

Комбинированная антигипертензивная терапия — современный взгляд на проблему

Е.И. Баранова

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова ФАЗСР», кафедра факультетской терапии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, 197022 Санкт-Петербург, Россия. Тел.: +7 (812) 234–45–34. E-mail: cibaranova@yahoo.com (Баранова Елена Ивановна).

Резюме

Статья посвящена роли комбинированной антигипертензивной терапии в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Рассмотрены преимущества комбинированной терапии, в том числе фиксированных комбинаций препаратов. В современных Европейских и Национальных рекомендациях по лечению больных артериальной гипертензией комбинированной терапии отводится очень значимая роль. Всем больным высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а не только пациентам с сахарным диабетом и патологией почек, для достижения целевого уровня артериального давления и предупреждения осложнений гипертензии показана терапия, основанная на сочетании нескольких препаратов. Предпочтение следует отдавать препаратам, блокирующим активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с диуретиками или блокаторами кальциевых каналов. Следует учитывать и нижний предел, ниже которого не следует снижать артериальное давление, особенно у больных ишемической болезнью сердца и мозга. Представлены данные сравнительного открытого исследования эффективности терапии различными классами антигипертензивных препаратов у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость Нолипрела — комбинированного препарата, в состав которого входят периндоприл и индапамид.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, постменопауза, нолипрел.

Combination therapy in hypertension

E.I. Baranova

Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Pavlov State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., 197022 St Petersburg, Russia. Phone: +7 (812) 234–45–34. E-mail: eibaranova@yahoo.com (Baranova Elena, MD, PhD, Professor at Faculty Therapy Department at St Petersburg Pavlov State Medical University).

Abstract

Combination treatment of arterial hypertension should be the initial therapy when total cardiovascular risk is high or very high to achieve target blood pressure and to prevent complications. The combinations, including medications blocking renin-angiotensin-aldosterone system are preferable and can be combined with diuretics or calcium channel blockers. Physicians must take into consideration very low level of blood pressure which can be dangerous for patients with coronary artery disease and ischemic cerebrovascular disease. Open comparable trial of efficacy and tolerability of different antihypertensive drugs revealed that combined therapy — ACE inhibitor and diuretic — Noliprel is much more effective in hypertensive postmenopausal women.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, postmenopause, noliprel.

Статья поступила в редакцию: 12.08.09. и принята к печати: 18.08.09.

Артериальная гипертензия (АГ), наряду с абдоминальным ожирением, курением, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД), особенно систо-

лического, и риском развития сердечно-сосудистых осложнений — чем выше АД, тем более вероятно развитие инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Исходя из этого, снижение АД до целевых значений является первостепенной (хотя

и не единственной) задачей при лечении больных артериальной гипертензией.

Создание и использование при лечении больных АГ высокоэффективных антигипертензивных препаратов привело к тому, что появилась реальная возможность нормализовать АД и устранить один из наиболее значимых сердечно-сосудистых факторов риска. Однако, как показали опубликованные в 2007 году Европейским обществом по артериальной гипертензии статистические данные о контроле АД у больных АГ в Европейских странах, нормальный уровень АД имеют около 30 % граждан Испании, Франции и Германии, а результаты лечения больных АГ в других странах Европы значительно хуже [1].

Многоцентровые клинические исследования, в которых участвовали десятки тысяч больных АГ, продемонстрировали, что снижение повышенного АД приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В частности, в исследовании HOT установлен целевой уровень АД, то есть уровень АД, при котором риск развития осложнений (инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других) сводится к минимуму [2]. Эти данные послужили основанием для появления понятия о целевом уровне АД. В соответствии с Европейскими (2003) и Российскими рекомендациями по АГ (2004), у всех больных (независимо от возраста, пола, длительности и степени выраженности болезни) целевой уровень АД должен быть ниже 140/90 мм рт. ст., а при хорошем самочувствии пациента — ниже 130/80 мм рт. ст. Вместе с тем у некоторых категорий пациентов, в частности, у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД) или с нарушением функции почек, целесообразно снижать АД до более низких цифр — ниже 130/80 мм рт. ст. (UKPDS, ABCD, MDRD, IDNT) [3].

