

# Стандарти лікування артеріальної гіпертензії на основі досягнень «доказової медицини»: узгоджені та суперечливі позиції

В.О. Бобров, О.Й. Жарінов

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Істотне зменшення смертності від серцево-судинних захворювань, якого досягли розвинені країни світу протягом останніх двох-трьох десятиліть, значною мірою завдячує більш адекватному виявленню і лікуванню артеріальної гіпертензії (АГ) – найпоширенішого хронічного неінфекційного захворювання людства. Визначальним фактором швидкої еволюції ведення хворих з АГ у другій половині ХХ століття стало домінування принципів доказової медицини [1, 3, 7]. Обґрунтуванням для впровадження нових діагностичних та лікувальних підходів стали результати обстежень та контрольованої оцінки результатів лікування у тисяч, десятків тисяч пацієнтів. Спочатку в популяційних обстеженнях з'ясували негативні наслідки стійкої АГ: ураження органів-мішеней, незворотні ускладнення та погіршення прогнозу виживання. Згодом були розроблені досконалі діагностичні методи, які поліпшили практику вимірювання та оцінки добових коливань артеріального тиску (АТ), дали змогу встановити клініко-інструментальні та лабораторні маркери тяжкості АГ. Водночас у рандомізованих клінічних дослідженнях довели позитивний вплив зниження та нормалізації рівня АТ для більш сприятливого перебігу захворювання та виживання хворих. Зміни критеріїв оцінки результатів лікування АГ дали поштовх для розробки та впровадження медикаментозних засобів, які характеризуються ефективним та стійким зниженням рівня АТ і мають якомога менше побічного впливу. Їх позначили терміном «препарати першого вибору», підкреслюючи, що доцільність починати тривалу антигіпертензивну терапію саме з цих груп ліків [8].

Виконані протягом останніх десятиліть численні дослідження довели, з одного боку, що гіпертензія завдає величезної шкоди суспільству, з другого – дали змогу визначити вартість та економічну доцільність існуючих лікувальних програм. Глобальне медико-соціальне значення проблеми АГ стало сильним поштовхом для систематизації знань, уніфікації підходів до обстеження та ведення хворих з АГ. Майже чверть століття відповідні національні органи та наукові товариства у різних країнах світу, а також Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) регулярно публікують рекомендації для практичних лікарів. Лише протягом 90-х років такі документи опубліковані у Канаді, Австралії, Новій Зеландії, Польщі, двічі у США, у 1998 році – в Україні [2]. Наголосимо, що останнім часом боротьба з АГ у нашій країні набула статусу важливої державної проблеми. Спеціальний Указ Президента України підтримав розроблену групою провідних фахівців Національ-

ну програму профілактики та лікування АГ, розраховану до 2010 року.

Запровадження уніфікованих підходів до оцінки та ведення пацієнтів з АГ – один з пріоритетних напрямків кардіології. Стандарти лікування АГ переважно побудовані на узгоджених принципах, основним джерелом яких є результати великих контрольованих досліджень. Але накопичення нової інформації вимагає постійної еволюції терапевтичних підходів, що часто суперечить існуючим рекомендаціям та породжує нові невирішені проблеми.

## Стратегія лікування гіпертензії

Класичне епідеміологічне Фремінгемське дослідження, яке почалося у 1948 році, дало унікальну інформацію про природний перебіг серцево-судинних захворювань і фактори, пов'язані з високим ризиком захворюваності і смертності [8]. Вже у 50-х роках нашого століття було встановлено, що перспективи виживання осіб із стійким підвищеним рівнем АТ гірші, ніж при нормальних показниках АТ. Дещо пізніше було переконливо доведено, що стійке підвищення АТ спричиняє інсульт, серцеву недостатність, захворювання нирок і розшарування аорти. Крім того, у хворих з АГ зростає ризик уражень різних відділів судинного русла, зокрема прогресування атеросклерозу, тромбозу судин мозку, інфаркту міокарда та уражень периферичних судин. З огляду на це необхідність корекції АГ безперечна. Відтак друга половина ХХ століття була відзначена постійним вдосконаленням методів лікування АГ.

Уперше засоби зниження АТ були застосовані у хворих з вираженою АГ у 1950 році. Тоді метою лікування передусім було усунення тяжких проявів, зумовлених значним підвищенням АТ та ускладненнями злоякісної АГ. Антигіпертензивні засоби призначали лише найтяжчим хворим. Здебільшого застосовували гангліоблокатори – надзвичайно потужні препарати, які дуже швидко знижують АТ. Але таке лікування мало низку очевидних вад: 1) його ефективність зберігалася недовго, і через кілька годин обов'язково з'являлася потреба у повторному введенні ліків, 2) нерідко виникала виражена неконтрольована гіпотензія, 3) значні коливання АТ і, відповідно, кровопостачання життєво важливих органів збільшували небезпеку різноманітних ускладнень, зокрема мозкових інсультів та ниркової недостатності. Наприкінці 50-х – на початку 60-х років були впроваджені ряд нових

антигіпертензивних засобів, ефективних при пероральному застосуванні, зокрема резерпін, гідралазин, гідрохлоротіазид,  $\alpha$ -метилдопа, клонідин тощо. З'явилася можливість тривалого зниження АТ та, відповідно, оцінки його впливу на виникнення ускладнень та прогноз хворих з АГ. Майже одразу почалися перші контрольовані дослідження ефективності лікування помірної і тяжкої АГ антигіпертензивними засобами.

Вже у першому відносно невеликому за обсягом дослідженні Адміністрації ветеранів США лікування хворих з тяжкою АГ (діастолічний АТ 115-129 мм рт. ст.) дозволило значно зменшити кількість серцево-судинних ускладнень АГ порівняно з групою нелікованих хворих. У 60-70-х роках у контрольованих клінічних дослідженнях було доведено позитивний вплив і безперечно необхідність нормалізації АТ при помірній АГ. Поступово «планка» вихідного рівня АТ, при якому доцільно здійснювати активну антигіпертензивну терапію, істотно знизилася, а «терапевтичний» напрямок лікування АГ (зняти симптоми) значною мірою поступився профілактичному (запобігти ускладненням, пов'язаним з високим АТ). Зважаючи на зміну критеріїв оцінки результатів лікування АГ, у численних міжнародних рекомендаціях виділяють «препарати першого вибору» – засоби зниження АТ, які забезпечують ефективне та стійке зниження рівня АТ, характеризуються найменшою кількістю побічних впливів і нерідко забезпечують зворотний розвиток уражень органів-мішеней.

