

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИИ По материалам международной телеконференции

24 сентября 2013 года в Киеве на базе Национального научного центра «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины состоялась международная телеконференция «Современные направления в лечении гипертензии», посвященная Всемирному дню сердца. В работе телемоста приняли участие врачи-кардиологи и терапевты из 9 городов Украины. При поддержке фармацевтической компании «Ипка Лабораториз Лимитед» (Индия) впервые украинские врачи имели возможность послушать доклад всемирно известного корифея кардиологии американского профессора Франца Мессерли, который поделился своим клиническим опытом в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Артериальная гипертензия — серьезная медицинская и социальная проблема общемирового масштаба. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2009 г. повышенное артериальное давление (АД) стало причиной 13 % всех смертей во всем мире. К сожалению, наша страна не является исключением в данном вопросе. По данным Государственной службы статистики Украины (2012), более чем у 12 миллионов украинцев выявлено повышенное артериальное давление, что приводит к инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых событий. По этой причине представляется особо актуальным определение ведущими специалистами как в Украине, так и в мире приоритетных задач и направлений в борьбе с артериальной гипертензией. Формат данного научного мероприятия

стал оптимальным для проведения научной дискуссии по формированию и изменению парадигмы лечения артериальной гипертензии.

Телеконференцию торжественно открыл **Владимир Николаевич Коваленко**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, президент Ассоциации кардиологов Украины. Владимир Николаевич рассказал о Национальной стратегии борьбы с артериальной гипертензией и о сердечно-сосудистых заболеваниях, которые в Украине занимают лидирующее место в структуре смертности.

Профессор также отметил, что, несмотря на политику государства, направленную на борьбу с артериальной гипертензией, уровень заболеваемости в стране существенно не изменился и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине по-прежнему держится на очень высоком уровне. Владимир Николаевич также остановился на вопросах проведения первичной профилактики артериальной гипертензии и отметил важность повышения осведомленности населения о проблеме артериальной гипертензии.

Юрий Николаевич Сиренко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом симптоматических гипертензий, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «кардиология», представил доклад, посвященный медико-социальным проблемам артериальной гипертензии в Украине.

Юрий Николаевич сделал акцент на необходимости уменьшения сердечно-сосудистой смертности как основной задаче, стоящей перед государством, в основе которой лежит высокий уровень заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (66 % в структуре общей смертности в Украине в 2011 г. по данным Государственной службы статистики). Профессор отметил положительную тенденцию к снижению смертности от заболеваний системы кровообращения, но, несмотря на этот факт, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине все же остается в два раза большей в сравнении с развитыми странами.

Наиболее важным в борьбе с артериальной гипертензией, по мнению





Ю.Н. Сиренко, является усиление профилактической и просветительской работы среди населения с привлечением СМИ, а также использование специальной литературы для пациентов. Немаловажное место занимает индивидуальная работа врачей, среднего медицинского персонала и фармацевтов с пациентами, которые, по мнению Юрия Николаевича, должны работать в тандеме (командный подход). «Именно такая командная работа должна быть направлена на четкое и правильное информирование пациента о его болезни и о рисках, связанных с артериальной гипертензией», — подчеркнул профессор.

Юрий Николаевич Сиренко охарактеризовал лекарственные средства, которые сегодня используют для лечения артериальной гипертензии, в общей структуре существующих на фармацевтическом рынке Украины. В частности, он остановился на преимуществах применения комбинированных препаратов, а также рассказал участникам и зарубежным коллегам об изменении, внесенных в пилотный проект и порядок частичного возмещения стоимости лекарственных средств для лечения лиц с гипертонической болезнью, утвержденный постановлением КМУ от 05.09.2012 г. № 907 в рамках Национальной стратегии борьбы с АГ.

Согласно изменениям, помимо 7 молекул, подпадающих под действие пилотного проекта, в него также включены фиксированные комбинации таких действующих веществ:

- эналаприл (комбинация с гидрохлортиазидом);
- лизиноприл (комбинация с гидрохлортиазидом);
- амлодипин (комбинация с лизиноприлом).

Ю.Н. Сиренко подчеркнул, что политика возмещения стоимости лекарственных средств способствует повышению приверженности пациентов к лечению, что является одним из факторов, положительно влияющих на эффективность проводимой терапии.

