

Клинические подходы к выбору антигипертензивного препарата в реальной клинической практике в свете последнего варианта Европейских клинических рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертонией

С.Р. Гиляревский

В статье рассматриваются изменения Европейских клинических рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертонией, последняя версия которых была представлена в июне 2013 г. Приводятся мнения европейских экспертов, касающиеся комбинированной терапии артериальной гипертонии, обосновывается рациональность сочетания дигидропиридиновых антагонистов кальция и β -адреноблокаторов. Описываются пациенты, у которых применение такой комбинации может быть наиболее успешным.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клинические рекомендации, комбинированная терапия, бисопролол, амлодипин, Конкор АМ.

В июне 2013 г. был опубликован новый вариант рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертонией (АГ) Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов, которые врачи ждали в течение нескольких лет [1]. Интерес к этим рекомендациям обусловлен прежде всего высокой распространенностью АГ. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире АГ страдает примерно 1,5 млн. человек. Распространенность АГ среди взрослого населения европейских стран достигает 30–45%.

Какие же наиболее важные изменения были внесены в новый вариант рекомендаций?

В первую очередь следует отметить упрощение подходов к определению целевого уровня систолического артериального давления (САД), который теперь для всех больных составляет менее 140 мм рт. ст. В то же время в новых рекомендациях для отдельных групп больных, в частности для больных сахарным диабетом, в качестве целевого принят уровень диастолического артериального давления (ДАД) менее 85 мм рт. ст.

Таким образом, в последнем варианте рекомендаций по лечению АГ в большей степени по сравнению с предыдущими рекомендациями проявился “консервативный подход” к антигипертензивной терапии. Использование представленных рекомендаций позволяет врачу разрабо-

тать индивидуальную тактику лечения больного в зависимости от общего риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

По заявлению G. Mancía, новый вариант рекомендаций по ведению больных АГ носит скорее не директивный характер, но предлагает практикующим врачам выбор определенных подходов к лечению больных АГ с учетом индивидуальных характеристик пациентов [2].

По словам еще одного автора рекомендаций, R. Fagard, тактика лечения во многом определяется общим риском развития осложнений ССЗ [2]. Такой целостный подход к определению тактики лечения включает оценку факторов риска, наличия поражения органов-мишеней даже в отсутствие их клинических проявлений, а также наличия или отсутствия сахарного диабета, клинически явных ССЗ или хронической болезни почек.

Как и в рекомендациях 2007 г., в новом варианте рекомендаций больные стратифицируются на 4 категории: с высоким нормальным артериальным давлением (АД) (САД 130–139 мм рт. ст. или ДАД 85–89 мм рт. ст.), с I степенью АГ (САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.), со II степенью АГ (САД 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.), с III степенью АГ (САД более 180 мм рт. ст. или ДАД более 110 мм рт. ст.). Помимо уровня АД при выборе тактики лечения больных АГ следует учитывать наличие или отсутствие других факторов риска развития ССЗ или поражения органов-мишеней. Однако указывается, что наибольшее положительное действие антигипертензивной терапии обусловлено снижением АД как таковым.

Сергей Руджерович Гиляревский – профессор кафедры клинической фармакологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.

Эксперты отмечают, что обычно у больных АГ, имеющих низкий или средний риск развития осложнений ССЗ, может потребоваться несколько месяцев для того, чтобы понять, приведут ли мероприятия по изменению образа жизни к снижению АД. Однозначно, что у больных АГ, имеющих более высокий риск развития таких осложнений, лекарственную терапию обычно следует начинать, если изменения рациона питания или выполнение физических упражнений не приводят к эффекту в течение нескольких недель.

G. Mancía еще раз подчеркнул, что в новом варианте рекомендаций сохранилась поддержка тактики **комбинированной антигипертензивной терапии**, поскольку во многих случаях для достижения целевого уровня АД очевидна необходимость приема более одного препарата [2]. У больных с высоким риском развития осложнений ССЗ или с существенно повышенным уровнем АД следует учитывать возможность начальной терапии с использованием нескольких антигипертензивных препаратов, а не одного. Если риск развития осложнений ССЗ низкий или средний, а также в случае небольшого повышения уровня АД предпочтительным в начале лечения может быть прием одного препарата.

Таким образом, по мнению G. Mancía, с точки зрения здравого смысла при высоком риске развития осложнений ССЗ нельзя считать обоснованным последовательное применение разных препаратов, поскольку в период длительного поиска одного эффективного препарата у больного может развиться ССЗ [2]. В таких случаях необходимо в течение приемлемо короткого периода достичь целевого уровня АД, а применение комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, без сомнений, позволяет достичь такого уровня у большего числа больных.

