

# Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск в практической деятельности врача

22–23 марта 2013 г. в Киеве проходил «Практический интенсивный курс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску», организованный Европейским обществом по артериальной гипертензии совместно с Ассоциацией кардиологов Украины при поддержке фармацевтической компании «Рихтер Геден». Участники форума получили уникальную возможность ознакомиться с докладами ведущих европейских и отечественных специалистов в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также обсудить интересные вопросы.



Открывая форум, профессор **Владимир Коваленко**, академик НАМН Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины, директор ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика

Н.Д. Стражеско НАМН Украины», подчеркнул высокую важность контроля артериальной гипертензии (АГ), которая в настоящее время остается самым распространенным заболеванием в Украине. По данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины, в 2010 г. количество больных АГ в стране составило 12,1 млн. В 2012 г. заболевания сердечно-сосудистой системы обусловили 65,8% смертей среди жителей Украины. Все это обуславливает необходимость имплементации в практическую деятельность врача современных методов фармакотерапии, основанных на принципах доказательной медицины.

Профессор **Евгения Свищенко**, заведующая отделом гипертонической болезни ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», констатировала, что Украина входит



в число стран с максимальной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в мире. В своем докладе она представила отечественные инициативы по улучшению контроля артериального давления (АД) и сердечно-сосудистого риска.

Высокие показатели сердечно-сосудистой смертности выглядят вполне объяснимыми, учитывая качество лечения АГ в нашей стране. Согласно приведенным докладчиком данным, стандартизованный по возрасту и полу показатель эффективности лечения АГ в городской популяции

составляет 14%, а среди сельских жителей — лишь 8%. Информированность городского населения о заболевании составляет 63%, охват медикаментозным лечением — 38%. В то же время за последние 10 лет в странах Европы отмечен значительный успех в лечении у пациентов с АГ. Так, по данным исследования EURICA, в Германии целевого уровня АД удалось достичь у 36,3%, в Испании — 41,0%, Великобритании — 42,8%, Франции — 45,5% пациентов (Vague J.R. et al., 2011).

Эффективный контроль АД позитивно отражается на риске сердечно-сосудистых событий и смерти. Так, метаанализ 61 проспективного исследования с участием около 1 млн пациентов показал, что снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. ассоциировано со снижением смертности от инсульта и ишемической болезни сердца на 40 и 30% соответственно (Lewington S. et al., 2002). По данным другого метаанализа, снижение систолического АД не менее чем на 10, а диастолического — 5 мм рт. ст. у пациентов в возрасте 60–69 лет уже через 1 год приводило к снижению риска ишемической болезни сердца и инсульта на 20 и 32%, а через 5 лет после начала лечения — на 22 и 41% соответственно (Law M.R. et al., 2009).



Один из ведущих европейских специалистов в области терапии АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний **Джузеппе Манчиа** (Giuseppe Mancia), профессор Медицинской клиники больницы Сан Херардо, Центра физиологии и клиники артериальной гипертензии, Милан (Италия), представил обзор эволюции европейских подходов к диагностике и лечению АГ, а также проанонсировал новые рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension — ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC), публикация которых в журнале «Hypertension» запланирована в июле 2013 г. Новые рекомендации

подтверждают предыдущие версии, что, по мнению Дж. Манчиа, не менее важно, чем принятие изменений, поскольку означает, что доказательства выдержали испытание временем.

ESH/ESC рекомендуют для начала лечения АГ рассматривать 5 классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, диуретики, блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (Mancia G. et al., 2007). Это позволяет индивидуально подобрать схему фармакотерапии с учетом клинических особенностей пациента.



Профессор **Татьяна Талаева**, заведующая отделом патофизиологии и ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», в своем докладе обобщила суще-

ствующие научные данные об организации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), отметив, что современные представления о механизмах кардио- и ангиопротекции ингибиторов РААС существенно отличаются от классических.

Гипотетически применение иАПФ должно снижать образование ангиотензина II, а БРА — устранять все патологические эффекты ангиотензина II. Однако спустя ≈2 мес их использования у некоторых пациентов происходит восстановление концентрации ангиотензина II и эффектов, обусловленных повышением АД, ремоделированием миокарда и сосудистой стенки, поражением почек.