У 80-90-х роках стратегія лікування АГ стала ще більш агресивною. Спочатку було доведено сприятливі наслідки нормалізації АТ при м'якій АГ, а потім – в осіб похилого і старечого віку (принаймні до 84 років) та при ізольованій систолічній АГ. Кардинальних змін після проведених досліджень зазнали уявлення про межі нормального і патологічного рівня АТ. З 1993 року гіпертензію діагностують і лікують, починаючи з показників АТ не 160/95, а 140/90 мм рт. ст.

Наголосимо, що останнім часом дедалі більш очевидною стає обмеженість уявлень про нормальні та патологічні рівні АТ, сформованих на основі епідеміологічних досліджень. АГ зараз визначають як «стан порушення функції та структури артерій, асоційований з ендотеліальною дисфункцією, констрикцією або ремоделюванням гладком'язових клітин судин, підвищенням опором до викиду крові з лівого шлуночка і схильністю до розвитку атеросклерозу, – часто, *але не завжди* маніфестований підвищенням рівнем АТ» (J. Cohn, 1998). АГ супроводжується прогресуванням атеросклерозу, а доцільність зниження АТ істотно залежить від стану судинного русла. З одного боку, у певних клінічних ситуаціях рівні АТ, які формально не виходять за нормальні межі, корисно знизити антигіпертензивними засобами (наприклад, у пацієнтів з цукровим діабетом і протеїнурією). Причому бажано, щоб ці препарати мали специфічну антиатеросклеротичну дію, а не лише ефект зниження АТ. З другого боку, у багатьох пацієнтів похилого і старечого віку, незважаючи на ніби-то підвищені рівні АТ, надто агресивна антигіпертензивна терапія може завдати більше шкоди, ніж користі, що зумовлено погіршенням кровопостачання життєво важливих органів та появою побічних ефектів. Утім, переважно це зумовлено застосуванням антигіпертензивних засобів короткої дії, синдромом відміни, а також зниженням АТ у пацієн-

тів без стійкого підвищення АТ, за наявності «псевдогіпертензії» або «гіпертензії білого комірця».

При сукупному аналізі результатів лікування вже у перших контрольованих дослідженнях було встановлено, що стійке тривале зниження на 5-6 мм рт. ст. діастолічного АТ у пацієнтів середнього віку дозволяє зменшити ймовірність інсульту на 35-40 %, розвиток термінальної ниркової недостатності – на 25 %. У більшості настанов сприятливі прогностичні наслідки антигіпертензивної терапії пов'язують власне з ефектом стабільного зниження АТ, але потрібно зважати на такі застереження. По-перше, при стійкому зниженні рівня АТ поліпшення прогнозу здебільшого відбувалося за рахунок зменшення ризику інсульту; ефект запобігання ускладненням атеросклерозу, передусім інфаркту міокарда, був відносно незначним: кількість фатальних і нефатальних подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця (ІХС), зменшувалася лише на 14 %. По-друге, аж до кінця 80-х років у контрольованих дослідженнях для зниження АТ здебільшого призначали діуретики і  $\beta$ -адреноблокатори – препарати, які при тривалому застосуванні в оптимальних (для досягнення цільових показників АТ) терапевтичних дозах здатні негативно вплинути на фактори ризику ІХС і навіть спровокувати цукровий діабет. По-третє, були встановлені специфічні особливості впливу антигіпертензивних засобів на стан органів-мішеней у пацієнтів з АГ, можливості забезпечувати їх захист та регрес органних уражень.

Лише у другій половині 90-х років у рандомізованих дослідженнях ефективності антигіпертензивних ліків почали випробовувати антагоністи кальцію (АК) та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) з притаманними цим препаратам різноманітними кардіо- і вазопрокторними ефектами та без негативного впливу на метаболічні фактори ризику ІХС. Але потенційні переваги «нових» груп препаратів та їх здатність забезпечувати поліпшення прогнозу при лікуванні пацієнтів з АГ порівняно з «традиційними» антигіпертензивними засобами – діуретиками і  $\beta$ -блокаторами, – потрібно було довести у відповідних дослідженнях.

## Еволюція принципів ведення хворих з артеріальною гіпертензією

Незмінним «двигуном» еволюції принципів діагностики та лікування АГ були рекомендації Об'єднаного національного комітету США (JNC). Втім, у європейських країнах новації американських кардіологів, зокрема щодо цільового рівня АТ та ступеня підвищення АТ, при якому починають антигіпертензивну терапію медикаментозними засобами, звичайно сприймалися з певними застереженнями. Тоді як найбільше «юридичне» значення мали більш консервативні рекомендації ВООЗ. Але авторитет розробників JNC величезний, і напевно саме тому останнім часом підходи ВООЗ все більше наближаються до існуючих у США.

У 1977 і 1980 роках, коли були опубліковані JNC-I і JNC-II, у тривалому лікуванні АГ переважав ступінчастий підхід. Єдиними засобами першого вибору вважалися тіазидові діуретики, а при їх недостатній ефективності для зниження АТ додатково призначали тодішні препарати другого, третього і четвертого ступеня, найчастіше

– резерпін, гідралазин, клонідин, метилдопу, пропранолол і гангліоблокатори. У 1984 році (JNC-III) ще одним класом засобів першого вибору стали β-адреноблокатори. Із збільшенням арсеналу зручних та ефективних ліків антигіпертензивна терапія стала менш структурованою. У США та інших країнах швидко відійшли від жорстких «сходів», повернувшись до більш вільної та індивідуалізованої тактики, з урахуванням особливостей хворого та відповіді на кожен окремий засіб зниження АТ. Тоді як в Україні «сходи» з клонідином (клофеліном) та алкалоїдами раувольфії (резерпіном), які при лікуванні хронічної АГ давно не вважаються засобами другого і навіть третього вибору, зберігалися аж до серпня 1998 року (!), коли було внесено доповнення у відповідний наказ Міністерства охорони здоров'я.

У 1988 році (JNC-IV) як препарати вибору були визнані ще два класи медикаментів – АК та ІАПФ. Водночас звернули увагу на важливе та самостійне значення різноманітних немедикаментозних методів зниження АТ.