Специальный гость телеконференции **Франц Мессерли** — всемирно известный профессор и эксперт в области сердечно-сосудистых заболеваний, директор программы по гипертонии в больнице Святого Луки — Рузвелта

(Нью-Йорк), профессор клинической медицины Колумбийского университетского колледжа врачей и хирургов, представляя свой доклад «**Изменение парадигмы в управлении гипертензией**», отметил: «Лечение артериальной гипертензии во всем мире по-прежнему остается сложной задачей при том уровне знаний, какие существуют в настоящее время, но ведутся важные исследования, и они дают нам надежду на будущее».

В последнее время в периодической печати вновь возникла дискуссия о том, какой класс антигипертензивных препаратов (АГП) лучше и какое место занимают диуретики в лечении АГ. Дебаты по данному вопросу идут постоянно, время от времени вспыхивая с новой силой в связи с результатами очередного клинического исследования.

Давайте рассмотрим аргументы за и против их использования в качестве начальной и базисной терапии АГ.

В 7-м докладе Национального комитета США по профилактике, выявлению, обследованию и лечению АГ (JNC-7, 2003) тиазидные диуретики стоят на первом месте среди препаратов, применяющихся в монотерапии АГ. Авторы рекомендаций подчеркивают, что ни в одном из клинических исследований не наблюдалось большей эффективности антигипертензивных препаратов других классов в виде монотерапии. При комбинированном лечении диуретики потенцируют эффект других препаратов, повышают эффективность лечения, облегчают достижение целевого уровня АД и поэтому более показаны, чем другие препараты.

В совместных рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению АГ (2012) признается только эквивалентность основных классов антигипертензивных препаратов, в том числе диуретиков, без выделения какого-либо одного класса.

Основными диуретиками при лечении АГ являются тиазиды и тиазидоподобные препараты, гидрохлортиазид, хлорталидон.

Что же влияет на выбор того или иного препарата? В рекомендациях ESH/ESC (2003) сказано, что выбор ан-

тигипертензивного препарата должен быть основан на предыдущем опыте применения больным этих препаратов, их стоимости, профиле группы риска больного и его предпочтениях.

Таким образом, принимая решение о том, какой препарат использовать, необходимо руководствоваться показаниями к применению, отсутствием противопоказаний, эффективностью препарата у данного больного, его стоимостью и переносимостью. Именно в этом заключается индивидуальный подход к лечению АГ.

Но если это так, то почему мы выбираем не диуретики, а препараты других классов? Если все антигипертензивные препараты одинаково эффективны, то почему мы так часто используем антагонисты Са и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)? В современных рекомендациях не указано, что эти антигипертензивные препараты предпочтительнее других при лечении АГ. Более того, специальными показаниями к назначению антагонистов Са считаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет. В этих же клинических ситуациях рекомендуются и все другие классы антигипертензивных препаратов. Так в чем же преимущество антагонистов Са, сообщениями о которых полны все газеты и журналы? У врачей складывается обманчивое впечатление, что ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем диуретики.

Тиазидные диуретики — первые препараты, которые стали применять для лечения АГ, и в течение 40 лет они остаются основой ее лечения. Их эффективность в снижении АД, частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с АГ доказана в многочисленных клинических исследованиях.

Сравнительные исследования. Сравнительные исследования не показали преимуществ антагонистов Са и ингибиторов АПФ в снижении АД, профилактике осложнений и в уменьшении смертности у больных с АГ по сравнению с тиазидными диуретиками (HANE, 1997; CAPPP, 1999; STOP-2, 1999; ALLHAT, 2002; NORDIL, 2000).

Профессор Ф. Мессерли также остановился на **данных последних многоцентровых исследований**. Многих специалистов смутили результаты последних исследований по оценке антигипертензивной терапии — ALLHAT (2002) и ANBP-2 (2003), вызвавших столько противоречивых суждений. Дискутируя по поводу этих исследований, не следует забывать, что результат ни одного, даже безупречно проведенного исследования не следует трактовать как вердикт, указывающий на «победителя» среди антигипертензивных препаратов.

