

Новое в терапевтических стратегиях

Ю.В. Котовская, О.А. Кравцова, Е.А. Павлова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (РУДН); Кравцова О.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Павлова Е.А. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

В статье обсуждаются основные принципиальные изменения терапевтических стратегий в рекомендациях европейских обществ по артериальной гипертензии 2013 года, рассматриваются особенности подхода к терапии отдельных категорий больных — пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и хронической болезнью почек, лиц пожилого возраста; обсуждаются преимущества более консервативной тактики лечения.

Ключевые слова: особые группы больных, монотерапия, комбинированная терапия, высокий сердечно-сосудистый риск, рекомендации.

Novel therapeutic strategies

Y.V. Kotovskaya, O.V. Kravtsova, E.A. Pavlova

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Julia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

The article reviews the main changes in therapeutic approaches for hypertension management according to the European guidelines 2013, in particular, special conditions are discussed, including patients with cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic kidney disease, elderly population; the advantages of less aggressive approach are discussed.

Key words: special conditions, monotherapy, combined therapy, high cardiovascular risk, guidelines.

Статья поступила в редакцию: 02.12.13. и принята к печати: 22.12.13.

Введение

Главными стратегическими вопросами рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией (АГ) являются следующие:

- Когда начинать медикаментозное лечение АГ?
- Как начинать и изменять антигипертензивную терапию?
- Целевое артериальное давление (АД)?
- Какие еще параметры, кроме АД, следует оценивать для оценки эффективности антигипертензивной терапии?

В новой версии Европейских рекомендаций по АГ 2013 года изменения коснулись практически каждой стратегической позиции.

Когда начинать медикаментозное лечение АГ?

Изменения, которые коснулись положений о начале антигипертензивной терапии, в целом можно охарактеризовать как существенный поворот в сторону большего консерватизма.

В рекомендациях 2007 года подход к применению антигипертензивных препаратов был очень

активным: медикаментозная антигипертензивная терапия была рекомендована пациентам с высоким и очень высоким риском, включая пожилых, независимо от уровня АД. Более того, пациентам с сахарным диабетом, установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями почек начало медикаментозной терапии было показано уже при высоком нормальном АД [1].

В новом документе 2013 года сохранен подход к определению необходимости начала медикаментозной терапии с учетом общего риска и эффективности немедикаментозных мер различной продолжительности [2]. Отличительной чертой по сравнению с предыдущим документом стало повышение внимания к уровню АД при решении вопроса о начале антигипертензивной терапии. Впервые в рекомендациях появляются позиции, касающиеся возможного учета уровня амбулаторного АД при АГ 1-й степени и низком/среднем риске, и возраст-специфичные критерии АД для начала лечения.

Полезность снижения явно повышенного АД для улучшения исходов у больных АГ не оспаривается. Принципиально новой позицией рекомендаций 2013 года является отказ от назначения антигипертензивной терапии при высоком нормальном АД (IIA), включая пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Обоснованием изменений этой позиции стал тщательный анализ данных ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ). В частности, отмечается, что в ряде исследований определение «нормального» АД (< 160 мм рт. ст.) существенно отличалось от принятой в настоящее время классификации [3], и как результат — крайне малая пропорция пациентов без АГ по современным общепринятым критериям в исследованиях по вторичной профилактике цереброваскулярной болезни и ишемической болезни сердца [4, 5]. Причиной переоценки эффективности назначения антигипертензивных препаратов при высоком нормальном АД у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца может быть дизайн исследований, в которых те или иные препараты назначались дополнительно к уже принимаемым [6]. По-прежнему остается неясным вопрос об эффективности медикаментозной профилактики АГ у лиц с регипертозией [7, 8].

Отсутствие улучшения исходов при назначении антигипертензивной терапии при высоком нормальном АД в исследованиях DREAM [9] и NAVIGATOR [10] послужило обоснованием отказа от назначения антигипертензивных препаратов лицам с предиабетом и метаболическим синдромом.

Таким образом, новые рекомендации по началу антигипертензивной терапии класса I выглядят следующим образом:

- Незамедлительное начало при АГ 2–3-й степени независимо от уровня сердечно-сосудистого риска несколько недель спустя или одновременно с изменениями образа жизни (IA);
- Назначение антигипертензивной терапии при АГ 1-й степени и высоком риске вследствие поражения органов-мишеней, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний или хронической болезни почек (IB).