У рекомендації 1993 року (JNC-V) до переліку основних антигіпертензивних засобів додали α-адреноблокатори. Була обгрунтована необхідність лікування АГ у літніх осіб та ізольованої систолічної АГ з урахуванням інших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Значну увагу приділили комбінованій антигіпертензивній терапії. З'явилася нова градація рівнів АТ, у якій відлік стадій АГ вперше почали з показників 140/90 мм рт. ст.

У 1997 році (JNC-VI) вперше запроваджені критерії оцінки загального ризику пацієнтів з АГ [9]. Зазначалося, що напрямками обстеження хворих при АГ повинні бути не лише 1) уточнення рівня АТ та наявності АГ і 2) пошук можливих причин вторинної (симптоматичної) АГ, а й 3) оцінка факторів ризику та клінічного стану, які можуть вплинути на прогноз та лікування хворих з АГ, і, врешті-решт, 4) діагностика уражень органів-мішеней та встановлення ступеня їх вираженості. Відтак метою лікування хворих з АГ повинна бути не лише нормалізація рівня АТ, а й корекція відповідних факторів ризику та зворотний розвиток органних уражень, зокрема гіпертрофії лівого шлуночка, нефропатії, атеросклерозу різних відділів судинного русла. З'явилися обов'язкові рекомендації диференційованого призначення певних антигіпертензивних засобів залежно від клінічної ситуації: при неускладненій АГ – діуретики і/або β-адреноблокатори, при цукровому діабеті 1-го типу з нефропатією – ІАПФ, при серцевій недостатності – ІАПФ і/або діуретики, після перенесеного інфаркту міокарда з дисфункцією лівого шлуночка – ІАПФ і/або β-адреноблокатори, у літніх осіб – діуретики і/або дигідропіридині АК тривалої дії.

## Дослідження HOT (1998)

Найбільшим і, напевно, найвизначнішим серед закінчених дотепер досліджень лікування АГ стало багаточентрове дослідження HOT (1998). До цього дослідження практично не було сумнівів у необхідності контролю і систолічного, і діастолічного АТ у хворих з АГ. Відповідно до критеріїв ВООЗ, як «нормальний» тиск і мету лікування визначали показники до 140/90 мм рт. ст. Залишалось нез'ясованим, чи справлятиме позитивний вплив подальше зниження АТ. Одні дослідники при-

пускали, що чим нижчий рівень АТ, тим більша очікувана тривалість життя, інші у відповідь резонно зазначали, що надмірне і швидке зниження АТ також може виявитися небезпечним з огляду на значні коливання та погіршення кровопостачання життєво важливих органів: серця, головного мозку, нирок.

Дослідження HOT переконливо довело, що оптимальний рівень діастолічного АТ становить 85 мм рт. ст. і нижче [6]. Було обстежено близько 19000 (!) хворих з 26 країн віком від 50 до 80 років, у яких вихідний рівень перевищував 105 мм рт. ст. Задум організаторів дослідження полягав у тому, що в третини хворих діастолічний АТ прагнули знизити до 90 мм рт. ст., у другій третини – 85, а ще в однієї – 80. Призначали однотипне медикаментозне лікування, відрізнялися лише дози препаратів. Добір адекватної антигіпертензивної терапії здійснювався шляхом ретельного титрування доз ліків протягом шести місяців. Починали з монотерапії фелодипіном – препаратом групи АК дигідропіридинового ряду пролонгованої дії. При його недостатній антигіпертензивній ефективності додавали ІАПФ або β-адреноблокатори; як третій препарат використовували тіазидові діуретики, визнані обов'язковим компонентом лікування тяжкої і рефрактерної АГ. Кожного учасника дослідження спостерігали протягом трьох-чотирьох років.

Не дивно, таке агресивне лікування АГ дозволило у всіх хворих зменшити рівень АТ, у багатьох випадках навіть нижче за цільовий. У тих хворих, яким прагнули знизити діастолічний АТ цільового рівня до 90 мм рт. ст., досягли в середньому 85 мм рт. ст., цільового рівня 85 мм рт. ст. – відповідно 83, а цільового рівня 80 мм рт. ст. – відповідно 81. Але найважливішою знахідкою було те, що мінімальний ризик смерті досягався вже при рівні 87 мм рт. ст., тоді як найменше інфарктів та інсультів сталося при рівні 83 мм рт. ст. – тобто обидва показники нижчі за стандартну мету – 90 мм рт. ст. Цікаво, що при цукровому діабеті навіть більш значуще зниження АТ мало позитивні наслідки: ризик інфаркту або інсульту у цих хворих при досягненні рівня АТ 80 мм рт. ст. і нижче зменшувався удвічі. Ризик збільшувався лише при зниженні діастолічного АТ до 70 мм рт. ст., проте збільшення ризику було незначним і можливо було зумовлене випадковими факторами.

Утім найбільше захоплення викликало те, що в 92 % пацієнтів вдалося знизити АТ нижче 140/90 мм рт. ст. без особливих труднощів та з допомогою звичайних антигіпертензивних засобів першого вибору та їх поєднання. Тоді як у практиці лікаря навіть такої скромної мети вдається досягти лише у 25 % випадків. Зазначимо, що монотерапія фелодипіном дала змогу досягти цільового рівня АТ у 26,1-37,1 % спостережень, найчастіше при вихідній м'якій АГ; в інших випадках було потрібне поєднання двох-трьох антигіпертензивних медикаментів. Водночас передумовою успіху стало не лише застосування ефективних препаратів першого вибору, а й наполегливі зусилля лікарів та їх пацієнтів для досягнення нормального АТ.

Отже, зниження АТ хоча б до 90, а краще до 85 мм рт. ст. (а при цукровому діабеті з протеїнурією – 80 мм рт. ст.) є цілком реальною метою, якої у більшості випадків можна досягнути шляхом моно- або комбінованої терапії сучасними антигіпертензивними препаратами першого вибору.

## Узгоджені позиції лікування АГ. Стандарти ВООЗ–МТГ (1999)

У лютому 1999 року були оприлюднені останні стандарти Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії (ВООЗ–МТГ). У цьому досить великому за обсягом документі детально розглядаються вплив факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з АГ та можливість втручання з метою їх корекції, принципи клінічної оцінки пацієнтів з АГ, лікування підвищеного АТ, а також особливості ведення окремих популяцій пацієнтів з АГ, наприклад, на фоні цукрового діабету. Найважливіші риси рекомендацій 1999 року [5]:

– Класифікація АГ наближена до градації рівнів АТ, визнаної у США (рекомендації JNC-VI, 1997).