Европейские рекомендации (2007) и Российские рекомендации по лечению АГ (2008) содержат новые показания для достижения целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. [4–5]. Всем пациентам высокого и очень высокого риска, а не только больным СД и пациентам с патологией почек, следует снижать АД до этого, более низкого, чем обычно уровня. К пациентам высокого и очень высокого риска относятся больные АГ, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, а также больные АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью и пациенты, имеющие поражение органов-мишеней. Это положение основано на результатах крупных многоцентровых исследований, таких как HOT (анализ подгруппы больных высокого сердечно-сосудистого риска) [2], PROGRESS (пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку) [6], EUROPA, ACTION-hypertensives, CAMELOT (больные ИБС и стенокардией напряжения) [7–9].

Многочисленные клинические исследования показали, что применение монотерапии ведет к эффективному контролю уровня АД лишь у 40–50 % больных [10], что, по-видимому, обусловлено полиэтиологичностью и множеством патогенетических процессов, участвующих в развитии АГ. При монотерапии нередко включаются

контррегуляторные механизмы, что препятствует эффективной коррекции давления. Кроме того, для достижения целевого уровня АД с помощью монотерапии, как правило, требуется применение высоких доз препарата, а это увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов. Все это является причиной низкой приверженности больных к лечению.

Исходя из изложенного, у большинства больных АГ оправдана комбинированная терапия, так как только применение нескольких препаратов позволяет достичь целевого уровня АД, что было продемонстрировано в целом ряде клинических исследований (UKPDS, HOT, RENAAL, MDRD) [2–3, 11]. В частности, в крупном исследовании ASCOT-BPLA у пациентов высокого риска в 9 из 10 случаев для достижения АД < 140/90 мм рт. ст. необходима была комбинированная терапия двумя и более препаратами [12]. Повседневная клиническая практика также подтверждает это.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2007), монотерапию можно использовать при лечении больных низкого или умеренного риска с 1-й степенью АГ, а при АГ 2-й и 3-й степени следует начать терапию с сочетания 2 препаратов в невысоких дозах. Американские кардиологи в своей практической деятельности руководствуются рекомендациями Объединенного национального комитета по предупреждению, выявлению и лечению АГ (JNC VII, 2003). Эти рекомендации следующие: при уровне систолического АД (САД), превышающем нормальные значения на 20 мм рт. ст., а диастолического (ДАД) — на 10 мм рт. ст. предпочтение следует отдавать комбинированной терапии. То есть, если регистрируется САД 160 и/или ДАД 100 мм рт. ст. и выше, то необходима комбинированная терапия.

Комбинированная терапия остается стратегией выбора у больных высокого риска и в 2009 году. Это положение, основанное на результатах клинических исследований ASCOT, ACCOMPLISH, HYVET, ADVANCE, и ONTARGET [12–16] и опубликованное в Европейских рекомендациях по АГ (2007), подтверждено на 19 конгрессе по АГ в Милане (2009). По мнению Джузеппе Манчиа, сопредседателя Европейского общества по АГ (2009), у больных высокого риска АД следует снижать достаточно быстро, чтобы предупредить сосудистые катастрофы и предпочтение следует отдавать комбинированной антигипертензивной терапии.

На заключительном заседании 19 Европейского конгресса по АГ Д. Манчиа выступил с докладом, посвященном изменениям рекомендаций по АГ, опубликованных в 2007 году. Полный текст обновленных рекомендаций планируется опубликовать в октябре 2009 года в «Journal of Hypertension».