Преобладают данные о пользе назначения медикаментозной антигипертензивной терапии при АГ 1-й степени и низком/умеренном риске, если такой уровень АД отмечен на повторных визитах или повышенном амбулаторном АД, и при сохранении повышения АД, несмотря на меры по изменению образа жизни разумной продолжительности (IIa). Аргументами в пользу начала медикаментозной антигипертензивной терапии у этой категории больных являются: 1) неблагоприятные последствия промедления, поскольку отдаление лечения повышает общий риск и уменьшает шанс максимально возможного снижения риска при назначении терапии впоследствии, 2) широкий выбор, безопасность и хорошая эффективность терапии современных антигипертензивных препаратов, позволяющих персонализировать лечение для обеспечения высокой эффективности и хорошей переносимости, и, наконец, 3) наличие генерических препаратов делает лечение доступным и привлекательным с точки зрения отношения «цена/польза».

Впервые в Европейских рекомендациях нашли отражение возрастные аспекты лечения. Не вызывает сомнений убедительность доказательств по пользе снижения систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст. у пожилых больных (IA). Менее убедительными признаны данные о целесообразности назначения антигипертензивной терапии пожилым больным при более низком уровне САД (140–159 мм рт. ст.) (IIbC). Признано, что на сегодняшний день недостаточно данных РКИ о пользе назначения антигипертензивной терапии молодым людям при изолированном повышении САД в плечевой артерии, но следует тщательно оценить эффективность немедикаментозных мер (IIIc). Последняя группа считается популяцией, в которой целесообразно оценивать уровень центрального АД, но при этом отсутствуют данные, какой его уровень может служить основанием для принятия решения о назначении лечения.

Можно ожидать, что отказ от назначения антигипертензивной терапии при высоком нормальном АД и очень высоком риске, повышение порога для обязательного назначения антигипертензивной терапии у пожилых приведут к менее агрессивному лечению больных сахарным диабетом, хронической болезнью почек, пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и пожилых лиц с неосложненной АГ.

Как начинать и изменять антигипертензивную терапию?

Какую стратегию следует использовать в качестве стартовой — монотерапию или комбинированную терапию? Начало с монотерапии по-прежнему рекомендуется при незначительном повышении АД и низком/умеренном риске. В новой версии рекомендаций сохранен отказ от концепции «препаратов первого выбора». Для начала и продолжения антигипертензивной терапии может использоваться любой из 5 основных классов антигипертензивных препаратов в монотерапии и в некоторых комбинациях: диуретики (тиазиды, хлорталидон или индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (IA).

Не ставится под сомнение польза комбинированной терапии, но обсуждаются вопросы, всегда ли ей должна предшествовать монотерапия и может ли быть комбинированная терапия начальной

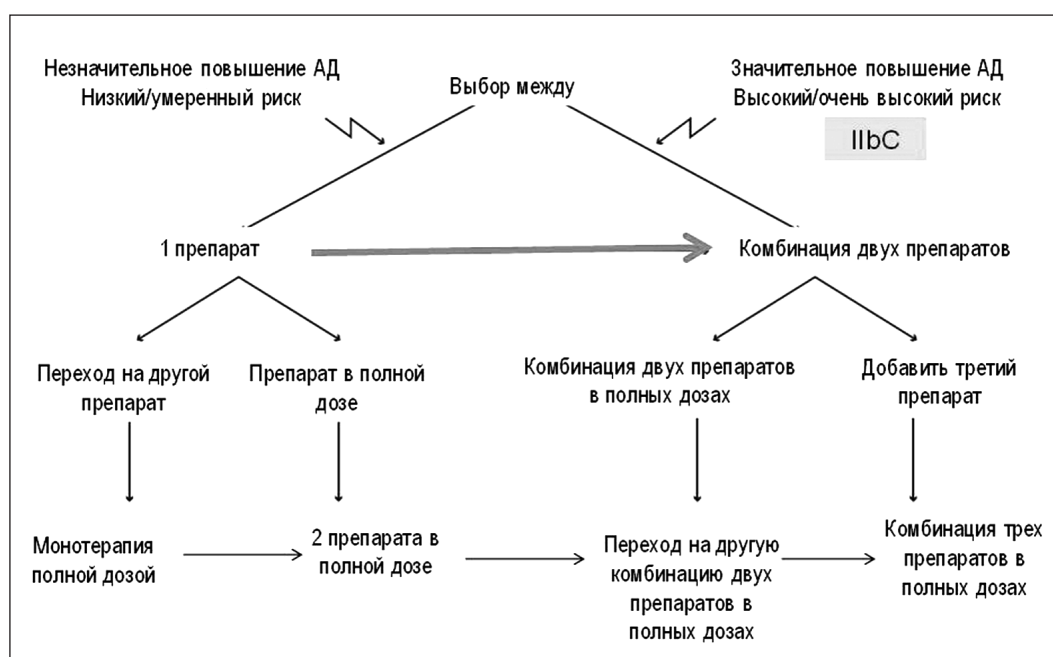
стратегией лечения пациента. Недостатком использования этой стратегии является вероятность использования неэффективного или ненужного препарата. Как и в предыдущей версии рекомендаций, начало терапии с комбинации двух препаратов возможно при значительно повышенном АД или высоком сердечно-сосудистом риске, но обращает на себя внимание низкий класс и уровни доказанности (IIbC).