– Оцінка загального ризику як орієнтир для ведення хворих з АГ.

– Впровадження нижчих цільових рівнів АТ, а саме систолічного АТ нижче 130 мм рт. ст. та діастолічного АТ нижче 85 мм рт. ст., базуючись на доказах із нещодавно проведених досліджень, що агресивне зниження АТ дозволяє істотно зменшити смертність і захворюваність пацієнтів з АГ.

– Вибір засобів для початку лікування серед шести класів антигіпертензивних препаратів першого вибору: діуретики,  $\beta$ -блокатори, АК, ІАПФ,  $\alpha$ -блокатори, антагоністи рецепторів ангіотензину II.

– Акцент на необхідності частого застосування комбінацій двох або більше антигіпертензивних засобів, які дають змогу досягти цільових рівнів АТ без погіршення якості життя.

**Визначення і класифікація АГ.** У рекомендаціях ВООЗ–МТГ 1999 року гіпертензія визначається як підвищення систолічного АТ до 140 мм рт. ст. і більше і/або діастолічного АТ до 90 мм рт. ст. і більше в осіб, які не вживають антигіпертензивні ліки. Основною для класифікації АГ у цих рекомендаціях є градація рівнів АТ в осіб віком більш як 18 років (табл. 1).

Таблиця 1

Визначення та класифікація рівнів АТ [5]

Категорії АТ	Систолічний АТ (мм рт. ст.)	Діастолічний АТ (мм рт. ст.)
Оптимальний	< 120	< 80
Нормальний	< 130	< 85
Високий нормальний	130-139	85-89
Гіпертензія 1-го ступеня (м'яка)	140-159	90-99
Підгрупа: гранична АГ	140-149	90-94
Гіпертензія 2-го ступеня (помірна)	160-179	100-109
Гіпертензія 3-го ступеня (тяжка)	$\geq 180$	$\geq 110$
Ізольована систолічна АГ	$\geq 140$	< 90
Підгрупа: гранична	140-149	< 90

Щодо градації рівнів АТ, у рекомендаціях ВООЗ–МТГ, на відміну від американських рекомендацій JNC-VI, ви-

користується термін «ступені» (grades), а не «стадії» (stages). Термін «стадії» більш прийнятний для процесу, який прогресує з часом і традиційно використовується для позначення наявності органних уражень при АГ. Термін «м'яка гіпертензія» зовсім не свідчить про добрий прогноз цих хворих, а застосовується більше, щоб підкреслити відмінність від тяжчого підвищення АТ.

На відміну від попередніх рекомендацій 1993 року, у нових стандартах лікування АГ у літніх осіб не розглядається окремо від інших категорій хворих з первинною АГ. Немає також окремого розділу щодо ізольованої систолічної АГ. Сьогодні вже зрозуміло, що лікування цих станів принаймні не менш ефективне у зменшенні серцево-судинного ризику, як і лікування ізольованої діастолічної АГ або АГ у пацієнтів середнього віку.

**Мета лікування.** Первинна мета лікування пацієнта з підвищеним АТ полягає у максимальному зменшенні загального ризику захворюваності і смертності, пов'язаних з серцево-судинними причинами. Досягнення цієї мети потребує індивідуалізованої оцінки факторів ризику та впливу на ті з них, які підлягають модифікації, зокрема паління, гіперхолестеринемія та цукровий діабет. Медикаментозне лікування повинно завжди супроводжуватися відповідною зміною способу життя: корекцією дієти, припиненням паління і збільшенням фізичних навантажень.

З огляду на пряму залежність серцево-судинного ризику від рівня АТ безпосередня мета антигіпертензивної терапії полягає у зниженні АТ до нормального або оптимального рівня. Особливість рекомендацій 1999 року полягає у більш агресивному визначенні цільових рівнів АТ. На відміну від стандартів 1993 року, коли метою лікування було зниження АТ нижче 140/90 мм рт. ст., у 1999 році рекомендується знижувати показники нижче 130/85 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ молодого та середнього віку, а також при супутньому цукровому діабеті. У літніх осіб доцільно зменшувати АТ принаймні до високих нормальних показників, тобто нижче 140/90 мм рт. ст. З багатьох причин у літніх осіб цієї мети досягають не завжди, але навіть зниження систолічного АТ на 15-20 мм рт. ст. забезпечує зменшення захворюваності і смертності серед цих пацієнтів.

**Оцінка загального ризику хворих з АГ.** У рекомендаціях ВООЗ–МТГ зазначено, що відмінності ризику серцево-судинних захворювань серед пацієнтів із м'якою АГ визначаються не лише рівнем АТ, а також наявністю та вираженістю інших факторів ризику (табл. 2 і 3).

Наприклад, у чоловіка віком 65 років з цукровим діабетом при наявності минулих ішемічних атак і АТ 145/90 мм рт. ст. щорічний ризик великої серцево-судинної події зростає більш у як 20 разів, порівняно з чоловіком віком 40 років з таким самим рівнем АТ без цукрового діабету та серцево-судинних захворювань в анамнезі. І навпаки, у чоловіка віком 40 років з АТ 170/105 мм рт. ст. ризик у 2-3 рази вищий, ніж в особи такого ж віку з АТ 145/90 мм рт. ст. та подібною вираженістю факторів ризику. Отже, відмінності абсолютного рівня серцево-судинного ризику серед пацієнтів з АГ часто визначаються іншими факторами ризику, а не лише рівнем АТ.

Рекомендації ВООЗ–МТГ поділяють усіх пацієнтів з АГ за рівнем загального ризику.

