

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ВЫСОКОГО РИСКА: НА ПУТИ К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

В.В. Фомин

ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России, Москва

Обосновывается выделение артериальной гипертензии (АГ) высокого/очень высокого риска (В/ОВР) осложнений. К АГ В/ОВР относят изолированную систолическую АГ; АГ III степени; АГ, ассоциированную с сахарным диабетом и метаболическим синдромом; при наличии признаков поражения органов-мишней. АГ В/ОВР имеет место, очевидно, среди подавляющего большинства пациентов, которым начинают антигипертензивную терапию. Поэтому им следует назначать только комбинированную АГТ, причем эти комбинации должны обязательно включать ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II. Среди ингибиторов АПФ, используемых при АГ В/ОВР, на статус приоритетного может претендовать периндоприл, убедительно показавший способность не только снижать АД, но и улучшать долгосрочный прогноз этой категории больных. Его назначение, в т. ч. замена им других блокаторов ренин-ангiotензин-альдостероновой системы, может рассматриваться как один из наиболее эффективных подходов к ведению больных АГ В/ОВР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокий риск, сердечно-сосудистые осложнения, ингибиторы АПФ, периндоприл

The article substantiates the detachment of arterial hypertension (AH) with high/very high risk for complications. High-risk arterial hypertension includes isolated systolic hypertension, AH of III degree, AH associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome, and AH with signs of target organ damage. Obviously, high-risk AH occurs among the overwhelming majority of patients who start antihypertensive therapy. Therefore, only combined AHT should be administered, and this combined treatment should necessarily include an ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker. Among the ACE inhibitors used for the treatment of high-risk AH, perindopril can pretend to status of a priority drug due to ability not only to reduce blood pressure but also to improve long-term prognosis of this category of patients. Administration of perindopril, including replacement of other blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system for this drug, can be considered as one of the most effective approaches to management of patients with high-risk AH.

Key words: arterial hypertension, high risk, cardiovascular complications, ACE inhibitors, perindopril

Cтратификация риска осложнений артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время четко регламентирована соответствующими разделами рекомендаций профессиональных сообществ, в частности Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [1]. Одной из ключевых особенностей последней версии рекомендаций можно считать четкое выделение вариантов АГ высокого/очень высокого риска (В/ОВР) осложнений, что заметно облегчает выбор оптимального подхода к ведению больного, в т. ч. при его первичном обследовании и амбулаторном наблюдении.

К АГ В/ОВР в настоящее время относят многие ее варианты, чрезвычайно распространенные в общей популяции. Необходимо подчеркнуть, что именно с этими вариантами АГ пациент нередко впервые обращается к врачу и, по существу, впервые начинает получать антигипертензивную терапию (АГТ).

АГ В/ОВР считают:

- изолированную систолическую АГ (ИСАГ) с нормальным диастолическим (т. е. с высоким пульсовым) артериальным давлением (АД);
- АГ III степени;
- АГ, ассоциированную с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом (МС) и/или сочетанием любых 3 или более факторов риска (необходимо подчеркнуть, что в этой ситуации риск следует считать высоким, даже если само по себе повышение АД невелико и соответствует артериальной гипертензии I степени);
- при наличии у больного субклинических признаков поражения органов-мишней (например, ЭКГ или эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурия, умеренная гиперкреатининемия, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, увеличение скорости

пульсовой волны) и/или ассоциированных клинических состояний.

Выделение каждого из типов АГ В/ОВР четко обосновано результатами эпидемиологических и клинических исследований. Так, даже умеренная АГ или повышенное нормальное АД (предгипертензия) характеризуется очень высокой вероятностью сердечно-сосудистых и почечных осложнений при сочетании с СД 2 типа, сегодня ставшим в популяции одной из главных детерминант инвалидизации и смерти, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые у данной категории больных всегда приобретают крайне неблагоприятное течение. Так, данные крупного регистра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) свидетельствуют о том, что смертность от острого инфаркта миокарда с зубцом Q при СД 2 типа почти в 2 раза превосходит таковую у лиц, СД 2 типа не имеющих [2].

