с артериальной гипертензией в европейских и американских рекомендациях: украинский выбор



М.Н. Долженко

Сегодня в Украине при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) кардиологи руководствуются рекомендациями «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2012), однако в 2013 г. кардиологам были представлены долговременные рекомендации по ведению пациентов с АГ Европейского общества гипертензии (ESC/ESH), Объединенного национального комитета 8 (США) (JNC-8) и Американского общества гипертензии / Международного общества гипертензии (ASH/ISH).

Следует отметить различия относительно терапевтических подходов в случае АГ в указанных документах. Как украинскому врачу следует оценивать данные согласительные документы и лечить больных с АГ в свете обновленных рекомендаций?

Классификация уровней офисного артериального давления в рекомендациях ESC/ESH

Классификация уровней офисного артериального давления (АД) в рекомендациях ESC/ESH осталась прежней. Так, оптимальное нормальное АД составляет $\leq 120/80$ мм рт. ст., нормальное – $120-129/80-84$ мм рт. ст., высокое нормальное – $130-139/85-89$ 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.; изолированная АГ имеет место при систолическом АД (САД) ≥ 140 и диастолическом АД (ДАД) < 90 мм рт. ст.

Осталось прежним и определение степени кардиоваскулярного риска. Так, например, при первой степени повышения АД в отсутствие факторов риска определяется низкий риск повреждения органов-мишеней, в то же время при наличии 1-2 факторов риска, таких как курение, ожирение, дислипидемия, отягощенная наследственность, возраст и т. д., имеет место средний кардиоваскулярный риск, а при наличии сахарного диабета или хронической болезни почек 3 ст. – высокий кардиоваскулярный риск. В том случае, когда у больного диагностируется ишемическая болезнь сердца (ИБС) на фоне АГ, определяется очень высокий кардиоваскулярный риск.

Факторы, влияющие на прогноз АГ

Факторами, которые влияют на прогноз АГ, являются мужской пол, возраст (мужчины > 55 лет; женщины > 65 лет), курение, дислипидемия; уровень общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л и/или холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин, триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, глюкозы $5,6-6,9$ ммоль/л; сниженная толерантность к глюкозе, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²), абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин – представителей европеоидной расы), ранний семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин), пульсовое АД (у пожилых) > 60 мм рт. ст., наличие электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова-Лайона $> 3,5$ мВ; RaVL $> 1,1$ мВ; вольтажный индекс Корнелла > 244 мВ \times мс), эхокардиографически подтвержденная гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка: мужчины > 115 г/м², женщины > 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/24 ч или отношение альбумин/креатинин $30-300$ мг/г, $3,4-34$ мг/ммоль, предпочтительно в утренней моче); сахарный диабет; уровень глюкозы натощак $> 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) по двум повторным измерениям и/или HbA_{1c} (гликозилированный гемоглобин) $> 7\%$, и/или концентрация глюкозы в плазме после нагрузки $> 11,0$ ммоль/л; хроническая болезнь почек; цереброваскулярная патология (инсульт, транзиторная ишемическая атака); ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия); стентирование, аортокоронарное шунтирование; сердечная недостаточность со сниженной и сохраненной фракцией; периферический 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 сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Ключевым моментом исследования является тот факт, что в случае, когда офисное измерение АД свидетельствует об отсутствии или умеренном риске сердечно-сосудистых событий, измерение АД в домашних условиях позволяет достичь более четкой стратификации риска. Однако в случае тяжелой гипертензии измерение АД в домашних условиях не оказывает дополнительного профилактического влияния в отношении смерти или сердечно-сосудистых осложнений.

С помощью домашнего измерения АД удастся также выявить скрытую гипертензию. В случае оптимального, нормального и высокого АД, определенного при офисном измерении, амбулаторное измерение АД выявило скрытую гипертензию у 5, 18,4 и 30,3% лиц соответственно.

В европейских рекомендациях уточнено прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ сна, а также определена важность т. н. гипертензии белого халата и скрытой гипертензии. Кроме того, подчеркнута прогностическое значение бессимптомных поражений органов-мишеней, таких как сердце, кровеносные сосуды, почки, глаза, мозг. Пересмотрен риск избыточного веса и целевого индекса массы тела при АГ. Важно отметить новые параметры в оценке гипертрофии миокарда в ESC/ESH. Так, индекс массы миокарда у мужчин > 115 г/м², у женщин > 95 г/м² считается показателем гипертрофии миокарда.

Новые положения в рекомендациях JNC-8 по ведению пациентов с АГ

Основной целью данных рекомендаций является снижение уровня АД до $150/90$ мм рт. ст. у пациентов старше 60 лет и до $140/90$ мм рт. ст. у всех остальных. Подчеркивается, что каждый из четырех классов антигипертензивных препаратов имеет свою нишу применения, а главной задачей их использования является достижение целевых значений АД.