До групи *дуже високого ризику* належать пацієнти з гіпертензією 3-го ступеня (АТ >180/110 мм рт. ст. у поєднанні з одним або більше факторами ризику), а також усі

Таблиця 2

Оцінка загального ризику у хворих з АГ [5]

Інші фактори ризику та наявність в анамнезі захворювань	Ступені АТ (мм рт. ст.)		
	1-й ступінь – м'яка АГ, АТ 140-159/90-99	2-й ступінь – помірна АГ, АТ 160-179/100-109	3-й ступінь – тяжка АГ, АТ $\geq 180/\geq 110$
I. Без інших факторів ризику	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
II. Наявність 1-2 факторів ризику	Середній ризик	Середній ризик	Дуже високий ризик
III. Наявність 3 або більше факторів ризику або ураження органів-мішеней* або цукрового діабету	Високий ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
IV. Асоційовані клінічні стани**	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

**Примітки.** \* – термін «ураження органів-мішеней» за новою градацією ВООЗ–МТГ відповідає традиційній II стадії АГ; \*\* – термін «асоційовані клінічні стани» відповідає III стадії АГ.

Таблиця 3

Фактори, які впливають на прогноз хворих з АГ [5]

Фактори ризику серцево-судинних захворювань
<p>I. Фактори ризику, які застосовуються при оцінці (стратифікації) ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рівні систолічного і діастолічного АТ (для 1-3-го ступенів).</li> <li>Чоловіки в віком більш як 55 років.</li> <li>Жінки в віком більш як 65 років.</li> <li>Паління.</li> <li>Рівень загального холестерину понад 6,5 ммоль/л.</li> <li>Цукровий діабет.</li> <li>Передчасні серцево-судинні захворювання в анамнезі у членів сім'ї.</li> </ul> <p>II. Інші фактори, які негативно впливають на прогноз:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої густини.</li> <li>Підвищення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької густини.</li> <li>Мікроальбумінурія при цукровому діабеті.</li> <li>Порушення толерантності до глюкози.</li> <li>Ожиріння.</li> <li>Малоактивний спосіб життя.</li> <li>Підвищення концентрації фібриногену.</li> <li>Соціально-економічна група високого ризику.</li> <li>Етнічна група високого ризику.</li> <li>Географічний регіон високого ризику.</li> </ul> <p><b>Ураження органів-мішеней</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гіпертрофія лівого шлуночка (діагностована методами ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенологічного дослідження).</li> <li>Протеїнурія і/або незначне підвищення вмісту креатиніну у плазмі (до 1,2-2,0 мг%).</li> <li>Ультразвукові та рентгенологічні ознаки атеросклеротичної бляшки у каротидних, клубових, стегових артеріях, аорті.</li> <li>Генералізоване або локальне звуження артерії сітківки.</li> </ul> <p><b>Асоційовані клінічні стани (незворотні ускладнення)</b></p> <p>Церебросудинні захворювання:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ішемічний інсульт.</li> <li>Церебральна геморагія.</li> <li>Минущі ішемічні атаки.</li> </ul> <p>Захворювання серця:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Інфаркт міокарда.</li> <li>Стенокардія.</li> <li>Коронарна реваскуляризація.</li> <li>Застійна серцева недостатність.</li> </ul> <p>Захворювання нирок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Діабетична нефропатія.</li> <li>Ниркова недостатність (креатинін понад 200 мг%).</li> </ul> <p>Захворювання судин:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Розширююча аневризма аорти.</li> <li>Симптомні захворювання артерій.</li> </ul> <p>Розгорнута гіпертензивна ретинопатія:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Геморагії або ексудати.</li> <li>Набряк папіли.</li> </ul>

пацієнти з клінічно вираженим серцево-судинним або нирковим захворюванням. У цих випадках ризик серцево-судинної події становить близько 30 % або більше протягом 10 років. У цих пацієнтів потрібно негайно починати медикаментозну терапію разом з корекцією інших патологічних станів та зміною способу життя.

До групи *високого ризику* належать пацієнти з: 1) гіпертензією 1-го або 2-го ступеня, з АТ 140-180/90-110 мм рт. ст., у яких є три або більше серцево-судинних факторів ризику, цукровий діабет або ознаки ураження органів-мішеней, або 2) пацієнти з гіпертензією 3-го ступеня (тяжка гіпертензія) без інших факторів ризику. У цих пацієнтів ризик значної серцево-судинної події протягом наступних 10 років становить 20-30 %. Цим пацієнтам також негайно призначають антигіпертензивні засоби, здійснюють корекцію інших факторів ризику та патологічних станів.

До групи *середнього ризику* належать пацієнти з широким діапазоном показників АТ, але 1-2-го ступеня (140-179/90-109 мм рт. ст.). До цієї групи зараховують пацієнтів із гіпертензією 1-го ступеня принаймні з кількома іншими факторами ризику. Наприклад, середнім є ризик у пацієнтів з гіперліпідемією або палінням у минулому, з рівнем АТ 150/95-100 мм рт. ст. Ризик серцево-судинної події протягом наступних 10 років становить близько 15-20 %. Ведення хворих передбачає контроль рівня АТ та оцінку інших факторів ризику протягом кількох тижнів для отримання більш повної інформації перед прийняттям рішення про призначення інших антигіпертензивних засобів.

У групі *низького ризику*, до якої належать чоловіки віком менше 55 та жінки віком менше 65 років з гіпертензією 1-го ступеня (140-160/90-100 мм рт. ст.) без інших факторів ризику, імовірність серцево-судинної події протягом наступних 10 років не перевищує 15 %. Ризик ще нижчий у пацієнтів з так званою граничною ізольованою систолічною АГ (140-159/<90 мм рт. ст.). Таких пацієнтів довго спостерігають до вирішення питання про необхідність застосування антигіпертензивних засобів.

## Суперечливі аспекти антигіпертензивної терапії: чи зміниться перелік препаратів першого вибору?

Згідно з рекомендаціями ВООЗ–МТГ 1999 року алгоритм початку лікування (рис. 1) залежить від рівня АТ та загальної оцінки ризику. Вибір препарату зале-

жити від багатьох факторів: віку пацієнта, етнічної належності, супутніх захворювань і станів.

Загальні принципи медикаментозного лікування:

– Використання найнижчої дози препарату на початку лікування.

– Заміна першого препарату при малому ефекті або поганий переносимості на засіб іншого класу препаратів, до підвищення дози першого препарату або додавання другого (рис. 2).

– Використання препаратів тривалої дії для забезпечення ефективності протягом 24 год при одноразовому прийомі. Перевага таких ліків полягає у більш поступовій та стійкій нормалізації АТ. А це забезпечує кращий захист від тяжких серцево-судинних ускладнень АГ та уражень органів-мішеней.