Хорошо известно заметное ухудшение долгосрочного прогноза, регистрируемое у больных АГ в ситуации, когда

она является одним из компонентов МС [3]. АГ наблюдается практически у всех пациентов с МС, нередко наряду с абдоминальным ожирением будучи одним из первых его проявлений и отличаясь высокими величинами АД уже на начальных стадиях, резистентностью к комбинированной АГТ. МС всегда приводит к заметному ухудшению прогноза больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, широко известное исследование EUROPA [4], включившее больных стабильной стенокардией, из которых у 23,4 % был диагностирован МС, показало, что он является предиктором неблагоприятного прогноза: у имевших его пациентов относительный риск сердечно-сосудистой смерти возрастал в 1,82 раза, фатального и нефатального инфаркта миокарда – в 1,5 раза по сравнению с теми, у кого МС отсутствовал. После стандартизации по другим факторам риска, в т. ч. наличию СД, установлено, что относительный риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался у больных МС в 4,05 раза. МС закономерно обуславливает рассмотрение сочетающейся с ним АГ в категории ОВР-осложнений.

Очевидно, большая часть пациентов, впервые обратившихся к врачу, исходно имеет именно АГ В/ОВР. Изучение деятельности 28 врачебных практик в США, включившее 6527 больных АГ [5] в возрасте старше 18 лет, показало, что у 48,7 % из них наблюдается ожирение, у 25,3 % (т. е. у каждого четвертого) – СД 2 типа, у 60,7 % – дислипопротеинемия. Контроль АД достигнут у 55,0 % больных, в т. ч. у 62,4 % не имевших СД и только у 33,3 % страдавших им. Не менее одного метаболического фактора риска определено у 81,7 % больных АГ, 12,2 % пациентов имели 3 фактора риска. По мере увеличения числа факторов риска вероятность достижения целевого АД существенно снижается, хотя при этом применяется большее число антигипертензивных препаратов, составляющее в среднем 2,4 в группе с 3 факторами риска и 1,7 в группе, не имеющей факторов риска.

Сами по себе гемодинамические особенности АГ могут обосновывать ее отнесение к категории В/ОВР.

Так, одной из наиболее прогностически неблагоприятных считаются АГ, характеризующиеся преобладанием повышением систолического АД. Анализ данных крупного популяционного регистра NHANES III продемонстрировал, что при ИСАГ риск ишемического инсульта возрастает более чем в 2,5 раза [6]. По данным популяционного исследования ICARE, при ИСАГ выраженная степень ремоделирования миокарда и сосудистой стенки оказалась более выраженной, чем у пациентов с повышением только диастолического АД [7]. У первых были констатированы достоверно большие величины индекса массы миокарда левого желудочка и размеров атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Сердечно-сосудистый прогноз при ИСАГ и изолированной диастолической АГ сравнивали в популяционном исследовании Ohasma Study, включившем 1913 лиц в возрасте старше 40 лет. Если у больных ИСАГ был отмечен достоверный рост сердечно-сосудистой смертности, то величина этого показателя у пациентов с повышением только диастолического АД достоверно не отличалась от нормотензивных [8]. Больным ИСАГ присущ наиболее неблагоприятный тип суточного ритма АД, характеризующийся недостаточным снижением его вочные часы (non-dippers). У лиц с суточной кривой АД типа non-dipper гипертрофия левого желудочка бывает особенно выраженной [9]. Опубликованные в 2010 г. [10] результаты оценки прогностического значения вариабельности АД и его максимальных значений у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку (исследование UK-TIA), а также в популяции, включенной в исследование ASCOT-BPLA, продемонстрировали, что вариабельность систолического АД, регистрируемая при повторных визитах к врачу даже в пределах величины одного стандартного отклонения сопряжена со значительным увеличением вероятности мозгового инсульта; максимальная величина систолического АД оказалась одной из главных детерминант мозгового инсульта (увеличение вероятности в 15,01 раза; $p < 0,0001$). Лечение ИСАГ крайне важно с точки зрения

увеличения продолжительности активной жизни страдающих ею пациентов, но оно нередко оказывается трудным в связи со свойственным им плохим ответом на АГТ.