Следует, однако, обратить внимание на вывод исследования ALLHAT, который не так часто цитируют: «Тиазидные диуретики имеют преимущество перед остальными группами антигипертензивных препаратов из-за сочетания высокой эффективности в профилактике осложнений АГ и меньшей стоимости лечения». В исследовании ALLHAT хлорталидон продемонстрировал преимущества в сравнении с амлодипином и лизиноприлом в предотвращении одного и более сердечно-сосуди-

стого заболевания (сердечная недостаточность, инсульт, стенокардия, коронарная реваскуляризация и т.д.). Но, несмотря на большое число исследований по лечению АГ, в которых показана успешность применения тиазидных диуретиков, и рекомендации JNC, ESC и ESH, использование данных препаратов в настоящее время уменьшилось. Одним из факторов, способствовавших этому, стала активная реклама новых антигипертензивных препаратов — антагонистов Са, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, которым приписывается большая эффективность. Другой фактор — опасение побочных эффектов. Критики использования тиазидных диуретиков в лечении АГ подчеркивают многочисленные метаболические побочные эффекты, характерные для этой группы препаратов. Действительно, тиазидные диуретики могут приводить к метаболическому алкалозу, гиперурикемии, дислипидемии (увеличению уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов) и нарушению толерантности к глюкозе. Из-за этого тиазиды старались не назначать при ИБС и сахарном диабете.

Однако, как отметил профессор, большинство предостережений в отношении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков не касается хлорталидона, который отличается от стандартных тиазидных диуретиков химической структурой и фармакологическими свойствами. Хлорталидон характеризуется сложным механизмом действия, связанным не только с мочегонным эффектом, но и с непосредственным сосудорасширяющим влиянием на артериолы. Поэтому классические побочные эффекты тиазидных диуретиков (гипокалиемия, гиперурикемия, дислипидемия) очень редки или выражены незначительно при применении хлорталидона.

Хлорталидон может понижать артериальное давление разными способами:

1. Снижая объем плазмы крови.
2. Снижая периферическое сосудистое сопротивление.

Гипотензивное действие хлорталидона обеспечивается первоначально за счет сокращения объема плазмы крови. После непрерывной терапии объем плазмы крови приближается или возвращается к исходному уровню, наблюдаемому до проведения терапии. Устойчивое действие обусловлено прямым влиянием на артериолы со снижением периферического сосудистого сопротивления. После первого применения хлорталидон вызывает незначительное снижение артериального давления, выраженность гипотензивного действия постепенно нарастает и проявляется в полной мере через 2–4 недели после начала терапии. $T_{1/2}$ хлорталидона — 35–50 часов, что позволяет поддерживать стабильный уровень концентрации препарата в крови и предупреждает чрезмерное ее снижение в конце суток и рост после приема последующих доз препарата. Стабильный профиль концентрации при использовании хлорталидона позволяет улучшить эффективность, безопасность и переносимость лечения за счет ограничения значительных колебаний АД в течение суток, подчеркнул профессор.

В заключение Франц Мессерли отметил, что, несмотря на существующие мифы о тиазидных и тиазидоподоб-

ных диуретиках, факты, результаты многочисленных клинических исследований и современные рекомендации по лечению АГ убедительно доказывают, что диуретики имеют наиболее оптимальное соотношение стоимость/эффективность, поэтому были и остаются основными препаратами как при монотерапии, так и при комбинированном лечении АГ.

Хлорталидон может быть препаратом выбора в лечении у значительного числа больных АГ, у большинства должен добавляться к лечению как второй препарат и обязательно должен использоваться при лечении тремя препаратами.

Соотношение антигипертензивной эффективности и безопасности, переносимости и стоимости представляется наиболее оптимальным при лечении хлорталидоном.

Руководитель отдела клинических исследований «Ипка Лабораториз Лимитед» **Анил Парик** в своем докладе остановился на обзоре комбинаций на основе хлорталидона в различных исследованиях. Впервые тиазидные диуретики были применены в США для лечения АГ в 1957 г. За первым из них, хлортиазидом, вскоре последовало большое число других производных сульфонамидов, включая хлорталидон. Гидрохлортиазид быстро стал наиболее часто назначаемым антигипертензивным препаратом в США, в то время как в Соединенном Королевстве наиболее популярным был бендрофлуметиазид. Выбор между гидрохлортиазидом и хлорталидоном при лечении АГ неоднозначен и сравнительно недавно стал частым предметом дискуссий в редакционных статьях, метаанализах и обзорах.