Если в отношении выбора стратегии стартовой терапии — монотерапия или комбинированная — создается впечатление сохранения прежней позиции, то в отношении дальнейшего изменения антигипертензивной терапии можно констатировать усиление позиций комбинированной терапии: в отличие от предыдущей версии рекомендаций возможен прямой переход от монотерапии к комбинированной без повышения дозы первого препарата до полной (рис.).

Целевой уровень АД

В отношении целевого уровня АД, как и в отношении уровня АД для начала медикаментозной терапии, можно констатировать поворот в сторону «разумного консерватизма»: отказ от концепции «чем ниже, тем лучше» при высоком риске и переход от «гибких» целевых уровней, определенных на основании сердечно-сосудистого риска, к единым. Основанием для такого пересмотра стали данные тщательного анализа РКИ, которые показали несомненную пользу снижения АД < 150/90 мм рт.

Рисунок. Стратегии стартовой антигипертензивной терапии в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии 2013 года



Примечание: АД — артериальное давление.

Таблица 1

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Категория больных	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Целевой уровень САД < 140 мм рт. ст.		
– низкий/средний СС риск	I	B
– сахарный диабет	I	A
– анамнез инсульта или ТИА	IIa	B
– ИБС	IIa	B
– диабетическая или недиабетическая ХБП	IIa	B
Целевой уровень ДАД < 90 мм рт. ст. — у всех больных ДАД < 85 мм рт. ст. при СД Уровни ДАД между 80 и 85 мм рт. ст. хорошо переносятся и безопасны	I	A

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; СС риск — сердечно-сосудистый риск; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХБП — хроническая болезнь почек; ДАД — диастолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет.

Таблица 2

БЕССИМПТОМНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ: ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИЗМЕНЕНИЯМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ, ВРЕМЯ ИЗМЕНЕНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Маркер ПОМ	Чувствительность к изменениям	Время изменения	Прогностическое значение изменений
ГЛЖ/ЭКГ	Низкая	Среднее (> 6 месяцев)	Да
ГЛЖ/ЭХО	Средняя	Среднее (> 6 месяцев)	Да
ГЛЖ/МРТ	Высокая	Среднее (> 6 месяцев)	Нет данных
СКФ	Средняя	Очень медленно (годы)	Нет данных
Протеинурия	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Среднее
Толщина интима-медиа сонной артерии	Очень низкая	Медленно (> 12 месяцев)	Нет
СРПВ	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Ограниченные данные
Лодыжечно-плечевой индекс	Низкая	Нет данных	Нет данных

Примечание: ПОМ — поражение органов-мишеней; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЭКГ — электрокардиограмма; ЭХО — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

ст., достаточную обоснованность рекомендаций по достижению целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. и весьма ограниченные данные в пользу достижения целевого уровня АД < 130/80 мм рт. ст. в различных группах больных, включая лиц с сахарным диабетом.

В рекомендациях 2013 года для абсолютного большинства пациентов целевой уровень САД определен как < 140 мм рт. ст. (табл. 1), однако классы и уровни доказанности различаются для разных категорий пациентов: для пациентов с сахарным диабетом (IA) [11], для пациентов с низким и средним сердечно-сосудистым риском (IB), для пациентов с ишемической болезнью сердца, диабетической или недиабетической хронической болезнью почек и инсультом или транзиторной ишемической атакой в

анамнезе (IIaB). У пожилых больных младше 80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. убедительно доказана польза достижения САД между 150 и 140 мм рт. ст. (IA). У сохранных пожилых больных младше 80 лет может быть рассмотрено достижение САД < 140 мм рт. ст., в то время как у менее сохранных целевые уровни САД следует адаптировать в зависимости от индивидуальной переносимости (IIbC). У пожилых больных старше 80 лет с сохранным физическим и ментальным статусом и исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется достижение целевого САД между 150 и 140 мм рт. ст. (IB).

