

М.Н. Долженко¹, О.П. Шершнева²¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев²Запорожский государственный медицинский университет

Комбинированная антигипертензивная терапия. Политаблетка – будущее фармакологии

Рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией

По данным популяционного исследования EUROASPIRE IV, в Украине у 95% пациентов, которым проводят вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, известен их уровень артериального давления (АД), что превышает среднеевропейский показатель (87%). Тем не менее, количество лиц с уровнем АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. составляет 73%, что превышает среднеевропейский (67%).

29 марта 2014 г. на Конгрессе Американского коллежа кардиологов (American College of Cardiology — ACC) проведено специальное заседание по правомерности целевых уровней АД. Возникла дискуссия по поводу рекомендаций Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления (Eighth Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure — JNC 8), в частности касательно целевых значений АД у пациентов пожилого возраста (James P.A. et al., 2014).

Впоследствии эти рекомендации не одобрены Национальным институтом сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute — NHLBI) и другими организациями. В отличие от предыдущих версий, в указанных рекомендациях не определены более низкие целевые уровни АД для особых категорий пациентов, в частности больных сахарным диабетом (СД) и афроамериканцев.

Как известно, опубликованы рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) Международного общества по артериальной гипертензии (International Society of Hypertension — ISH), Американской ассоциации сердца (American Heart Association — AHA), Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC)/Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension — ESH) и вторичной профилактике инсульта (Kernan W.N. et al., 2014).

В соответствии с рекомендациями JNC 8, уровень АД необходимо снижать до 150/90 мм рт. ст. у пациентов в возрасте ≥ 60 лет и до 140/90 мм рт. ст. — у всех остальных. При этом все классы препаратов признаны эффективными.

В общей популяции пациентов в возрасте ≥ 60 лет в случае, если фармакологическое

лечебие по поводу повышенного АД приводит к более низкому уровню систолического АД (САД) (например <140 мм рт. ст.), отмечена хорошая переносимость лечения, отсутствует неблагоприятное влияние на здоровье и качество жизни, пересматривать терапию не следует. Кроме того, в общей популяции у пациентов в возрасте <60 лет антигипертензивную терапию следует начинать при уровне диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. с целевым уровнем <90 мм рт. ст., САД — ≥ 140 и <140 мм рт. ст. соответственно.

У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с хронической болезнью почек (ХБП) или СД начинать фармакотерапию также следует при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. с целевым уровнем <140 и <90 мм рт. ст. соответственно, причем антигипертензивная терапия должна включать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) с целью улучшения почечных исходов. Это касается всех пациентов с ХБП и АГ, независимо от расы или наличия СД.

Главная задача лечения при АГ, обозначенная во всех рекомендациях, — 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 (тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ или БРА). Лечащий врач должен продолжить оценку уровня АД и корректировать режим антигипертензивной терапии до достижения целевого уровня АД. В случае недостижения целевого уровня АД с помощью двух препаратов следует добавить и подбирать дозу третьего препарата из предложенного списка. Не следует сочетанно применять препараты группы иАПФ и БРА у одного пациента, а также прямой ингибитор ренина и спиронолактон.

Важность контроля АД у пациентов, перенесших инсульт

Ежегодно у ≈ 750 тыс. американцев возникает инсульт. Из них у 5–14% в течение последующих 12 мес случается повторный инсульт, хотя риск повторного инсульта можно снизить на 50%.

Согласно рекомендациям Американской национальной ассоциации по изучению инсульта (National Stroke Association — NSA), у лиц с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. риск возникновения инсульта по сравнению с лицами с оптимальным уровнем АД (120/80 мм рт. ст.) в 1,5 раза выше.

В исследование B. Ovbiagele (2013) вошли 3680 пациентов в возрасте ≥ 35 лет с инсультом в анамнезе. Всем участникам проводили измерение уровня АД в начале исследования, через 1 и 6 мес, а затем — каждые 6 мес в течение 2 лет. АД считали контролируемым при уровне $\leq 140/90$ мм рт. ст. В течение периода наблюдения нормальное значение АД на протяжении $>75\%$ времени отмечали у $<30\%$ участников. У участников с уровнем САД в начале исследования >153 мм рт. ст. риск повторного инсульта был на 54% ниже по сравнению с пациентами, поддерживавшими должный уровень АД лишь 25% времени. Полученные результаты оставались достоверными после коррекции с учетом возраста, пола, наличия инсульта и кардиальной патологии в анамнезе.