По мнению Т. Талаевой, это связано, прежде всего, с активацией альтернативных путей образования ангиотензина II, в основном за счет фермента химазы тучных клеток и катепсинов, экспрессирующихся нейтрофилами. Учитывая, что эти клетки относятся к воспалительным, альтернативные пути образования ангиотензина II активируются при повышении активности системного воспаления, что особенно характерно для метаболического

синдрома, сахарного диабета 2-го типа и системных ревматических заболеваний.

Докладчик отметила, что высокая эффективность блокаторов РААС наблюдается не только при высокой, но и при нормальной и низкой ее активности, то есть даже при низкой концентрации ренина и ангиотензина II в крови. Это во многом связано с существованием, наряду с системной эндокринной (циркулирующей) РААС, локальных (тканевых) РААС, которые в настоящее время выявлены в миокарде, центральной нервной системе, почках, жировой ткани, сосудах. За активацию центральной и локальных систем отвечают различные механизмы, поэтому они не активируются одновременно. Например, при избыточном потреблении натрия отмечается снижение активности циркулирующей РААС, тогда как активность тканевых может резко возрастать. Вот почему повышение АД, поражение почек, remodelирование сердца и сосудистой стенки могут возникать при активации локальных РААС даже на фоне низкой активности центральной системы. Этим объясняется защитное действие ингибиторов РААС даже на фоне сниженного содержания ренина и ангиотензина II в циркулирующей крови.

Кроме того, по словам Т. Талаевой, в последнее время стало известно о существовании альтернативной РААС, ключевым звеном которой является АПФ 2-го типа. Действие этого фермента приводит, с одной стороны, к резкому снижению концентрации ангиотензина I, а с другой — к преобразованию ангиотензина II в ангиотензин-(1-7), эффекты которого (расслабление сосудистой стенки, снижение уровня АД и др.) реализуются через ангиотензиновые рецепторы II типа. Ангиотензин-(1-7) обладает антимитогенным и противовоспалительным действием, предупреждает поражение почек, remodelирование сосудистой стенки и миокарда.

В исследованиях последних лет установлено, что защитное действие иАПФ и БРА I типа в значительной мере реализуется благодаря их способности активировать альтернативную РААС и посредством этого ослаблять повреждающее действие классической РААС, резюмировала Т. Талаева.



Профессор **Чаба Фаршанг** (Csaba Farsang), заведующий Кардиометаболическим центром клинической больницы им. Санкт Имре, Будапешт (Венгрия), отметил, что монотерапия

не во всех случаях позволяет достичь целевого уровня АД. По данным Т.О. Morga и соавторов (2001), снижение систолического АД отмечено у 17–27% пациентов с изолированной систолической АГ, получавших монотерапию, в зависимости от применяемого препарата.

Результаты исследования ONTARGET (n=14 494) показали, что наиболее важным фактором, затрудняющим контроль АД, является сахарный диабет (Mancia G. et al.,

2011). У пациентов пожилого возраста также существенно усложнен контроль АД.

Комбинированная терапия открывает значительно больше возможностей для контроля АД. Ее назначение следует проводить с учетом ответов на три главных вопроса:

1. *Необходимо ли назначать комбинированную терапию с 1-го для лечения?*

Рекомендации ESH/ESH (2007) предлагают назначать комбинированную антигипертензивную терапию с 1-го дня лечения при значительном повышении АД или умеренном повышении АД в сочетании с высоким сердечно-сосудистым риском. Такие пациенты нуждаются в максимально быстром достижении контроля АД и тратить время на подбор эффективной монотерапии недопустимо. Действительно, в исследовании VALUE показано, что риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда, инсульта, смерти от всех причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности выше у пациентов, которым понадобилось >1 мес для достижения контроля АД (Weber M.A. et al., 2004).

Кроме того, у пациентов, получающих комбинированную терапию с 1-го дня лечения, более высокий комплаенс. По данным F. Nicotra и соавторов (2009), через 9 мес лечения частота прекращения терапии в этой группе составила 18,2%, в то время как у стартовавших с монотерапии — 25,6%.

G. Soga и соавторы (2011) представили новые данные в пользу раннего начала комбинированной терапии, показав, что сердечно-сосудистый, коронарный и цереброваскулярный риск ниже у получавших комбинированную терапию с первых дней по сравнению с пациентами, начавшими лечение с монотерапии.

2. *Какие комбинации лучше применять?*

Рекомендации ESH (2009) предлагают 6 основных комбинаций антигипертензивных препаратов, эффективность которых подтверждена результатами исследований (Mancia G. et al., 2009):

- иАПФ и диуретик;
- иАПФ и антагонист кальция;
- антагонист кальция и диуретик;
- БРА и диуретик;
- БРА и антагонист кальция;
- антагонист кальция и блокатор β-адренорецепторов.