Целевое диастолическое АД менее 90 мм рт. ст. рекомендовано для всех пациентов (IA), за исключением пациентов с сахарным диабетом, у которых оно составляет < 85 мм рт. ст. (IA) [51, 52].

Наиболее вероятно, что перечисленные изменения целевого уровня АД при сахарном диабете, хронической болезни почек, у пожилых пациентов улучшат статистические показатели контролируемой АГ как в этих подгруппах, так и в общей популяции больных АГ.

Что еще следует оценивать на фоне лечения?

В предыдущей версии рекомендаций впервые регресс поражения органов-мишеней рассматривался как элемент оценки эффективности лечения помимо достижения целевого АД, рекомендовалось оценивать динамику гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии через определенные интервалы времени (1 год и 3 месяца лечения соответственно) [1]. В новом документе эта позиция получила дальнейшее развитие.

Терапевтический регресс органических поражений отражает потенциал снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности и позволяет мониторировать эффективность используемых режимов лечения. Наиболее убедительно доказана ценность регресса гипертрофии левого желудочка и протеинурии. Однако в последние годы получены дискордантные данные о связи микроальбуминурии с сердечно-сосудистой заболеваемостью и летальностью [11-13], повторно не подтверждена прогностическая ценность регресса изменений в сонной артерии [14, 15]. Ограничены или отсутствуют данные о прогностической ценности изменений скорости клубочковой фильтрации, скорости распределения пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса на фоне проводимого лечения. Практически важная информация о чувствительности к изменениям на фоне терапии, необходимом временном промежутке и прогностическом значении этих изменений представлена в таблице 2. По-прежнему сохраняются вопросы об экономической целесообразности мониторингирования состояния органов-мишеней на фоне лечения.

Заключение

Суммируя принципиальные изменения терапевтических стратегий в рекомендациях европейских обществ по АГ 2013 года, можно констатировать менее агрессивный/более консервативный подход к лечению пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и хронической болезнью почек, а также лиц пожилого возраста с отказом от назначения антигипертензивной терапии при высоком нормальном АД и более низкими целевыми уровнями АД с высоким/очень высоким риском. Для большинства пациентов предлагается единый целевой уровень САД < 140 мм рт.

ст. Произошло усиление позиций комбинированной терапии, но не как стратегии для начала лечения, а как второго шага при неэффективности стартовых доз монотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1105–1187.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R., Redon J., Zanchetti A., Bohm M et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.
3. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, № 3. — P. 1086–1097.
4. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 1995. — Vol. 108, № 9. — P. 710–717.
5. Arima H., Chalmers J., Woodward M., Anderson C., Rodgers A., Davis S. et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 6. — P. 1201–1208.
6. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 5. — P. 923–934.
7. Sipahi I., Swaminathan A., Natesan V., Debanne S.M., Simon D.I., Fang J.C. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43, № 2. — P. 432–440.
8. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M., Weber M.A., Michelson E.L., Karioti N. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker // *N. Engl. J. Med.* 2006. — Vol. 354, № 16. — P. 1685–1697.
9. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31, № 8. — P. 1007–1014.
10. The NAVIGATOR study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362, № 16. — P. 1477–1490.
11. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Januszewicz A., Katayama S., Menne J. et al., ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, № 10. — P. 907–917.
12. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M., Dyal L., Schumacher H., Pogue J. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372, № 9638. — P. 547–553.

13. Bakris G.L., Serrafidis P.A., Weir M.R., Dalhof B., Pitt B., Jamerson K. et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9721. — P. 1173–1181.

14. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Vassallo E., Paolillo S., Cesarano P., Brevetti G., Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. — Vol. 56, № 24. — P. 2006–2020.

15. Goldberger Z.D., Valle J.A., Dandekar V.K., Chan P.S., Ko D.T., Nallamothu B.K. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis // *Am. Heart. J.* — 2010. — Vol. 160, № 4. — P. 701–714.