– У більшості пацієнтів для адекватного контролю АТ потрібна не моно терапія, а комбінована терапія двома або більше антигіпертензивними препаратами.

– Комбінація антигіпертензивних засобів дає змогу досягти максимальної гіпотензивної ефективності та зменшити до мінімуму ймовірність побічних ефектів. Можливо, більш доцільно застосовувати фіксоване поєднання ліків.

В американських і міжнародних рекомендаціях є ряд відмінностей у визначенні препаратів першої лінії. На думку американських експертів, еталонними засобами на початку лікування неускладненої АГ є лише діуретики і β-адреноблокатори, які мають найбільш численні докази ефективності, тоді як експерти ВООЗ–МТГ у 1999 році визначили шість класів антигіпертензивних засобів першого вибору: діуретики, β-блокатори, ІАПФ, АК, антагоністи рецепторів ангіотензину II і α-блокатори.

Справді, до середини 90-х років докази щодо здатності поліпшувати прогноз виживання пацієнтів з АГ, передусім за рахунок зменшення ймовірності МІ, були отримані лише для двох класів антигіпертензивних засобів:

діуретиків і β-адреноблокаторів. Причому для тіазидових і тіазидоподібних діуретиків ці докази були значно більш переконливими, оскільки ці препарати нерідко застосовувалися як монотерапія, тоді як β-адреноблокатори переважно додатково до діуретиків. Наприклад, у дослідженні SHEP (1991) завдяки зниженню систолічного АТ діуретиками (у частини пацієнтів – у поєднанні з β-адреноблокаторами) частота інсультів у пацієнтів літнього віку з ізолюваною систолічною АГ зменшилася на 36 %, серцевих ускладнень – на 27 %. Крім того, у літніх пацієнтів з АГ несподівано саме діуретики виявилися більш ефективними засобами первинної профілактики ІХС, ніж препарати з групи β-адреноблокаторів (дослідження MRC, 1992; STOP, 1991). Очевидні переваги тіазидових діуретиків – корекція супутньої серцевої недостатності, висока ефективність та безпека у пацієнтів літнього віку, добра переносимість, зручне дозування і низька вартість. У дослідженні EWPHE (1991) як базисний препарат у пацієнтів з АГ віком більш як 60 років застосовували гідрохлоротіазид (ГХТЗ) у поєднанні з тріамтереном, за необхідності додавали метилдопу. Спостережали вірогідне зменшення серцево-судинної смертності, кількості випадків інфаркту міокарда та нефатальних церебросудинних подій.

Отже, у багатьох хворих з м'якою АГ достатньо призначити ГХТЗ у дозі 12,5-25 мг на добу або комбінований препарат тріампур (вдале фіксоване поєднання 12,5 мг ГХТЗ і 25 мг калійзберігаючого діуретика тріамтерену). При помірній і тяжкій АГ ефект монотерапії діуретиками нерідко виявляється недостатнім, тоді як при збільшенні дози ГХТЗ до 50 мг зростає схильність до гіпокаліємії. Крім того, при тривалій монотерапії тіазидовими діуретиками у високих дозах підвищується концентрація холестерину атерогенних ліпопротеїдів низької густини і знижується – антиатерогенних ліпопротеїдів високої густини; мо-

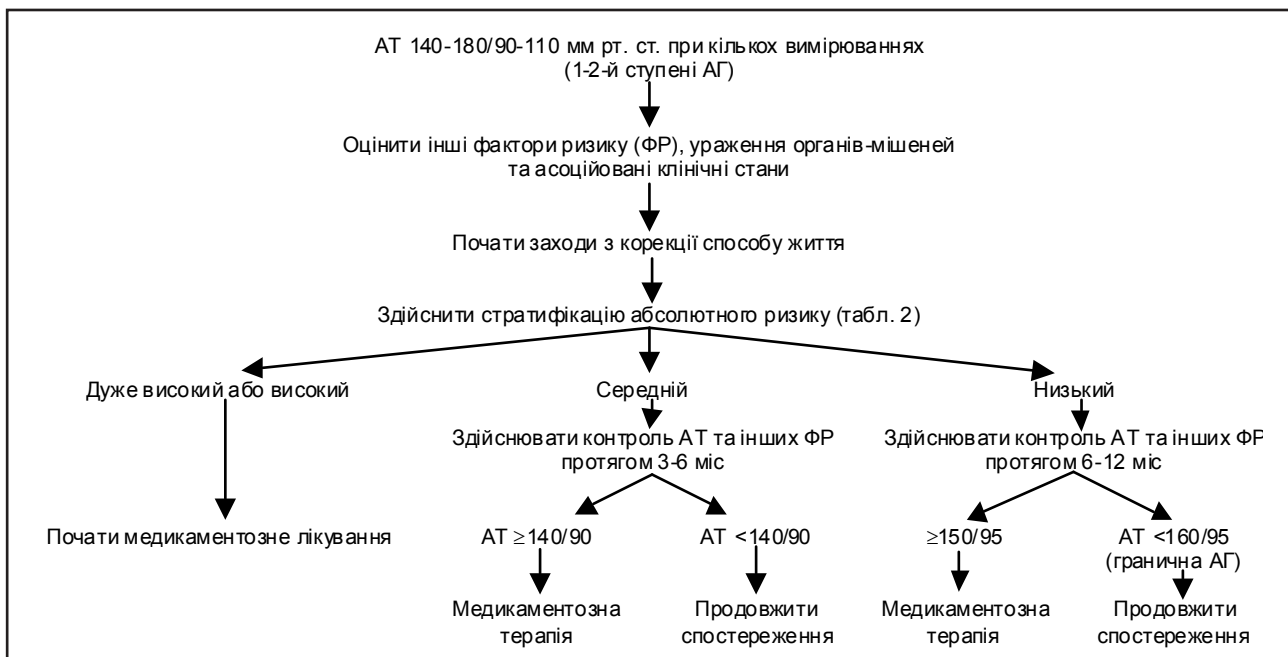


Рис. 1. Алгоритм початку лікування АГ [5].

жуть виникати також порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія, гіперінсулінізм, інсулінорезистентність, цукровий діабет II типу). Тому при помірній і тяжкій АГ діуретики переважно застосовують у малих дозах у поєднанні з іншими антигіпертензивними ліками.