Как видно, в состав большинства рекомендуемых комбинаций входят антагонисты кальция и препараты, влияющие на РААС (иАПФ, БРА).

3. *Что лучше назначать: несколько антигипертензивных препаратов или их комбинацию в одной таблетке?*

Показано, что при применении фиксированной комбинации двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке приверженность пациентов лечению выше, чем при раздельном приеме их компонентов (Dezii C.M., 2000).

По данным метаанализа S. Bangalore и соавторов (2007), применение комбинации препаратов в одной таблетке на 24% улучшает приверженность пациентов лечению. В то же время повышение частоты приема препарата в сутки связано с достоверным ухудшением комплаенса (Claxton A.J. et al., 2001).

**Таким образом, применение комбинированных препаратов с режимом приема 1 раз в сутки<sup>1</sup> позволяет эффективнее контролировать АД и улучшить приверженность пациентов лечению.**



Подтверждением этого стал информативный доклад **Анны Радченко**, доктора медицинских наук, сотрудника отдела симптоматических гипертоний ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины». Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном влиянии приверженности пациентов терапии на качество проводимого лечения.

Наилучший контроль АД отмечен у лиц с высокой приверженностью лечению. Так, в исследовании T.J. Bramley и соавторов (2006) целевого уровня АД удалось достичь у 43; 34 и 33% пациентов при уровне приверженности лечению 80–100; 50–79 и <50% соответственно.

В исследовании CHARM, охватившем 7599 пациентов с сердечной недостаточностью, выявлена связь между приверженностью пациентов терапии и частотой развития кардиоваскулярных осложнений, причем хорошая приверженность ассоциировалась со снижением риска смерти независимо от применяемой терапии (Granger B.V. et al., 2005).

Почему же пациенты прекращают лечение? В исследовании, посвященном этому вопросу, 53,3% респондентов в качестве причины назвали побочные эффекты препарата, 34,1% — ощущение отсутствия эффективности от лечения (Ambrosioni E. et al., 2000). Приведенные данные позволяют сделать вывод, что приверженность пациента лечению тесно связана с его удовлетворенностью терапией.

Масштабное исследование T.A. Burke и соавторов (2006) показало, что спустя 4 года 60% пациентов прекращают прием препаратов, а наибольшая вероятность отказа наблюдается в течение 1-го года терапии. Частота визитов к врачу также влияет на приверженность лечению. В ретроспективном исследовании в возрастной группе 65–99 лет показано, что чем чаще пациент посещает врача, тем выше комплаенс (Mopane M. et al., 1997). Поэтому в рекомендациях по лечению АГ, в том числе отечественных, указано, что при подборе антигипертензивной терапии пациент должен посещать лечащего врача каждые 2 нед, после чего регулярно наблюдаться как минимум в течение 1-го года.

Интересные результаты получены в исследовании J. Seral и соавторов (2011), в котором определяли содержание в крови у пациентов трех принимаемых ими различных антигипертензивных препаратов: все три

<sup>1</sup>Например, фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла (препарат Экватор компании «Рихтер Гедеон», Венгрия) — Прим. ред.



лекарственных средства выявлены в крови 34,5%, хотя бы одно — у 31,0% и ни одного — у 34,5% респондентов. То есть, назначая три препарата, следует помнить о том, что 1/3 пациентов не будут их принимать вовсе и еще 1/3 — будут принимать их неправильно.

Врачебные вмешательства, направленные на улучшение приверженности лечению, должны базироваться на определенных принципах: быть ранними и частыми, врач должен знать своего пациента, обучать его и объяснять цели терапии, режим приема препаратов должен быть удобным.

**Наиболее удобно применение фиксированных комбинаций препаратов с длительным периодом действия, позволяющим применять их 1 раз в сутки. Улучшение приверженности лечению фиксированными комбинациями происходит благодаря быстрому достижению целевого уровня АД у большего количества пациентов, простоте приема, меньшей частоте побочных эффектов и, как правило, более низкой стоимости по сравнению с таковой отдельных компонентов комбинации.**

**Таким образом, приверженность лечению является важной составляющей контроля АД у пациентов с АГ. Большинство пациентов с АГ характеризуются низкой приверженностью лечению, которая может ухудшаться со временем. Поэтому телефонные напоминания и повторные вызовы пациента на прием к врачу, особенно в течение 1-го года терапии, и более широкое применение фиксированных комбинаций позволяют значительно улучшить приверженность лечению и, соответственно, эффективность антигипертензивной терапии.**

### Список использованной литературы

Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A.C. et al. (2000) Patterns of hypertension management

in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J. Hypertens.*, 18(11): 1691–1699.