Ключевые рекомендации

Рекомендация 1. В общей популяции у пациентов ≥ 60 лет фармакологическое лечение с целью снижения АД должно начинаться при достижении уровня САД ≥ 150 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. и обеспечивать достижение целевого САД < 150 мм рт. ст. и целевого ДАД < 90 мм рт. ст.

В общей популяции у пациентов ≥ 60 лет в случае, если фармакологическое лечение по поводу повышенного давления приводит к более низким уровням САД (например, < 140 мм рт. ст.), хорошо переносится и не наблюдается неблагоприятного воздействия на здоровье или качество жизни, пересматривать терапию не следует.

Рекомендация 2. В общей популяции у пациентов моложе 60 лет следует начинать антигипертензивную терапию при уровне ДАД ≥ 90 мм рт. ст. с целевым уровнем ДАД < 90 мм рт. ст.

Рекомендация 3. В общей популяции у пациентов моложе 60 лет следует начинать гипотензивную терапию при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. с целевым уровнем САД < 140 мм рт. ст.

Рекомендация 4. В общей популяции у пациентов ≥ 18 лет с хронической болезнью почек начинать фармакологическое лечение следует при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. с целевыми уровнями САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.

Рекомендация 5. В общей популяции у пациентов ≥ 18 лет с сахарным диабетом начинать медикаментозное лечение следует при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. с целевыми уровнями САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.

Рекомендация 6. В общей популяции пациентов, не относящихся к негроидной расе, за исключением лиц с сахарным диабетом, стартовая антигипертензивная терапия должна включать тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Рекомендация 7. В общей популяции представителей негроидной расы, включая лиц с сахарным диабетом, стартовая антигипертензивная терапия должна включать тиазидный диуретик или БКК.

Рекомендация 8. В общей популяции у пациентов ≥ 18 лет с хронической болезнью почек начальная (или дополнительная) антигипертензивная терапия должна включать ИАПФ или сартан с целью улучшения почечных исходов. Это касается всех пациентов с хронической болезнью почек и АГ независимо от расы или наличия сахарного диабета.

Рекомендация 9. Главными задачами лечения АГ являются достижение и поддержание целевого уровня АД. Если целевой уровень АД не достигается в течение 1 мес терапии, следует повысить дозу начального препарата либо добавить второй препарат одного из классов, упомянутых в рекомендации 6 (тиазидные диуретики, БКК, ИАПФ или сартаны). Лечащий врач должен продолжать оценивать АД и корректировать режим антигипертензивной терапии до достижения целевых уровней АД. В случае недостижения целевого уровня АД с помощью 2 препаратов следует добавить третий препарат из предложенного списка, подбирая его дозу. Не следует совместно применять ИАПФ и сартаны у одного пациента. Если не удается достигнуть целевых уровней АД с помощью препаратов, указанных в рекомендации 6, либо имеются противопоказания или необходимость применения более чем 3 препаратов для достижения целевого уровня АД, могут быть применены препараты других классов. Направление к специалисту по гипертензии может быть показано пациентам, у которых не удается достигнуть целевых уровней АД с помощью вышеупомянутой стратегии лечения, либо больных с осложнениями, которым необходима дополнительная клиническая консультация.

Различия в рекомендациях ASH/ISH по сравнению с JNC-8

Как и в руководстве JNC-8, в рекомендациях ASH/ISH предлагают алгоритм лечения, однако можно отметить некоторые расхождения в подходах.

Так, в рекомендациях ASH/ISH указано, что граничные уровни АД $\geq 150/90$ мм рт. ст., при которых стоит начинать лечение, касаются лиц старше 80 лет, в то время как в JNC-8 это положение относится к пациентам старше 60 лет.

В рекомендациях ASH/ISH также поддерживается назначение различных классов препаратов, указанных в JNC-8 для начальной терапии в зависимости от расовой принадлежности, возраста и уровня АД. Однако, в то время как JNC-8 рекомендует ИАПФ, БРА, БКК или тиазидные диуретики как препараты выбора для начальной терапии у лиц, не являющихся представителями негроидной расы, в ASH/ISH рекомендуются ИАПФ и БРА для данной категории пациентов моложе 60 лет и БКК и тиазидные диуретики для больных старше 60 лет.

Продолжение на стр. 18.

Различия в ведении пациентов с артериальной гипертензией в европейских и американских рекомендациях: украинский выбор

Продолжение. Начало на стр. 17.

Для представителей негроидной расы в обоих документах рекомендуются БКК или тиазидные диуретики.

Также у пациентов с уровнем АД как минимум 160/100 мм рт. ст. в руководстве ASH/ISH рекомендовано сразу начинать терапию с 2 антигипертензивных препаратов.