В новых рекомендациях подчеркивается, что результаты отдельных исследований и метаанализа таких исследований позволяют считать, что положительный эффект антигипертензивной терапии в основном обусловлен снижением АД как таковым, а не тем, с помощью какого вмешательства оно достигается.

Перечень основных классов антигипертензивных препаратов первого ряда остается прежним: **диуретики, β-блокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)**. Применение препаратов, относящихся к этим классам, приводит к снижению АД и оказывает сходное влияние на риск развития осложнений ССЗ. Это означает, что препараты, относящиеся к любому из этих пяти классов, могут использоваться в качестве средства начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии. По мнению G. Mancía, β-блокаторы, к применению которых в некоторых европейских странах в последние годы сформировалось неоднозначное отношение как к антигипертензивным средствам первого ряда, всё равно продолжают играть важную роль в лечении АГ [2].

Говоря о наиболее предпочтительных сочетаниях антигипертензивных препаратов, R. Fagard выделил следующие: сочетание тиазидных диуретиков с БРА, АК или ИАПФ;

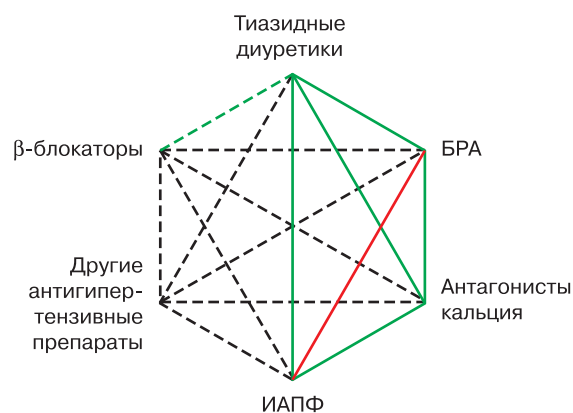


Рис. 1. Современные подходы к комбинированной антигипертензивной терапии (по [1]). Зелеными сплошными линиями обозначены наиболее рациональные сочетания антигипертензивных препаратов; зелеными пунктирными линиями – полезные, но применяемые с некоторыми ограничениями; черными пунктирными – приемлемые сочетания, эффективность которых изучена в меньшей степени; красной сплошной – неприемлемое сочетание.

сочетание АК с БРА или ИАПФ [1]. На рис. 1 представлен современный алгоритм по выбору комбинированной терапии.

В новом варианте рекомендаций подчеркивается нецелесообразность использования в клинической практике двухкомпонентной блокады ренин-ангиотензиновой системы с помощью сочетанного использования БРА, ИАПФ и прямых ингибиторов ренина в связи с увеличением риска развития гиперкалиемии, артериальной гипотонии и почечной недостаточности.

Таким образом, опубликование нового варианта клинических рекомендаций по лечению АГ, несомненно, стало важным событием доказательной кардиологии, а использование этих рекомендаций позволит уточнить тактику лечения широкого круга больных АГ.

В декабре 2012 г. компания Takeda получила регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения РФ на препарат Конкор АМ. Конкор АМ представляет собой новый препарат для лечения АГ, который содержит постоянные дозы двух широко применяемых антигипертензивных препаратов – β-блокатора бисопролола и дигидропиридинового АК амлодипина. Конкор АМ принимают по 1 таблетке 1 раз в день. Он выпускается в разных дозировках, что позволяет индивидуально подходить к выбору доз бисопролола и амлодипина, которые содержатся в одной таблетке: 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг и 10 мг + 10 мг. Таблетка делимая.

Как видно из рис. 1, сочетание β-блокатора и дигидропиридинового АК относят к приемлемому сочетанию антигипертензивных средств.

Ниже представлены клинические случаи, в которых продемонстрированы наиболее частые ситуации, когда прием бисопролола и амлодипина оказывается в наибольшей степени обоснованным.

Клинический случай 1

Больной А., 56 лет. В течение 2 лет типичные приступы стенокардии, возникающие при умеренно быстрой ходьбе на расстояние примерно двух кварталов или при подъеме по лестнице на 3-й этаж. В анамнезе АГ с исходным уровнем АД до начала лечения в диапазоне 150–160/90–95 мм рт. ст. Индекс массы тела 24,5 кг/м², окружность талии 96 см. Продолжает курить около 10 сигарет в день.

Постоянно принимает бисопролол по 10 мг 1 раз в день утром, ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, аторвастатин 20 мг 1 раз вечером, а также периндоприл 8 мг/сут. Несмотря на достигнутую целевую частоту сердечных сокращений (ЧСС) 56 в 1 мин, сохраняются приступы стенокардии напряжения, соответствующие II функциональному классу. Артериальное давление 145/90 мм рт. ст. Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови 2,4 ммоль/л. Остальные лабораторные показатели в пределах нормы.