Правила лечения АГ В/ОВР сформулированы в рекомендациях [1], основные из которых включают:

- необходимость детальной оценки наличия признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний перед началом АГТ;
- максимально возможное использование немедикаментозных методов лечения (прежде всего ограничение потребления поваренной соли);
- приоритет фиксированных полнодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов;
- необходимость включения в используемые для лечения комбинации антигипертензивных препаратов ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина II), антагонистов кальция, тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

При АГ В/ОВР ингибиторы АПФ обладают способностью тормозить прогрессирование органов-мишеней и даже обуславливать регресс их отдельных признаков, например альбуминурии [11]. Среди ингибиторов АПФ, особенно широко применявшихся при различных вариантах АГ, отличающейся очень высоким риском осложнений, особого внимания заслуживает периндоприл (Престариум А, Сервье), в настоящее время доступный в виде соли периндоприла аргинина, применяемой в дозах 5–10 мг и отличающейся особой стабильностью (период хранения препарата, в течение которого его эффективность остается неизменной, увеличился до 3 лет) [12]. Очевидно, что периндоприла аргинина в обозримом будущем призван полностью заменить ранее применявшуюся лекарственную форму периндоприла, хотя она, подразумевавшая использование в дозовом диапазоне 4–8 мг/сут, также показала высокую эффективность с точки зрения как непосредственной способности снижать АД, так и положительного влияния на прогноз различных групп больных.

В целом периндоприл – ингибитор АПФ, в отношении которого накоплен особенно значительный опыт применения при различных вариантах АГ В/ОВР. Крупнейшее исследование ASCOT-BPLA [13] продемонстрировало считающееся сегодня неоспоримым преимущество комбинации ингибитора АПФ, в качестве которого был использован периндоприл, и длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция с точки зрения предупреждения осложнений у пациентов, страдающих АГ, которая может быть отнесена к категории В/ОВР. В этом исследовании комбинация периндоприла с амлодипином превосходила комбинацию атенолола с бедрофлуметазидом по способности уменьшать риск и частоту мозгового инсульта, смерти и большинства сердечно-сосудистых осложнений. Особенно важным результатом исследования ASCOT-BPLA можно считать четко установленное преимущество комбинации периндоприла с амлодипином с точки зрения способности снижать число новых случаев

СД 2 типа, возникновение которого, напротив, провоцировала комбинация атенолола с бедрофлуметазидом. Именно по результатам исследования ASCOT-BPLA комбинация ингибиторов АПФ с длительно действующим дигидропиридиновым антагонистом кальция приобрела приоритетный статус в лечении АГ В/ОВР.

В исследовании ADVANCE [14], включившем больных СД 2 типа, получавших антигипертензивные и сахароснижающие препараты, применение комбинации периндоприла с тиазидоподобным диуретиком индапамидом сопровождалось снижением систолического АД на 5,6 мм рт. ст., диастолического АД – на 2,2 мм рт. ст. Необходимо подчеркнуть, что число больных, которым потребовались дополнительные антигипертензивные препараты, в группе, получавшей периндоприл и индапамид, было меньшим, чем в группе, принимавшей плацебо (74 и 83 % соответственно).