Ключевое положение новой редакции рекомендаций по АГ касается порога АД, ниже которого не следует снижать АД у больных АГ. Прежде всего, это положение касается пациентов высокого риска — у этой категории больных не следует снижать САД ниже 120 мм рт. ст., а ДАД — ниже 70 мм рт. ст. Более низкий уровень АД у пациентов высокого риска может представлять опасность из-за гипоперфузии жизненно важных органов (головной

мозг и сердце). Следовательно, при лечении больных АГ всегда следует помнить о «феномене J-кривой» [2]. Очевидно, что не только высокое АД, но и снижение АД ниже оптимальных для данного больного значений может приводить к неблагоприятным последствиям — увеличению частоты развития инсультов, инфарктов и других сердечно-сосудистых катастроф. Необходимо всегда помнить главный принцип врачебной деятельности — «не навреди». В настоящее время этот постулат получил подтверждение в ряде клинических исследований, в частности ONTARGET, INVEST и VALUE, показавших существование порога, ниже которого снижать АД у пациентов высокого риска опасно [16–18]. Этот вывод сделан по результатам завершившихся исследований и на основании клинического опыта кардиологов. Вместе с тем, как заметил профессор Д. Манчиа, клинические исследования, которые планировались бы таким образом, чтобы выяснить безопасный уровень, до которого следует снижать АД у различных категорий больных, в настоящее время отсутствуют.

Следует учитывать, что порог, при котором начинается лекарственная терапия, у пациентов высокого и очень высокого риска составляет 130/85 мм рт. ст. Следовательно, лекарственную терапию необходимо начать уже при высоком нормальном АД. Целевой уровень АД в этой группе больных также ниже, чем обычно и составляет менее 130/80 мм рт. ст. При условии того, что следует помнить о нижнем пределе снижения АД (не ниже 120/70 мм рт. ст.), диапазон, в пределах которого следует поддерживать АД у пациентов высокого риска, довольно узок и возникают определенные трудности в лечении этих больных.

В заключительном докладе на 19 конгрессе по АГ 16 июня 2009 года в Милане профессор Д. Манчиа подчеркнул, что при комбинированной терапии следует отдавать предпочтение препарату, блокирующему ренин-ангиотензиновую систему — ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатору рецепторов 1 типа ангиотензина II в сочетании с блокатором медленных кальциевых каналов или диуретиком. Вместе с тем использование и других сочетаний антигипертензивных препаратов возможно.

Очевидные преимущества комбинированной терапии следующие:

- **Усиление антигипертензивного эффекта при назначении оптимальных (рациональных) комбинаций препаратов.** При этом происходит не просто механическое сложение эффективности двух лекарственных средств, а потенцирование их действия. Это происходит потому, что рациональные комбинации включают препараты, действующие на различные патогенетические механизмы повышения АД. Кроме того, добавление второго препарата позволяет уменьшить действие контррегуляторных механизмов, которые обычно активируются после начала антигипертензивной терапии и приводят к снижению эффективности лечения. Например, диуретик оказывает гипотензивное действие, увеличивая экскрецию натрия. Препарат не только удаляет избыток

натрия из сосудистой стенки, снижая периферическое сосудистое сопротивление, но и несколько уменьшает объем циркулирующей крови (ОЦК). Сниженный ОЦК на уровне юкстагломерулярного аппарата почки приводит к увеличению синтеза ренина, а, следовательно, к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Комбинированная терапия, в состав которой, наряду с диуретиком, входит ингибитор АПФ, позволяет нейтрализовать контррегуляторное действие диуретика, ведет к усилению антигипертензивного эффекта и предупреждает эффект «ускользания» терапии.

- **Уменьшение частоты развития побочных эффектов.** Это обусловлено тем, что при комбинированной терапии используются меньшие дозы препаратов. Следовательно, побочные явления возникают значительно реже, чем при монотерапии. Более того, некоторые оптимальные комбинации приводят к тому, что компоненты терапии нейтрализуют некоторые побочные эффекты. Например, добавление ингибитора АПФ к диуретику позволяет уменьшить вероятность развития гипокалиемии, а диуретик в свою очередь предупреждает нежелательное повышение уровня калия в плазме, наблюдаемое иногда на фоне лечения ингибиторами АПФ.

- **Повышение приверженности терапии на фоне применения одной таблетки,** в состав которой входят два антигипертензивных компонента. Такая тактика делает терапию более простой и удобной для пациента, особенно если оба препарата действуют длительно и лекарство можно принимать один раз в день.