Вопросы лечащего врача эксперту

1. *Надо ли усилить противоишемическую терапию и если да, то какой препарат следует добавить к бисопрололу?*

Для того чтобы ответить на этот вопрос, следует обратиться к последним вариантам клинических рекомендаций по лечению больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. Не вызывает сомнений, что влияние на гемодинамические показатели и ЧСС остается одним из главных подходов к лечению больных со стабильной стенокардией [3, 4]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями препаратами первого ряда для лечения больных со стабильной стенокардией остаются β-блокаторы и АК, а в случае их непереносимости или недостаточной эффективности к терапии добавляют нитраты и другие противоишемические средства.

Считается, что применение противоишемических препаратов должно предотвращать развитие приступов стенокардии и увеличивать продолжительность переносимости физических нагрузок за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде (в частности, за счет снижения ЧСС, АД, нагрузки на миокард или сократимости миокарда) и/или за счет увеличения доставки кислорода к миокарду (за счет улучшения коронарного кровотока). Имеется согласованное мнение экспертов о том, что β-блокаторы и АК эффективны для лечения больных со стабильной стенокардией, но некоторые эксперты считают, что в качестве препаратов первого ряда в таких случаях следует использовать β-блокаторы [5–8].

Следует напомнить, что в небольшом исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), включавшем 330 больных со стабильной стенокардией, бисопролол по сравнению с нифедипином приводил к статистически более выраженному уменьшению продолжительности периодов ишемии миокарда по данным мониторингирования ЭКГ в течение 48 ч [9]. Кроме того, только применение бисопролола существенно влияло на суточный ритм развития эпи-

зодов ишемии миокарда со снижением частоты утренних эпизодов преходящей ишемии миокарда.

В случае недостаточного эффекта от приема β-блокаторов в соответствии с современными клиническими рекомендациями считается обоснованным добавление к терапии дигидропиридинового АК, в первую очередь амлодипина [3, 4].

2. *Надо ли назначить больному длительнодействующий нитрат для постоянного приема?*

Длительнодействующие органические нитраты широко применяют для лечения больных со стабильной стенокардией, но доказательная база для такого использования нитратов явно недостаточна [10]. Следует отметить, что возможность длительного приема нитратов ограничена в связи с развитием толерантности, которая связана с увеличением свободнорадикального окисления, нарушением функции эндотелия и повышением активности симпатической нервной системы, что служит основанием для сомнений в безопасности использования препаратов этого класса [11].

3. *Насколько обоснованно дополнительное снижение АД у данного больного?*

В соответствии с последним вариантом Европейских клинических рекомендаций по ведению больных с АГ целевой уровень АД для больного ишемической болезнью сердца должен быть менее 140/90 мм рт. ст. Таким образом, возможно добавление к терапии амлодипина 5 мг/сут с возможным последующим увеличением суточной дозы до 10 мг в случае недостаточной эффективности начальной дозы.

4. *Имеет ли для данного больного значение выбор самого селективного β-блокатора бисопролола в составе комбинированной антигипертензивной и противоишемической терапии?*

Да. Выбор именно селективного β-блокатора в данном случае представляется очень важным. Дело в том, что в ранних клинических исследованиях β-блокаторов использование неселективных препаратов этого класса сопровождалось увеличением риска развития инфаркта миокарда у курящих мужчин с АГ [12]. Таким образом, выбор наиболее кардиоселективного β₁-блокатора бисопролола представляется обоснованным.

5. *Наконец, последний вопрос, ответ на который, впрочем, кажется очевидным. Что лучше применять: два препарата – бисопролол и амлодипин – по отдельности или один препарат Конкор АМ, содержащий постоянные дозы бисопролола и амлодипина?*

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что прием комбинированного препарата существенно улучшает соблюдение предписанного режима терапии. Таким образом, в данном случае можно остановиться на назначении Конкора АМ в дозе 10/5 или 10/10 мг 1 раз в сутки. А в завершение обсуждения данного случая следует также напомнить о целесообразности увеличения дозы статина с целью достижения целевого уровня холестерина ЛПНП в крови менее 1,8 ммоль/л, а также о продолжении приема ацетилсалициловой кислоты и ИАПФ.