Благодаря использованию периндоприла с индапамидом удалось добиться достоверного по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, уменьшения вероятности смерти на 14 % ($p = 0,025$), в т. ч. смерти от сердечно-сосудистых осложнений – на 18 % ($p = 0,027$). Кроме того, комбинация ингибитора АПФ с тиазидоподобным диуретиком приводила к снижению риска основных осложнений ишемической болезни сердца (на 14 %; $p = 0,020$ по сравнению с плацебо). Преимущество периндоприла с индапамидом перед другими схемами АГТ оказалось особенно демонстративным при оценке влияния этих препаратов на течение диабетического поражения почек. Риск всех вариантов поражения почек снизился на 21 % ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами контрольной группы; на ту же величину уменьшилась вероятность возникновения микроальбуминурии ($p < 0,0001$), что четко указывает на положительное влияние терапии, основанной на применении периндоприла (прежде всего его комбинации с индапамидом), на долгосрочный прогноз больных СД 2 типа, особенно с учетом того, что микроальбуминурия у них свидетельствует о высокой вероятности

такими, получавшими плацебо, уменьшения вероятности смерти на 14 % ($p = 0,025$), в т. ч. смерти от сердечно-сосудистых осложнений – на 18 % ($p = 0,027$). Кроме того, комбинация ингибитора АПФ с тиазидоподобным диуретиком приводила к снижению риска основных осложнений ишемической болезни сердца (на 14 %; $p = 0,020$ по сравнению с плацебо). Преимущество периндоприла с индапамидом перед другими схемами АГТ оказалось особенно демонстративным при оценке влияния этих препаратов на течение диабетического поражения почек. Риск всех вариантов поражения почек снизился на 21 % ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами контрольной группы; на ту же величину уменьшилась вероятность возникновения микроальбуминурии ($p < 0,0001$), что четко указывает на положительное влияние терапии, основанной на применении периндоприла (прежде всего его комбинации с индапамидом), на долгосрочный прогноз больных СД 2 типа, особенно с учетом того, что микроальбуминурия у них свидетельствует о высокой вероятности

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



на правах рекламы

ПРЕСТАРИУМ А – ГАРАНТИЯ ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



ности не только сердечно-сосудистых, но и почечных осложнений.

Периндоприла аргинин с успехом применяется при клинических вариантах АГ, которые могут быть отнесены к числу “трудных”. Проведенное в первичном амбулаторном звене здравоохранения (именно на этом этапе качество лечения АГ, как правило, оказывается наиболее далеким от идеального) исследование PREFER [15] было посвящено оценке эффективности и безопасности периндоприла аргинина в дозе 5–10 мг/сут у 824 пациентов (средний возраст – 60,3 ± 9,8 года), исходно не отвечавших на другие ингибиторы АПФ. В течение первых 3 месяцев эти больные получали периндоприла аргинин по 5 мг/сут, в течение последующего периода наблюдения дозу этого препарата удваивали. Других изменений в АГТ не допускали. Замена других ингибиторов АПФ периндоприла аргинином позволила достичь достоверного снижения систолического АД на 26,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$), диастолического АД – на 12,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Кроме того, было констатировано снижение пульсового АД в среднем на 13,6 мм рт. ст.; степень его снижения была максимальной среди категорий пациентов, которые максимально в этом нуждались (ИСАГ, возраст > 70 лет). Контроль АД был достигнут у 48,1 % больных, при этом эффективность периндоприла аргинина не зависела от исходной выраженности АГ и числа сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Результаты исследования PREFER свидетельствуют о

том, что периндоприла аргинин может быть применен как на старте АГТ, так и в ситуации, когда другие ингибиторы АПФ оказались малоэффективными.

С данными, полученными в исследовании PREFER, полностью соглашаются результаты исследования CONFIDENCE, опубликованные в 2011 г. [16]. В данном исследовании, включившем 8298 больных АГ, не получавших АГТ или неадекватно леченных (измеренное сидя АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или $\geq 130/80$ мм рт. ст. при наличии СД, поражения почек или протеинурии), не страдавших ишемической болезнью сердца. Всем больным периндоприл присоединяли к исходно применявшимся антагонистам кальция, диуретикам или β -адреноблокаторам; если пациент получал ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II, то их заменили периндоприлом, дозу которого увеличивали в течение 12 недель лечения до максимальной. В результате лечения АД достоверно снизилось на 18,5/9,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Достижение максимальной дозы периндоприла сопровождалось дополнительным снижением АД на 10,1/5,3 мм рт. ст. Было также установлено, что максимальная степень снижения АД (на 15,1/5,7 мм рт. ст.) отмечена у больных с максимально выраженной АГ (системическое АД > 170 мм рт. ст. или диастолическое АД > 109 мм рт. ст.).