- **Более быстрое достижение целевого АД на фоне комбинированной терапии,** чем при использовании монотерапии. Это имеет особое значение для пациентов высокого риска ввиду того, что в исследовании VALUE большая степень снижения АД в первые 6 месяцев антигипертензивного лечения сопровождалась снижением количества сердечно-сосудистых событий [19]. Следовательно, пациентам высокого риска лечение следует начинать с комбинированной терапии.

- **Наиболее эффективная защита органов-мишеней по сравнению с монотерапией и,** следовательно, уменьшение сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Однако необходимо учитывать тот факт, что преимущества комбинированной терапии свойственны прежде всего рациональным комбинациям препаратов, к ним относятся:

- ингибитор АПФ + тиазидовый диуретик;
- ингибитор АПФ + антагонист кальция;
- блокатор ангиотензиновых рецепторов + тиазидовый диуретик;
- блокатор ангиотензиновых рецепторов + антагонист кальция;
- антагонист кальция + тиазидовый диуретик;
- бета-адреноблокатор + антагонист кальция (дигидропиридин).

Следует подчеркнуть, что комбинация тиазидовый диуретик и бета-адреноблокатор, которая с успехом применялась для снижения высокого АД, не может в на-

стоящее время считается оптимальной. Это обусловлено следующим обстоятельством: каждый из компонентов этой комбинации, а особенно их сочетание, оказывает неблагоприятные метаболические эффекты — усугубляет дислипидемию, повышает инсулинорезистентность и способствует развитию СД тип 2 [20]. Следовательно, этого сочетания препаратов следует избегать у больных метаболическим синдромом, когда риск диабета особенно велик. Метаанализ 22 крупных клинических исследований, в которых принимали участие более 143 тысяч пациентов с АГ, показал следующее: бета-адреноблокаторы и тиазидовые диуретики увеличивают риск развития СД; антагонисты кальция не влияют на скорость возникновения этого заболевания, а ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов уменьшают вероятность развития СД [21].

В связи с тем, что комбинированная терапия показана большому числу больных АГ, в последние годы большое распространение в клинической практике получили фиксированные комбинации антигипертензивных средств.

Преимущества использования фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов:

- исключение применения нерациональных комбинаций;
- содержание в них оптимальных доз антигипертензивных препаратов;
- удобство применения для больного;
- меньшая стоимость лечения, чем стоимость отдельных компонентов.

Фиксированная комбинация ингибитора АПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамид — препарат Нолипрел (Сервье, Франция) — с успехом используется в лечении больных ГБ. Вместе с тем в последние годы появились новые данные о преимуществах этого комбинированного препарата по сравнению с другими лекарствами.

Цель лечения больных ГБ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до нормального уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курения табака, дислипидемии, гипергликемии, ожирения), а также предупреждение развития или прогрессирования поражения органов-мишеней. Исходя из этих задач, стоящих перед клиницистом при лечении больных АГ, имеет значение не только гипотензивное действие препарата, но и его воздействие на факторы риска, и наличие у лекарственного средства кардиопротективного и нефропротективного действий. Кардиопротективное действие ингибиторов АПФ известно. Именно это послужило основанием для того, чтобы в Европейских рекомендациях по лечению больных АГ (2007) было указано, что наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности обуславливает предпочтительное использование ингибиторов АПФ у больных ГБ. Как было показано в двойном слепом исследовании PISCHEL, терапия нолипрелом по сравнению с монотерапией эналаприлом в большей сте-

пени уменьшает массу гипертрофированного миокарда ЛЖ у больных ГБ [22].

Ингибиторы АПФ обладают и нефропротективным действием. Европейские рекомендации по лечению АГ (2007) при наличии диабетической и недиабетической нефропатии, протеинурии или микроальбуминурии советуют использовать ингибиторы АПФ. Исследование PREMIER доказало, что на фоне лечения нолипрелом отмечается большая степень снижения альбуминурии, чем на фоне монотерапии эналаприлом [23]. В клиническом исследовании PROGRESS показано, что терапия периндоприлом (в сравнении с плацебо) приводит к снижению риска развития повторного инсульта на 28 %. Следует подчеркнуть, что при недостаточном снижении АД у больных в этом исследовании к лечению добавлялся индапамид (то есть использовалась комбинация препаратов, входящих в состав нолипрела).