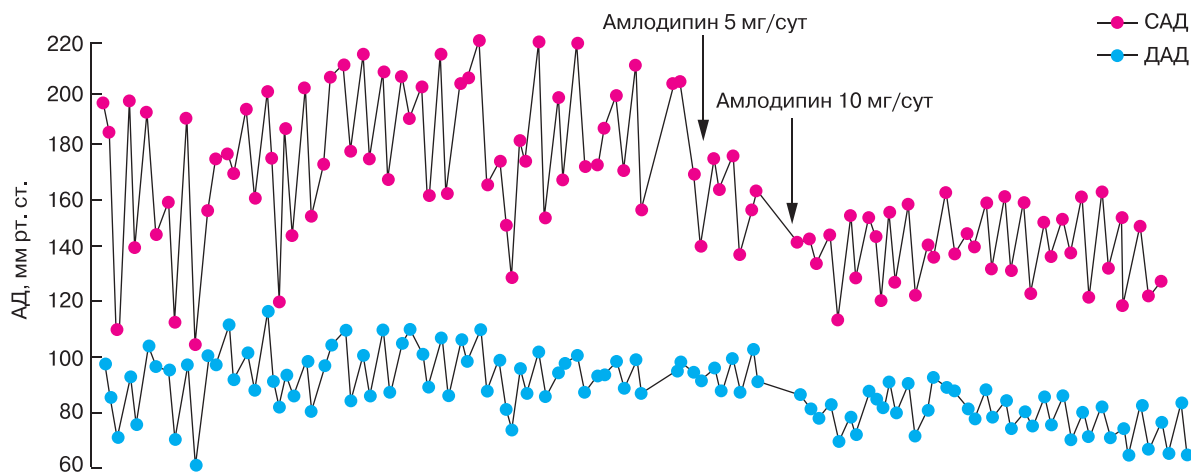


Рис. 2. Существенное уменьшение вариабельности АД за счет применения амлодипина (по [13]).

Клинический случай 2

Больная В., 62 года. В течение 10 лет АГ с повышением АД до 200 мм рт. ст. Течение АГ характеризовалось большой вариабельностью АД с колебаниями от 140 до 200 мм рт. ст. В течение 2 лет постоянная форма фибрилляции предсердий, в связи с чем для уменьшения частоты сокращения желудочков принимает верапамил с медленным высвобождением действующего вещества по 240 мг 1 раз в день, а также лозартан 100 мг/сут. Постоянно принимает 5 мг/сут варфарина, но результаты последних трех анализов международного нормализованного отношения (МНО) были на уровне 1,5–1,7. Индекс массы тела 25,4 кг/м². Несмотря на терапию, сохраняются сердцебиения с частотой ритма желудочков до 120 в 1 мин, в том числе в покое, а также повышение АД до 180 мм рт. ст. с большой его вариабельностью. В течение последних 2 лет беспокоят запоры.

Вопросы лечащего врача эксперту

1. Какая терапия позволит больной более стабильно снизить частоту ритма желудочков и уменьшить ощущения сердцебиений?

Очевидно, что прием β -блокатора длительного действия вместо верапамила позволит в большей степени уменьшить частоту ритма желудочков как в покое, так и при физических нагрузках. Увеличение дозы верапамила в данном случае представляется менее оправданным подходом к уменьшению частоты сокращения желудочков как в связи с менее высокой эффективностью верапамила в такой ситуации, так и учитывая, что на фоне приема верапамила больную стали беспокоить запоры.

Поэтому в данном случае можно считать обоснованной отмену верапамила и назначение бисопролола по 5 или 10 мг 1 раз в сутки.

2. Какой препарат лучше добавить к БРА для улучшения результатов лечения АГ?

Что касается лечения АГ, то в данном случае препаратом первого ряда можно считать амлодипин, который в наибольшей степени уменьшает вариабельность АД.

На рис. 2 и 3 представлены результаты исследований, свидетельствующие о том, что применение амлодипина приводит не только к достаточному снижению АД, но и к существенному уменьшению его вариабельности, что не менее важно для снижения риска развития инсульта или инфаркта миокарда. Кстати, прием ИАПФ и дигидропиридинового АК рекомендуют английские эксперты в качестве базовой терапии у большинства больных АГ [15].

Таким образом, и в данном случае больной можно рекомендовать прием препарата Конкор АМ.

3. Надо ли оптимизировать терапию пероральными антикоагулянтами?

Да, несомненно. К сожалению, несмотря на прием антагониста витамина К варфарина, терапию антикоагулянтами нельзя признать оптимальной. Больной следует рекомендовать либо достижение МНО в диапазоне от 2 до 3, либо перевод на прием новых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана или апиксабана) как препаратов, которые обеспечивают стабильный антикоагулянтный эффект в отсутствие необходимости в лабораторном контроле терапии и подбора дозы.