Утім, проведені дотепер численні дослідження не підтвердили сподівання про перевагу будь-якого іншого класу антигіпертензивних засобів у первинній профілактиці ускладнень АГ порівняно з діуретиками. Більше того, у дослідженні ALLHAT (2000) було передчасно припинене лікування  $\alpha$ -адреноблокатором доксазозином, який поступився діуретику хлорталідону за здатністю запобігати застійній серцевій недостатності, інсульту та серцевим подіям, причому незважаючи на незначні (всього 2-3 мм рт. ст.) відмінності антигіпертензивної дії двох препаратів. На думку М. Rahor і співавторів (2000), «діуретики у низьких дозах, ефективність та низька вартість яких доведена, повинні залишитися стандартним засобом лікування гіпертензії, і всі нові класи препаратів потрібно порівнювати з діуретиками».

Результати дослідження STOP-Hypertension 2 (1999) свідчать про подібну ефективність «традиційних» (діуретики,  $\beta$ -блокатори) і «нових» (АК, ІАПФ) антигіпертензивних засобів АГ для запобігання ускладненням систоло-діастолічної АГ у похилому і старечому віці (до 84 років) при лікуванні протягом 4 років. Основним фактором профілактики серцево-судинних ускладнень АГ у цьому дослідженні виявилось зниження АТ. З іншого боку, протягом останніх років з'явилися свідчення того, що сприятливий вплив антигіпертензивних засобів не обмежується ефектом зниження АТ. Причому, на відміну від ефекту запобігання інсульту, який насамперед визначається антигіпертензивною ефективністю препаратів, зменшення ризи-

ку інфаркту міокарда у пацієнтів з АГ більшою мірою залежить від їх специфічних фармакологічних властивостей. Крім цього, можуть існувати істотні відмінності органопротекторного впливу антигіпертензивних засобів першого вибору. Припускають, що певні переваги, за цим критерієм, можуть мати ІАПФ.

У численних дослідженнях за останні роки було доведено, що ІАПФ здатні забезпечувати найбільш відчутний регрес гіпертрофії лівого шлуночка та захист нирок у пацієнтів з АГ. На відміну від діуретиків і  $\beta$ -адреноблокаторів, застосування ІАПФ поліпшувало показники вуглеводного обміну і навіть зменшувало ймовірність розвитку цукрового діабету (дослідження CAPPP, 1998). Водночас при вже сформованому захворюванні ІАПФ сповільнювали розвиток та прогресування діабетичної нефропатії і мали переваги порівняно з АК (ABCD, 1998; FACET, 1998). Саме доведені кардіо- і нефропротекторні ефекти ІАПФ стали основними перевагами використання цих препаратів у хворих з АГ. Але діапазон застосування ІАПФ може стати ще ширшим після великого багаточетрового дослідження HOPE (2000). Вперше було доведено ефективність тривалого (4-6 років) лікування ІАПФ для первинної профілактики інфаркту міокарда в пацієнтів з груп високого ризику (атеросклероз різних відділів судинного русла, наявність кількох факторів ризику ІХС) і незалежно від рівня АТ. Очевидно, основним механізмом реалізації сприятливого впливу препарату була безпосередня вазопротекторна дія ІАПФ. Зниження рівня АТ під впливом ІАПФ може виявитися також корисним для вторинної профілактики інсультів, причому не лише у пацієнтів з АГ, а й за відсутності вихідного підвищення АТ. Цю гіпотезу перевіряють у дослідженні PROGRESS (закінчується у 2001 р.).



Рис. 2. Стабілізація, підтримуюче лікування та подальше спостереження за хворими з АГ під час лікування [5].

З огляду на переконливі докази антигіпертензивної ефективності та органопротекторної дії ІАПФ, а також міркування про місце діуретиків як «еталону» лікування АГ останнім часом поновилася дискусія щодо безпеки застосування АК та можливості їх включення до переліку оптимальних антигіпертензивних засобів. Наголосимо, що протягом останнього десятиліття АК стійко посідають чільне місце на світовому ринку серед засобів лікування АГ, причому найчастіше застосовуються ніфедипін та інші дигідропіридини у пролонгованих формах.

У спеціальному мета-аналізі M. Pahor і співавтори (2000) підвели підсумок результатів 9 великих досліджень з ефективності різних груп антигіпертензивних засобів загалом у 27743 пацієнтів [10]. Було встановлено, що порівняно з діуретиками,  $\beta$ -блокаторами, ІАПФ і клонідином (!), при застосуванні АК збільшувався ризик гострого інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності та великих серцево-судинних подій. Утім наголосимо, що різні групи препаратів однаково впливали на ризик інсульту і загальну смертність. У доповіді на 22-му Конгресі Європейського кардіологічного товариства в Амстердамі (2000) один з авторів мета-аналізу С. Furberg висловив думку, що АК більше не можуть вважатися антигіпертензивними засобами першої лінії, тому що поступаються ряду інших класів препаратів за здатністю запобігати ускладненням АГ.

Але чи можна на підставі одного мета-аналізу викреслити АК з переліку антигіпертензивних засобів першого вибору? Звичайно, ні, і аргументів на користь застосування АК чимало. Передусім, сам метод мета-аналізу має істотні обмеження. До нього були включені дослідження, які істотно відрізнялися за своєю структурою, тривалістю спостереження, групами порівняння, кількістю пацієнтів з супутніми захворюваннями. Водночас у жодному окремому дослідженні не було встановлено достовірних переваг інших класів медикаментів щодо впливу на «жорсткі» кінцеві точки у пацієнтів з неускладненою АГ. Наголосимо, що в мета-аналіз було включено чимало пацієнтів з цукровим діабетом, в яких лікування має особливості: переважно спочатку застосовують ІАПФ, а при недостатньому ефекті зниження АТ додають інші антигіпертензивні препарати, у тому числі АК. Отже, загальний висновок щодо переліку препаратів першого вибору був зроблений авторами не зовсім коректно – на підставі даних, отриманих у певній категорії пацієнтів.

Але найсильнішим аргументом на захист АК є величезний досвід застосування цих препаратів у всьому світі та отримані в адекватно організованих контрольованих дослідженнях докази їх ефективності та безпеки. Особливо переконливими є результати застосування дигідропіридинів АК пролонгованої дії у пацієнтів літнього віку з ізольованою систолічною АГ. У дослідженнях STONE (1996), Syst-Eur і Syst-China (1997) ці препарати істотно зменшили загальну кількість інсультів та інших серцево-судинних ускладнень АГ. З огляду на суворі критерії доказової медицини саме пролонговані 1,4-дигідропіридини (найпоширеніший представник цієї групи препаратів в Україні – коринфар-ретард), а також тіазидові діуретики вважаються оптимальними засобами на початку лікування у цієї категорії пацієнтів.