Доказано, что ингибиторы АПФ оказывают протективное действие, уменьшая вероятность развития СД у больных АГ, получающих антигипертензивную терапию. Тиазидовые диуретики, напротив, могут ускорить развитие этого серьезного заболевания. Механизм, посредством которого диуретики увеличивают инсулинорезистентность, заключается в развитии гипокалиемии. Следовательно, чем меньше степень гипокалиемии, тем менее вероятность развития СД. Известно, что нолипрел относится к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам. Следовательно, вероятность развития СД, обусловленного терапией индапамидом, также практически отсутствует. Кроме того, добавление ингибитора АПФ к диуретику также уменьшает вероятность гипокалиемии и СД.

Особый интерес представляет влияние нолипрела на прогноз больных СД. Недавно завершилось исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Control Evaluation) — самое большое проспективное исследование из когда-либо проводившихся у больных СД (11 140 больных, из них у 69 % наблюдалась АГ) [15]. В исследовании оценена возможность уменьшения основных макрососудистых и микрососудистых осложнений у пациентов высокого риска с СД тип 2 путём снижения АД с помощью нолипрела форте и путем жесткого контроля уровня глюкозы с помощью диабетона МВ. В исследовании оценивались первичные конечные точки: микрососудистые осложнения (развитие или прогрессирование нефропатии, ретинопатии) и макрососудистые осложнения (нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность). Анализировалась и частота развития вторичных конечных точек: инсультов, случаев развития ИБС, а также смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Гипотеза, проверяемая у больных СД, получающих комбинацию периндоприл + индапамид в исследовании ADVANCE, может быть сформулирована следующим образом: позволяет ли снижение систолического АД ниже 145 мм рт. ст. получить дополнительные преимущества, а также получить одинаковые преимущества для пациентов с АГ и без таковой?

Итог этого исследования следующий: добавление комбинации периндоприла и индапамида к терапии пациентов с СД тип 2 приводит к снижению общей смертности на 14 %, сердечно-сосудистой смертности — на 18 %, снижению сердечно-сосудистых событий на 14 % и почечных осложнений на 21 %. Необходимо подчеркнуть, что эти позитивные результаты были выявлены у пациентов разного возраста, у мужчин и у женщин, у больных с АГ и с нормальным уровнем АД.

Собственный опыт сравнения комбинированной терапии и монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов полностью подтверждает данные литературы о целом ряде преимуществ комбинированного лечения. Сотрудниками кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова проведено сравнительное исследование эффективности и переносимости антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе с АГ 1–2 степени, I–II стадии без выраженной сопутствующей патологии. Возраст пациенток варьировал от 50 до 55 лет.

Нами сопоставлена эффективность монотерапии бета-адреноблокатором небивололом (Небилет, 5 мг в сутки), агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином (Физитенз, 0,4 мг в сутки), ингибитором АПФ эналаприлом (Энап, 20 мг в сутки), β_1 -адреноблокатором празозином (Пратсиол, 6 мг в сутки), тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Арифон, 2,5 мг в сутки), блокатором медленных кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда) нитрендипином (Унипресс, 20 мг в сутки) и комбинированной терапии — сочетанием периндоприла и индапамида (Нолипрел, Нолипрел форте).