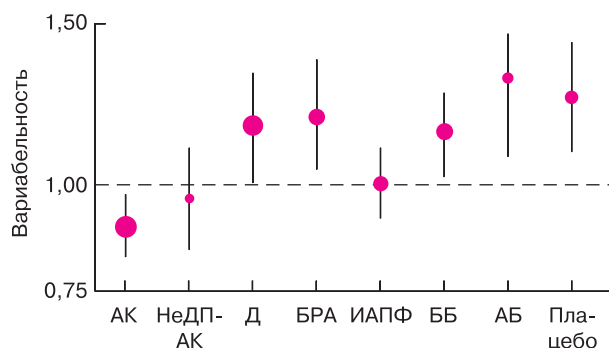


Рис. 3. Наименьшая вариабельность САД при приеме дигидропиридиновых АК по сравнению с показателями при использовании антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам (по [14]). НеДП-АК – недигидропиридиновые АК, Д – диуретики, ББ – β -блокаторы, АБ – α -блокаторы.

Клинический случай 3

Больной С., 52 года. В течение 8 лет отмечает повышенные уровни АД – до 160/90 мм рт. ст. Постоянно антигипертензивные препараты не принимал. Год назад перенес крупноочаговый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, был госпитализирован спустя сутки после развития клинических проявлений инфаркта, поэтому реваскуляризация миокарда не выполнялась. В течение года беспокоит одышка. По данным эхокардиографии отмечается увеличение конечного диастолического размера левого желудочка до 6,1 см, а также снижение фракции выброса левого желудочка до 30%. Ритм сердца синусовый. В течение 6 мес вновь наблюдается повышение АД до 150/100 мм рт. ст.

Постоянно принимает бисопролол 10 мг 1 раз в сутки, аналаприл 10 мг 2 раза в день, торасемид замедленного высвобождения 10 мг утром, спиронолактон 25 мг утром, ацетилсалициловую кислоту 100 мг. Несмотря на такую терапию, сохраняется повышенный уровень АД.

Вопрос лечащего врача эксперту

Какой антигипертензивный препарат можно назначить больному?

В данной ситуации, когда у больного на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка сохраняется стойкая АГ, наиболее обоснованной тактикой можно считать применение амлодипина. Несмотря на то что дигидропиридиновые АК не применяются специально для лечения хронической сердечной недостаточности у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка, результаты исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) свидетельствовали о безопасности добавления амлодипина к стандартной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка менее 30% [16].

Таким образом, в данном случае можно рекомендовать больному заменить бисопролол на комбинированный препарат Конкор АМ.

Заключение

В цели настоящей работы не входило представление всех случаев, при которых использование препарата Конкор АМ, содержащего постоянные дозы бисопролола и амлодипина, позволяет решить стоящие перед врачом задачи без увеличения количества принимаемых больным таблеток. В реальной жизни таких ситуаций может быть гораздо больше, но, выбрав наиболее типичные, авторы хотели привлечь внимание врачей к возможности использования первого комбинированного препарата, содержащего β -блокатор бисопролол и дигидропиридиновый АК амлодипин.

Список литературы

1. Mancia G. et al.; List of authors Task Force Members // J. Hypertens. 2013. V. 31. № 7. P. 1281.
2. O'Riordan M. // <http://www.theheart.org>
3. Stable angina: FULL guideline (July 2011) // <http://www.nice.org.uk>
4. Fihn S.D. et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force // Circulation. 2012. V. 126. № 25. P. e354.
5. Henderson R.A., O'Flynn N.; Guideline Development Group // Heart. 2012. V. 98. № 6. P. 500.
6. Sculpher M.J. et al. // Health Technol. Assess. 1998. V. 2. № 10. P. 1.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Stable Angina. Edinburgh, 2007.
8. Fox K.M. et al.; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) // Eur. Heart J. 2006. V. 27. № 11. P. 1341.
9. von Arnim T. // J. Am. Coll. Cardiol. 1995. V. 25. № 1. P. 231.
10. Daly C.A. et al.; Euro Heart Survey Investigators // Eur. Heart J. 2005. V. 26. № 10. P. 1011.
11. Gori T., Parker J.D. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. V. 52. № 4. P. 251.
12. Cruickshank J.M. // Int. J. Cardiol. 2007. V. 120. № 1. P. 10.
13. Rothwell P.M. // Lancet. 2010. V. 375. № 9718. P. 938.
14. Rothwell P.M. et al. // Lancet. 2010. V. 375. № 9718. P. 895.
15. Nice website. The clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/53228/53228.pdf>
16. Packer M. et al. // N. Engl. J. Med. 1996. V. 335. № 15. P. 1107. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211