Требования к идеальному антигипертензивному препарату

Этот препарат должен не только быстро и ощутимо улучшать субъективное состояние больного (снижать АД, устранять симптоматику), но и эффективно защищать органы-мишени, тем самым положительно влияя на прогноз. Препарат должен быть доступным по цене и удобным для приема (1 р/день). Пациент должен знать и понимать, что лечение будет постоянным и длительным (пожизненным), следовательно, он должен быть уверен, что препарат безопасен и не вызовет у него каких-либо осложнений.

К сожалению, идеального средства для лечения АГ пока нет. Прежде всего следует отметить, что, несмотря на все разнообразие антигипертензивных препаратов, лечение, проводимое одним лекарственным средством (монотерапия), имеет весьма низкую эффективность. При анализе результатов крупных многоцентровых клинических исследований (ABCD, STOP, UKPDS, HOT) отмечено, что у 35-70% больных, начинающих лечение с одного препарата любой группы, полученный эффект оказывается неудовлетворительным, причем число таких больных тем больше, чем выше исходное АД, больше сопутствующих факторов риска и т. д.

Пути повышения эффективности монотерапии

Возможны три варианта действий: смена одной молекулы на другую, увеличение дозы препарата или добавление к первому препарату второго (комбинация ≥ 2 препаратов). Современная теория и актуальная практика лечения АГ однозначно свидетельствуют, что наиболее перспективным путем повышения эффективности контроля АД является терапия комбинацией ≥ 2 антигипертензивных препаратов.

Преимущества комбинированной терапии АГ

Во-первых, это различные механизмы действия лекарственных средств, что может усилить эффект каждого отдельного препарата. Во-вторых, это активация физиологических компенсаторных механизмов обратной связи, возникающих при взаимодействии препаратов или развитии их побочных эффектов. Таким образом, комбинируя по законам фармакодинамики 2 взаимодействующих препарата, возможно потенцировать их влияние на контроль АД и предотвратить развитие побочных эффектов. Многочисленные клинические исследования показали, что почти в 2/3 случаев контроль АД требует назначения 2 лекарственных препаратов.

Преимущества и недостатки фиксированных антигипертензивных комбинаций

- Преимущества**
- Простой и удобный режим приема
 - Упрощение рецептурной прописи
 - Высокая приверженность пациентов к лечению
 - Снижение риска использования нерациональных комбинаций
 - Уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме
 - Снижение цены

Недостатки

- Фиксированность (неизменяемость) доз компонентов
- Ограничение в подборе компонентов
- Трудности в идентификации нежелательных явлений

Комбинированная терапия БКК и ИАПФ: возможные преимущества

Теоретическим основанием для сочетанного применения дигидропиридиновых антагонистов кальция

и ИАПФ могут служить данные рандомизированных клинических исследований, результаты которых свидетельствуют о более высокой эффективности начальной терапии препаратами этих двух классов по сравнению с монотерапией каждым из них. Обоснованность использования ИАПФ в составе комбинированных антигипертензивных препаратов определяется тем обстоятельством, что их применение не только приводит к снижению АД, но и позволяет достичь других целей терапии, включая регресс гипертрофии левого желудочка. Являясь важным показателем поражения органов-мишеней, масса миокарда левого желудочка считается наиболее информативным прогностическим фактором развития неблагоприятных клинических исходов у больных АГ. По данным сравнительного анализа эффективности диуретиков, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и ИАПФ, последние вызывают наибольший регресс гипертрофии. ИАПФ оказывают и нефропротекторное действие. Сочетанное применение дигидропиридинового антагониста кальция и ИАПФ можно рассматривать как эффективную тактику лечения больных с изолированной систолической АГ, поскольку в этом случае обеспечивается более выраженное снижение САД, чем при монотерапии этими препаратами.

Периферические отеки считаются частым осложнением при применении дигидропиридиновых антагонистов кальция и нередко становится причиной отказа от продолжения терапии. Возникновение таких отеков обусловлено выраженным расширением просвета артериол при сохранении неизменным диаметра просвета венул. При этом недостаточный отток крови из периферических тканей вызывает образование отеков. Дополнительное использование диуретиков при этих отеках может быть малоэффективным. Сочетанное применение амлодипина и ИАПФ по сравнению с терапией одним БКК позволяет почти в 2 раза снизить частоту развития отеков за счет венодилатирующего действия ИАПФ.