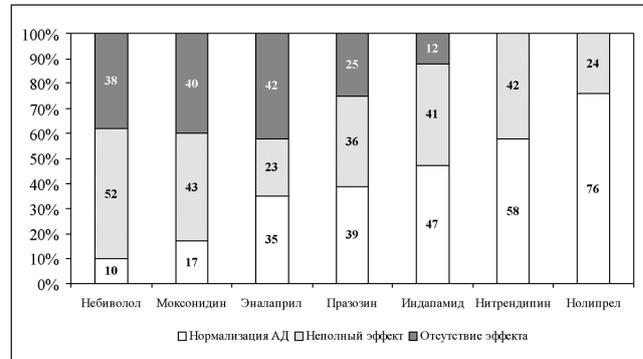
Эффект терапии оценен у 288 больных гипертонической болезнью: небиволол получали 24 пациентки, моксонидин — 30 больных, эналаприл — 43 больных, празозин — 28 пациенток, индапамид — 46 пациенток, нитрендипин — 39 больных, нолипрел и нолипрел форте получали 78 больных АГ. Длительность лечения составила от 3 до 12 месяцев.

Эффективность терапии оценивалась следующим образом: достижение АД менее 140/90 мм рт. ст. расценивалось как нормализация АД; снижение АД на 10 % и более от исходного уровня оценивалось как неполный эффект; если АД снижалось менее, чем на 10 % от исходного или не менялось, то делали вывод об отсутствии антигипертензивного эффекта.

Нормальный уровень АД при использовании монотерапии был достигнут лишь у 10 % больных, получавших небиволол, у 17 % пациенток, принимавших моксонидин, у 35 % больных на фоне лечения эналаприлом, у 39 % женщин, получавших празозин и у 58 % больных, получавших нитрендипин (рис. 1). Следовательно, на фоне большинства препаратов, использовавшихся в виде монотерапии, АД нормализовалось менее, чем у 50 % больных. Не ответили на монотерапию 12 % больных, получавших индапамид, 25 % пациенток, принимавших празозин, 38 % женщин, принимавших небиволол, 40 % пациенток, получавших моксонидин, и 42 % женщин, получавших эналаприл.

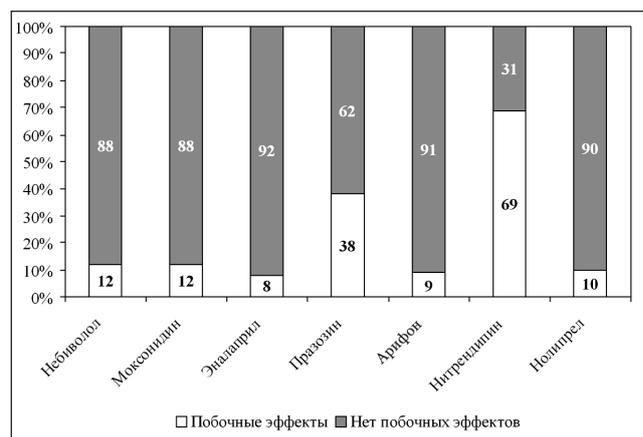
Комбинированная терапия ингибитором АПФ и диуретиком — препарат Нолипрел/Нолипрел форте — была эффективна практически у всех пациенток с АГ в постменопаузе — все больные «ответили на терапию», а у 76 % больных АД снизилось до нормального уровня.

Рисунок 1. Эффективность антигипертензивных препаратов у женщин в постменопаузе



При проведении терапии важно оценить не только эффективность, но и переносимость лечения, то есть частоту возникновения побочных эффектов. Реже всего нежелательные явления развивались на фоне лечения ингибитором АПФ эналаприлом (8 %) и диуретиком индапамидом (9 %) (рис. 2). Переносимость небиволола и моксонидина была сопоставима — побочные явления возникали у 12 % пациенток. На фоне лечения празозином и нитрендипином нежелательные явления встречались часто — в 38 % и 69 % случаев соответственно. Препараты с выраженным вазодилатирующим действием у многих больных вызывали сердцебиение, головные боли, ощущение жара в области лица, на фоне их приема нередко увеличивалось количество приливов, характерных для климактерического синдрома. Переносимость комбинированного препарата Нолипрел/Нолипрел форте была хорошей, нежелательные явления возникали лишь у 10 % пациенток, чаще всего это был сухой кашель, не требовавший отмены препарата. Следует отметить, что снижение АД происходило постепенно и ни у одной больной на фоне длительного лечения не было чрезмерного снижения АД.