Прегипертензия или нормальный уровень АД?

По данным нового метаанализа Y. Huang и соавторов (2014), верхние граничные уровни нормального АД, расцениваемые как прегипертензия, ассоциированы с повышением риска развития инсульта. Риск инсульта повышается даже у лиц с относительно небольшим повышением АД. Полученные данные вновь напоминают о важности применения термина «прегипертензия» вместо «нормального» АД у лиц с уровнем АД 120–139/80–89 мм рт. ст.

В метаанализ включены данные 762 393 участников из 19 проспективных когортных исследований, в которых оценена связь между уровнем АД и развитием инсульта. Распространенность прегипертензии, определенной как повышение уровня АД 120–139/80–89 мм рт. ст., составила 25,2–54,2% (период наблюдения — 4–36 лет). После коррекции сердечно-сосудистых факторов риска выявлено, что прегипертензия ассоциирована с повышением риска возникновения инсульта на 66% по сравнению с оптимальным уровнем АД. Риск был достоверно повышен как у пациентов с более высоким (130–139/85–89 мм рт. ст.), так и у пациентов с более низким (120–129/80–84 мм рт. ст.) уровнем АД — 95 и 44% соответственно.

Определение термина «прегипертензия» в рекомендациях JNC 7 было противоречивым, а другие международные рекомендации по АГ не приняли его. К примеру, в рекомендациях ESC/ESH 2013 г. АД 120–129/80–84 мм рт. ст. определено как «нормальное», а 130–139/85–89 мм рт. ст. — как «высокое

нормальное». Результаты проведенного метаанализа оправдывают применение термина «прегипертензия», а уровень АД в указанных пределах не может считаться нормальным.

Итак, необходим жесткий контроль АД до нормальных показателей — 120/80 мм рт. ст. Как же его достичь?

И вновь о приверженности пациентов лечению...

Известно, что комплаенс всех антигипертензивных препаратов составляет 50–60% (для диуретиков — 59%, блокаторов β -адренорецепторов — 51%, блокаторов кальциевых каналов — 59%, иАПФ — 55%). Почему же пациенты прекращают принимать назначенное лечение или переходят на другой антигипертензивный препарат? Установлено, что вследствие неадекватного контроля АД переходят на другой препарат 34,1%, из-за побочных реакций — 53,3%, доступности нового антигипертензивного препарата — 8,2%, фармакологического взаимодействия — 3,3%, по другим причинам — 1,1% опрошенных.

Скрининг приверженности пациентов антигипертензивной терапии показал, что 10% из них вовсе не принимают антигипертензивные препараты и 15% принимают их частично (Jones J.K. et al., 1995). Отметим, что чаще не принимают препараты пациенты с неконтролируемой АГ и лица, которым показана почечная денервация.

Отмечено, что назначение большинству пациентов 2–3 генерических препаратов является относительно недорогим и вряд ли требует проведения оценки приверженности лечению. Однако, как только этих пациентов определяют как резистентных к терапии, картина существенно меняется. Значительно повышаются затраты на их ведение, включая более частые визиты к врачу, направление к узким специалистам и потенциальную необходимость в проведении почечной денервации.

Комбинированная терапия. Polypill

На Научной сессии Всемирного конгресса кардиологов 2014 г. представлены результаты исследования SPACE, включившего три независимых анализа в различных географических регионах — IMPACT, UMPIRE, Kanyini-GAP (Liu H. et al., 2010; Selak V. et al., 2011; Thom S. et al., 2014). Проанализированы данные в общей сложности 3140 пациентов с исходным наличием сердечно-сосудистого заболевания или находившихся в группе высокого риска его развития (риск >15% в течение ближайших 5 лет). У пациентов отмечено ожирение, у 65% — ишемическая болезнь сердца, 20% являлись курильщиками. Исходные уровни АД и холестерина липопротеидов низкой плотности составили 139 мм рт. ст. и 2,4 ммоль/л соответственно. Участников распределили в группу приема polypill, состав которой включал 75 мг ацетилсалicyловой кислоты, 40 мг симвастатина, 10 мг лизиноприла и 50 мг атенолола, и группу принимавших polypill, содержащую вместо атенолола 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Отмечено, что пациенты, применяющие комбинированную таблетку, достоверно более привержены терапии спустя 12 мес, чем принимавшие несколько антигипертензив-

ных препаратов (в 78 и 54% случаях соответственно). Лучшую приверженность лечению наблюдали во всех подгруппах, однако максимальные показатели отмечены среди пациентов, не принимавших никакой терапии на момент включения в исследование. У них приверженность лечению была выше в 4 раза. С клинической точки зрения, повышение комплаенса сопровождалось такими положительными изменениями, как достоверное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и, что особенно важно, САД. Улучшение этих показателей было достаточно умеренным, однако клинически благоприятным. На популяционном уровне такие изменения способны приводить к достоверному снижению заболеваемости и смертности.