В последнее время стала вызывать интерес комбинация БКК + ИАПФ (компания KRKA зарегистрировала эту комбинацию под названием Амлесса). Этому способствовали результаты исследований ASCOT и ACCOMPLISH, в которых такая комбинация оказалась более эффективной в снижении частоты сердечно-сосудистых событий, чем комбинация бета-адреноблокатор + диуретик и ИАПФ + диуретик соответственно. В ASCOT параллельно с основным проводилось много дополнительных субисследований, благодаря которым было продемонстрировано, что комбинация амлодипин + периндоприл (Амлесса) обеспечивала лучший контроль ночного и центрального АД, значительно уменьшала колебания (вариабельность) АД на протяжении как одного визита, так и от визита к визиту и имела значительно лучший метаболический профиль. Частота побочных явлений была меньше при использовании указанной комбинации, чем при монотерапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Особенно это касалось периферических отеков, частота которых, как указывалось выше, снижается при использовании дигидропиридиновых антагонистов кальция, расширяющих артерии, совместно с венозными вазодилататорами (ИАПФ).

Среди БКК в составе фиксированных комбинаций наиболее часто используется амлодипин (компания KRKA зарегистрировала эту молекулу под названием Тенокс), который как раз и изучался в исследованиях ASCOT и ACCOMPLISH. Популярность амлодипина обусловлена несколькими причинами. Во-первых, данный препарат имеет широкую доказательную базу эффективности в предупреждении сердечно-сосудистых событий. Фактически данный препарат «не проиграл» ни одного клинического исследования (результаты были или лучше, или такими же, как в группе сравнения). Во-вторых, препарат имеет широкие показания к назначению при АГ, ИБС, сердечной недостаточности и поражении почек. В-третьих, он характеризуется наибольшим периодом выведения (при АГ достигает 64 ч), поэтому пропуск времени приема дозы существенно не сказывается на антигипертензивной эффективности. В-четвертых, препарат

не метаболизируется в печени и имеет высокую биодоступность, что позволяет не корректировать его дозу при почечной недостаточности. В-пятых, данный препарат имеет много генериков, что значительно удешевляет его использование.

Доказательная база для комбинированной терапии амлодипином и периндоприлом

В исследовании ASCOT отмечалось статистически достоверное снижение количества событий по всем вторичным конечным точкам, а именно:

- любых проявлений коронарной болезни сердца, включая смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный острый инфаркт миокарда, процедуры реваскуляризации, обострение стенокардии, — на 13%;
- нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности — на 13%;
- общего количества сердечно-сосудистых событий + реваскуляризация — на 16%;
- сердечно-сосудистой смертности — на 24%;
- общей смертности — на 11%;
- случаев фатального и нефатального инсульта — на 23%.

В отношении третичных конечных точек можно сказать, что также было выявлено их статистически значимое снижение в группе больных, получавших БКК + ИАПФ:

- нестабильная стенокардия — на 32%;
- заболевания периферических сосудов — на 35%;
- развитие сахарного диабета — на 30%;
- развитие почечной недостаточности — на 15%.

Ретроспективная оценка совокупной конечной точки — сердечно-сосудистая смерть + инфаркт миокарда + инсульт — показала достоверное снижение частоты этих событий в группе, участники которой получали лечение по схеме амлодипин + периндоприл, на 16%, а первичных конечных точек + реваскуляризация — на 14%.

Кроме того, не следует забывать о результатах исследования EUROPA, в котором наблюдалось снижение частоты конечных точек исследования при добавлении периндоприла к БКК у больных ИБС:

- сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, остановки сердца — на 20%;
- сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда — на 19%;
- фатального и нефатального инфаркта миокарда — на 24%;
- хронической сердечной недостаточности — на 39%.

Таким образом, было выявлено наличие клинической синергии между периндоприлом и БКК. Кроме того, синергизм периндоприла и БКК отмечался независимо от исходного уровня АД, что, возможно, связано с другими плейотропными механизмами данной комбинации.

В проспективном многоцентровом исследовании STRONG у 1250 больных применялась фиксированная комбинация периндоприл 4 мг / амлодипин 5 мг 1 р/сут в течение 60 дней.

Целевой уровень АД был достигнут у:

- 66,1% пациентов, участвующих в исследовании;
- 68,3% ранее не леченных пациентов;
- 68,4% пациентов с недостаточно контролируемым монотерапией АД;
- 59,9% пациентов с неадекватно контролируемым комбинированной терапией АД.

В Украине появился новый препарат Амлесса (KRKA), который представляет собой фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла. Следует отметить новые дозы лекарственных веществ в комбинациях: полнородовая — периндоприл 8 мг и амлодипин 10 мг, низкодозовая — периндоприл 4 мг и амлодипин 5 мг, а также следующие дозирования: периндоприла 8 мг и амлодипина 5 мг, периндоприла 4 мг и амлодипина 10 мг. Амлесса выпускается в блистерной упаковке, что позволяет пациенту ежедневно контролировать прием препарата. Широкая палитра возможных дозировок в препарате Амлесса позволяет врачу оптимально подобрать комбинацию в зависимости от клинической ситуации у конкретного больного. Лечение артериальной гипертензии может быть простым, удобным и гибким.