Рисунок 2. Побочные эффекты антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе





Винсент Ван Гог «Влюбленная пара», Арль 1888г.

Нолипрел® А

улучшенная формула для лечения АГ



Известный комбинированный препарат Нолипрел становится ещё стабильнее¹ и гарантирует:

- * **высокую антигипертензивную эффективность**
- * **надёжную защиту сердца и почек**
- * **продление жизни**

1 таблетка в день

РУ № ЛСР-010490/08 от 24.12.2008 РУ № ЛСР-010489/08 от 24.12.2008



Москва, 115054, Павелецкая пл., д.2, стр.3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01

¹ E.Telejko. Current Medical Research and Opinion 2007; 23: 953-960.

Высокая эффективность Нолипрела у больных с АГ 1–2-й степени была продемонстрирована J. Chalmers et al. (2000) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании и в Российском исследовании ЭТАЛОН. Больные АГ в постменопаузе, как правило, относятся к категории высокого или очень высокого риска, так как, наряду с гипертонической болезнью, у них нередко имеют место избыточная масса тела, признаки метаболического синдрома, гипертрофия ЛЖ [25]. Следовательно, лечение этих пациенток целесообразно начинать с комбинированной терапии метаболически нейтральными препаратами, уменьшающими вероятность развития СД, обладающими кардиопротективными и нефропротективными свойствами, снижающими частоту сердечно-сосудистых осложнений. Всем этим условиям в полной мере отвечает сочетание ингибитора АПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида — препарат Нолипрел. Начать терапию следует с невысоких доз (Нолипрел), а при необходимости следует увеличить дозу препаратов (назначить Нолипрел форте) для достижения целевого уровня АД, который у пациентов высокого риска составляет менее 130/80 мм рт. ст., то есть ниже обычного.

Заключение

Комбинированная терапия антигипертензивными препаратами показана большинству пациентов с гипертонической болезнью для нормализации АД.

Выбор рациональной комбинации определяет не только успех в достижении целевого уровня АД, но и

предупреждает развитие или прогрессирование поражения органов-мишеней, уменьшает сердечно-сосудистые осложнения и смертность.

При лечении больных гипертонической болезнью необходимо учитывать тот факт, что чрезмерное снижение АД может быть опасно, особенно у больных с ишемической болезнью сердца и мозга.

Нолипрел/Нолипрел форте — эффективный комбинированный антигипертензивный препарат для лечения пациентов с АГ, в том числе женщин в постменопаузе и больных СД.

Литература

1. How well is hypertension controlled in Europe? European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension management. — 2007. — Vol. 8, № 3.
2. Zanchetti A., Hansson L., Clement D. et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profile: does a J-shaped curve exist in smokers? // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 797–804.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS // BMJ. — 1998. — Vol. 317. — P. 703–713.
4. 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) // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6 (Приложение).
6. Arima H., Chalmers J., Woodward M. et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for

- the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1201–1208.
7. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 782–788.
8. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on angina and hypertension: the ACTION trial // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 641–648.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libbi P. et al. CAMELOT investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2217–2225.
10. Carretero O., Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 329–335.
11. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 861–869.
12. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.
13. Jamerson K.A., Bakris G.L., Wun C.C. et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 793–801.
14. Kostis J.B. Treating hypertension in the very old // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1958–1960.
15. Poulter N.R. Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. S3–S8.
16. Teo K., Yusuf S., Sleight P. et al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination Study in ACE intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials // *Am. Heart J.* — 2004. Vol. 148. — P. 52–61.
17. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2805–2816.
18. Kjeldsen S.E., Julius S., Mancia G. et al. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1405–1412.
19. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.
20. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 3–10.
21. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 201–207.
22. Dahlöf B., Grosse P., Gueret P. et al. The PICXEL Investigators. Perindopril/Indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2063–2070.
23. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1063–1071.
24. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. et al. Long-term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in the elderly hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 327–337.
25. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. — СПб: издательство СПбГМУ, 2000. — 214 с.