Эффективность комбинации атенолола и хлорталидона была продемонстрирована в исследовании CASTEL, 1994 (CArdiovascular STudy in the ELderly) с участием 650 пациентов старше 65 лет с АГ и 1500 лиц с нормальным АД (группа контроля). Сочетание хлорталидона и атенолола оказалось значительно эффективнее произвольной терапии (любые АГП на усмотрение лечащего врача), а смертность от всех причин на фоне применения этой комбинации была ниже, чем в группе контроля.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики особенно эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных пожилого возраста, у которых гипертоническая болезнь часто протекает с преимущественным повышением систолического АД. Наиболее убедительные доказательства высокой эффективности диуретиков у пожилых больных с изолированной систолической АГ были получены в крупном плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991). В этом исследовании было показано, что длительная терапия, основанная на применении хлорталидона (12,5–25 мг/сут), снижает риск развития мозгового инсульта в среднем на 36 %. Риск развития ИБС снижается под влиянием хлорталидона на 27 %, а смертность от всех причин — на 13 %. Исследование SHEP продемонстрировало, что терапия, основанная на приеме хлорталидона в течение 4,5 года, ассоциирована с улучшением выживаемости и увеличением продолжительности жизни в течение 22 лет последующего наблю-

дения. Активная терапия повышала продолжительность жизни на длительный период.

Анил Парик подчеркнул также, что все комбинации антигипертензивных препаратов можно условно разделить на рациональные, возможные и нерациональные. Для рациональной комбинации характерно взаимное потенцирование антигипертензивного действия входящих в ее состав препаратов с одновременным снижением частоты побочных эффектов. Одним из рациональных сочетаний АГП является комбинация бета-адреноблокатора (β -АБ) и диуретиков. Это сочетание реализовано в препарате, в состав которого входят кардиоселективный β_1 -АБ атенолол и тиазидоподобный диуретик хлорталидон. Рациональность комбинации β -АБ и диуретика связана с тем, что выведение из организма натрия и вазодилатация, являющиеся основой механизма действия диуретика, усиливают антигипертензивный эффект β -АБ. Одновременно с этим β -АБ подавляет активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, создавая оптимальные условия для реализации антигипертензивного действия диуретиков. В Украине доступна фиксированная комбинация хлорталидона с атенололом — тенорик (Ипка Лабораториз Лимитед). Препарат выпускается в двух формах: 50 мг атенолола в сочетании с 12,5 мг хлорталидона или 100 мг атенолола в сочетании с 25 мг хлорталидона.

Следует отметить, что в ряде рандомизированных исследований (LIFE, ASCOT, INVEST) было обнаружено, что атенолол по сравнению с другими препаратами все же увеличивал риск развития сахарного диабета. При этом в большинстве случаев β -АБ использовали в комбинации с диуретиками. Сахарный диабет на фоне приема диуретиков в настоящее время является предметом споров: одни говорят, что это не истинный диабет, а повышение глюкозы — побочное явление, которое проходит после прекращения применения диуретиков, и прогноз у таких пациентов благоприятный; другие утверждают, что риск развития осложнений у этих пациентов такой же, как и у лиц с истинным сахарным диабетом. Однако, согласно современным рекомендациям, лицам с предрасположенностью к сахарному диабету (чаще — клиническими проявлениями метаболического синдрома) не рекомендуют принимать β -АБ, особенно в комбинации с диуретиками. Эти данные не относятся к β -АБ с вазодилатирующими свойствами. Их негативное влияние не доказано. У больных с уже возникшим ранее сахарным диабетом в большинстве рандомизированных долгосрочных исследований β -АБ были так же эффективны в предупреждении кардиоваскулярных событий, как и препараты сравнения.

В связи с вышеизложенным чрезвычайно актуальность приобретает соотношение антигипертензивной эффективности и безопасности, переносимости и стоимости антигипертензивных препаратов. В данный момент компания работает над тем, чтобы в скором времени наши украинские врачи смогли применять хлорталидон в схемах лечения пациентов с артериальной гипертензией не только в чистом виде, но и в фиксированных комбинациях с новыми молекулами антагонистов Са и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Фото Солюяна А.С.

Получено 29.09.13 □