Нові свідчення сприятливого прогностичного впливу препаратів з групи АГ були отримані у дослід-

женнях INSIGHT (2000) і NORDIL (2000). Було доведено, що за здатністю запобігати серцево-судинним ускладненням АТ ніфедипін у формі гастроінтестинальної терапевтичної системи не поступався діуретикам, а дилтіазем – діуретикам і  $\beta$ -адреноблокаторам. Водночас з огляду на меншу ймовірність серйозних побічних ефектів порівняно з діуретиками лікування АК у дослідженні INSIGHT (2000) виявилось більш безпечним. Зокрема, при застосуванні ГХТЗ і амilorиду, порівняно з ніфедипіном, частіше спостерігали метаболічні побічні прояви: гіперглікемію, гіперурикемію, гіперхолестеринемію. У групі пацієнтів, які приймали діуретики, більшою була небезпека виникнення нового цукрового діабету, порушень периферичного кровообігу і подагри. Щоправда, на фоні лікування АК дешо частіше реєструвалися такі симптомні (але менш небезпечні) побічні реакції, як набряки, головний біль та почервоніння обличчя.

Імовірно, в категорії пацієнтів похилого і старечого віку АК разом з діуретиками є найбільш універсальними антигіпертензивними засобами. На відміну від багатьох інших препаратів, АК можна безпечно призначати при різноманітних супутніх захворюваннях: стенокардії, цукровому діабеті, бронхіальній обструкції, синдромі Рейно, подагрі, стенотичних ураженнях артерій головного мозку та нижніх кінцівок. Очевидні переваги коринфару-ретарду та інших дигідропіридинів АК пролонгованої дії – збереження на незмінному рівні мозкового кровотоку, навіть при зниженому судинному резерві, поступовий і м'який гіпотензивний ефект, відсутність негативного впливу на вуглеводний, ліпідний та електролітний обмін, добра переносимість при тривалому застосуванні і висока податливість хворих до лікування. Ще раз наголосимо, що в найбільшому за обсягом дослідженні HOT (1998) базисним препаратом був препарат з групи дигідропіридинів АК другого покоління фелодипін.

Клінічні та експериментальні дослідження дозволили встановити основні механізми антиатеросклеротичної дії дигідропіридинів АК. Це, зокрема, зниження концентрації атерогенних ліпопротеїнів у плазмі крові, запобігання накопиченню ліпідів у стінці судин, антиагрегантна дія, захист клітин ендотелію і корекція ендотеліальної дисфункції, стимуляція окису азоту та інших вазодилатуючих факторів, антиоксидантний ефект, гальмування проліферації та міграції гладком'язових клітин. Ще у пілотному дослідженні INTACT (1990) була доведена здатність ніфедипіну зменшувати частоту появи нових атеросклеротичних уражень сонних артерій при лікуванні протягом трьох років. Сповільнення атеросклерозу різних відділів судинного русла, зокрема екстракраніальних сонних артерій, може стати одним з об'єктивних критеріїв ефективності лікування АГ. Саме ця ідея закладена в основу досліджень PREVENT («Проспективна рандомізована оцінка судинних ефектів амлодипіну», 2000) і ELSA («Європейське дослідження антиатеросклеротичної дії лацидипіну», закінчується у 2001 році), в яких оцінюють ефективність препаратів із групи дигідропіридинів АК третього покоління.

Таким чином, на початку XXI століття АК впевнено зберігають своє місце антигіпертензивних засобів першого вибору. Наголосимо, що в реальній клінічній практиці у більшості пацієнтів вибір препаратів звужений, що

зумовлено наявними протипоказаннями та супутніми захворюваннями. З огляду на це підсумки досліджень, у яких порівнюють ефективність різних класів препаратів першого вибору у ретельно відібраних, «ідеальних» пацієнтів, потрібно сприймати з певними застереженнями. Слід враховувати також, що потрібно поєднувати два-три антигіпертензивні засоби, коли пряме порівняння ефективності антигіпертензивних препаратів з різних груп неможливе. Водночас обмежень для застосування АК, зокрема у пацієнтів літнього віку, менше, ніж для багатьох інших груп препаратів першого вибору.

## Висновки

На основі результатів багатьох контрольованих досліджень у національних і міжнародних стандартах узгоджені цільові показники АТ та перелік антигіпертензивних препаратів першого вибору. Докази ефективності, здатності поліпшувати прогноз виживання та безпеки тривалого застосування є найбільш переконливими для чотирьох груп антигіпертензивних засобів: діуретиків,  $\beta$ -блокаторів, антагоністів кальцію та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Рациональне лікування помірної і тяжкої АГ переважно потребує одночасного застосування двох і більше препаратів, причому одним із компонентів комбінованої терапії дуже часто є діуретичний засіб у малих дозах. Вибір оптимального засобу на початку медикаментозного лікування АГ завжди індивідуалізований, визначається супутніми станами та наявністю ускладнень АГ. Серед майбутніх критеріїв вибору оптимальних засобів лікування АГ важливе місце належить специфічній вазопротекторній та антиатеросклеротичній дії антигіпертензивних засобів. З огля-

ду на це найбільше доказів ефективності отримано для інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів кальцію.

## Література

1. Артеріальна гіпертонія: сучасні діагностичні та лікувальні підходи. – 3-тє видання, доповн. і переробл / За ред. В.О. Бобров а. – Львів: Медицина світу, 1998. – 96 с.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 1999. – 51 с.
3. Свищєню Е.П., Ковалєню В.Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
4. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2001. – К.: Морион, 2001. – 176 с.
5. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-83.
6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
7. Hansson L., Hedner T., Jern S. Hypertension Manual 1998. – Falkoping: Gummessons Tryckeri AB, 1998. – 126 p.
8. Kaplan N.M. Clinical hypertension. – 7th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. – 638 p.
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. – NIH Publication № 98-4080, 1997. – 40 p.
10. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised clinical trials // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1949-1954.

Надійшла 05.06.2001 р.