Banegas J.R., López-García E., Dallongeville J. et al. (2011) Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur. Heart J.*, 32(17): 2143–2152.

Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. (2007) Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.*, 120(8): 713–719.

Bramley T.J., Gerbino P.P., Nightingale B.S., Frech-Tamas F. (2006) Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J. Manag. Care Pharm.*, 12(3): 239–245.

Burke T.A., Sturkenboom M.C., Lu S.E. et al. (2006) Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J. Hypertens.*, 24(6): 1193–1200.

Ceral J., Habrdova V., Vorisek V. et al. (2011) Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens. Res.*, 34(1): 87–90.

Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.*, 23(8): 1296–1310.

Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. (2011) Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*, 58(4): 566–572.

Dezii C.M. (2000) A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag. Care*, 9(9 Suppl.): 2–6.

Granger B.B., Swedberg K., Ekman I. et al.; CHARM investigators (2005) Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*, 366(9502): 2005–2011.

Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from

prospective epidemiological studies. *BMJ*, 338: b1665.

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349): 1903–1913.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (2007) 2007 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.*, 28(12): 1462–1536.

Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.; European Society of Hypertension (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 27(11): 2121–2158.

Mancia G., Schumacher H., Redon J. et al. (2011) Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*, 124(16): 1727–1736.

Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H. et al. (1997) The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am. J. Hypertens.*, 10(7 Pt. 1): 697–704.

Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. (2001) ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 14(3): 241–247.

Nicotra F., Wettermark B., Sturkenboom M.C. et al. (2009) Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J. Hypertens.*, 27(9): 1917–1922.

Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. (2004) Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 363(9426): 2049–2051.

Дмитрий Поспелов,  
фото автора

## Реферативна інформація

### Некоторые типы вируса папилломы человека могут предотвращать рак шейки матки

Согласно результатам исследования специалистов Манчестерского университета (The University of Manchester), Великобритания, определенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) предотвращают развитие рака шейки матки.

Британскими исследователями рассмотрены различные типы ВПЧ, выявленные в материале цервикальных мазков в норме и при инвазивном цервикальном раке у 224 (113 ВПЧ-положительных и 111 ВПЧ-негативных) жительниц Кении преимущественно репродуктивного возраста (18–50 лет). Отмечено большое количество специфического типа ВПЧ (тип 53) в нормальных цервикальных мазках у ВПЧ-положительных женщин, что являлось редкостью среди ВПЧ-негативных участниц. Как отметил руководитель исследования доктор Ян Хэмпсон (Ian Hampson), ведущий специалист по вирусной онкологии Манчестерского университета, ВИЧ-инфекция увеличивает число разных типов ВПЧ у пациентов, что подтверждает способность ВИЧ открывать входные ворота для инфицирования множественными типами ВПЧ. В случае присутствия высокорисковых типов вируса ускоряется развитие рака шейки матки, тогда как наличие других типов вируса (например

типа 53) может создавать конкуренцию с высокорисковыми типами, тормозя развитие онкологического процесса.

По утверждению Я. Хэмпсона, полученные результаты являются единственно возможным объяснением того факта, что, несмотря на резкое возрастание инфицированности ВПЧ у ВИЧ-положительных женщин, не происходит соответствующего роста случаев заболевания раком шейки матки.

Ученые планируют расширить масштаб исследований в этой области. Доказанная способность ВПЧ типа 53 ингибировать канцерогенные свойства высокорисковых типов вируса послужит основой для создания концепции биологической превентивной терапии этого заболевания в будущем. Это может быть в высшей степени эффективным в странах с ограниченными ресурсами, которые не могут позволить себе достаточно затратную вакцинопрофилактику ВПЧ.

**Manchester University** (2013) Some types of papilloma virus might prevent cervical cancer. *ScienceDaily*, April 11 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/04/130410082417.htm>).

**Maranga I.O., Hampson L., Oliver A.W. et al.** (2013) HIV Infection Alters the Spectrum of HPV Subtypes Found in Cervical Smears and Carcinomas from Kenyan Women. *Open Virol. J.*, 7: 19–27.

Ольга Федорова