Тонорма®: возможности применения

В последних рекомендациях ESC/ESH по ведению пациентов с АГ отмечено, что все классы антигипертензивных препаратов характеризуются как положительными (в отношении снижения уровня АД) свойствами, так и наличием побочных реакций.

Предлагаем оценить действующие субстанции применяемого в Украине комбинированного антигипертензивного препарата Тонорма® («Дарница»), 1 таблетка которого содержит 100 мг атенолола, 25 мг хлорталидона и 10 мг нифедипина, с позиций рекомендаций по ведению пациентов с АГ.

Атенолол является селективным блокатором β_1 -адренорецепторов, обладающим антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом и не проявляющим симпатомиметической активности. Уменьшает стимулирующее влияние на сердце симпатической нервной системы и циркулирующих в крови катехоламинов, вследствие чего снижаются автоматизм синусного узла, частота сердечных сокращений (ЧСС), замедляется AV-проводимость, а также снижается сократимость миокарда и потребность миокарда в кислороде.

Напомним, что в соответствии с рекомендациями ESC/ESH (Mancia G. et al., 2013), у больных АГ блокаторы β -адренорецепторов относят к числу препаратов выбора. Результаты нового исследования SPACE в отношении эффективности polypill, содержащей атенолол, еще раз подтверждают целесообразность включения в состав отечественной полиглобулки Тонорма® именно этого традиционного представителя указанного класса антигипертензивных препаратов, обладающего предсказуемой клинической эффективностью.

Препарат противопоказан при AV-блокаде II и III степени, синдроме слабости синусного узла, синоатриальной блокаде, синусовой брадикардии (ЧСС <50 уд./мин), артериальной гипотензией (САД <90 мм рт. ст.), метаболитическом ацидозе, выраженных нарушениях периферического кровообращения, а также не рекомендован к применению сочетанно с ингибиторами моноаминооксидазы.

Нифедипин — блокатор кальциевых каналов группы дигидропиридинов — угнетает трансмембранные потенциалзависимое поступление ионов кальция в клетку, главным

образом в клетки гладких мышц сосудов. Оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие, вызывая расширение периферических и коронарных сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки на сердце, улучшает кровоснабжение миокарда, уменьшает его потребность в кислороде. Комбинация атенолол/нифедипин предопределяет усиление антигипертензивного эффекта. Применение нифедипина не рекомендовано у пациентов с острым коронарным синдромом, острой сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком.

Хлорталидон — тиазидоподобный диуретик длительного действия, блокирует реабсорбцию натрия в дистальных канальцах нефрона. Не рекомендован к применению при ХБП поздних стадий, анурии. Отметим, что хлорталидон зарегистрирован в Украине в составе лишь нескольких препаратов, один из которых — Тонорма®.

Таким образом, наличие трех антигипертензивных компонентов в составе препарата Тонорма® соответствует современному взгляду на улучшение комплаенса в лечении пациентов с АГ.

Список использованной литературы

James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5): 507–520.

Jones J.K., Gorkin L., Lian J.F. et al. (1995) Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ*, 311(7000): 293–295.

Huang Y., Cai X., Li Y. et al. (2014) Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology*, 82(13): 1153–1161.

Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7): 2160–2236.

Liu H., Patel A., Brown A. et al.; Kanyini Vascular Collaboration, Kanyini GAP Study Team (2010) Rationale and design of the Kanyini guidelines adherence with the polypill (Kanyini-GAP) study: a randomised controlled trial of a polypill-based strategy amongst indigenous and non-indigenous people at high cardiovascular risk. *BMC Public Health*, 10: 458.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 34(28): 2159–2219.

Ovbiagele B. (2013) Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 22(5): 633–638.

Selak V., Elley C.R., Crengle S. et al. (2011) IMPoving Adherence using Combination Therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care. *Contemp. Clin. Trials*, 32(6): 909–915.

Thom S., Field J., Poulter N. et al. (2014) Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE): rationale and design of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in India and Europe. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 21(2): 252–261.

Получено 20.10.2014