Периндоприла аргинин в дозе 10 мг/сут применяли в комбинации с индапамидом в исследовании FALCO FORTE [17], включившем 2327 больных АГ, у 69 % из которых предшествовавшая

АГТ была неэффективной, 4,6 % ее плохо переносили, а у 26,8 % АГ была диагностирована впервые. Более половины пациентов, включенных в исследование FALCO FORTE, относились к категории высокого риска осложнений. Целевого АД удалось достичь 87,1 % больных. Степень снижения АД была максимальной у тех пациентов, у которых была достигнута наиболее высокая доза антигипертензивных препаратов. Данная комбинация была эффективной в т. ч. в группах пациентов с СД, МС и гипертрофией левого желудочка. Периндоприла аргинин в дозе 10 мг/сут, таким образом, может быть применен в виде монотерапии или в комбинации при АГ В/ОВР, и именно эта доза данного ингибитора АПФ может претендовать на роль универсальной.

АГ В/ОВР имеет место, очевидно, у подавляющего большинства пациентов, которым начинают АГТ. Поэтому им следует назначать только комбинированную АГТ, причем эти комбинации должны обязательно включать ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II. Среди ингибиторов АПФ, используемых при АГ В/ОВР, на статус приоритетного может претендовать периндоприл, убедительно показавший способность не только снижать АД, но и улучшать долгосрочный прогноз этой категории больных. Его назначение, в т. ч. замена им других блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, может рассматриваться как один из наиболее эффективных подходов к ведению больных АГ В/ОВР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ/ВНОК // Системные гипертензии 2010. № 3. С. 5–26.
2. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164:1457–63.
3. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Основные принципы лечения метаболического синдрома. М., 2009.
4. Daly CA, Hildebrandt P, Bertrand M, et al.; EUROPA investigators. Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established coronary artery disease: data from the EUROPA trial. *Heart* 2007;93(11):1406–11.
5. Belletti DA, Zacker C, Wogen J. Effect of cardiometabolic risk factors on hypertension management: a cross-sectional study among 28 physician practices in the United States. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:7.
6. Qureshi AI, Suri MF, Mohammad Y, et al. Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the national health and nutrition survey. *Stroke* 2002;33:2781–88.
7. Pini R, Cavallini MC, Bencini F, et al. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1283–89.
8. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2000;160:3301–306.
9. Cicconetti P, Morelli S, Ottaviani L, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and left ventricular

- mass in elderly individuals with recently diagnosed isolated systolic hypertension.* Am J Hypertens 2003;16:900–05.
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010;375(9718):895–905.
11. Powers BJ, Coeytaux RR, Dolor RJ, et al. Updated report on comparative effectiveness of ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors for patients with essential hypertension: much more data, little new information. J Gen Intern Med 2011 Dec 7. [Epub ahead of print].
12. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. Curr Med Res Opin 2007;23(5):953–60.
13. Dahlöf B, Sever P, Poulter NR, et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
14. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007;370:829–40.
15. Ionescu DD, PREFER Investigators.
- Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. Clin Drug Invest 2009;29(12):767–76.
16. Tsoukas G, Anand S, Yang K; CONFIDENCE Investigators. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. Am J Cardiovasc Drugs 2011; 11(1):45–55.
17. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme. High Blood Press Cardiovasc Prev 2011;18(3): 107–113.

Информация об авторе:

Фомин Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета довузовского образования, профессор кафедры терапии и профболезней ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.
E-mail: fomin_vic@mail.ru