

# Выбор комбинированной терапии для лечения артериальной гипертензии у пациентов высокого риска

👁 О.А. Кисляк, А.В. Лабутин, М.В. Похильченко, Т.В. Латышев

*Кафедра госпитальной терапии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Выбор антигипертензивных препаратов для включения в комбинацию должен быть основан на рекомендациях РМОАГ/ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр), в которых представлены наиболее эффективные и рациональные комбинации и показания к их применению. Существенно повысить эффективность лечения можно при использовании фиксированных комбинаций. В исследовании при участии пациентов высокого риска с неконтролируемой артериальной гипертензией II и III степени показано, что Нолипрел А Би-форте (фиксированная комбинация периндоприла А 10 мг и индапамида 2,5 мг) является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, позволяющим достичь целевого артериального давления у подавляющего большинства пациентов высокого и очень высокого риска. Нолипрел А Би-форте может быть рекомендован для терапии первой линии при систолическом артериальном давлении  $\geq 170$  мм рт. ст.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, пациенты высокого и очень высокого риска.

В настоящее время для лечения **артериальной гипертензии** (АГ) всё чаще используют комбинированную терапию. По данным большинства исследований, комбинированная терапия позволяет достичь более выраженного снижения **артериального давления** (АД) у большего количества пациентов, чем монотерапия. Так, в исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) снижение АД  $< 140/90$  мм рт. ст. было достигнуто у 92% пациентов, причем большинству больных потребовалась комбинированная терапия. В последующем эти данные были подтверждены во многих других исследованиях. Согласно результатам исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), достижение целе-

вого АД у 9 из 10 пациентов высокого риска возможно только при использовании комбинированной терапии. Следует отметить, что усиление эффекта комбинации двух препаратов с различным механизмом действия позволяет достичь снижения АД при использовании различных доз препаратов, что дает возможность производить адекватный выбор в различных клинических ситуациях. Более того, достижение целевого АД должно осуществляться быстро, так как именно быстрое снижение АД и его поддержание в дальнейшем наиболее важно с точки зрения профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это доказано в исследовании Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE): при более быстром и значительном снижении АД отмечалось существен-

*Контактная информация:* Кисляк Оксана Андреевна, kisliakoa@mail.ru

Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП

| ИАПФ + ТД                                  | ИАПФ + АГ                                | БРА + ТД                                   | БРА + АГ                                 | АК + ТД         | АК + β-ЛБ                                | ТД + β-ЛБ       |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|-----------------|
| ХСН                                        | ИБС                                      | ХСН                                        | ИБС                                      | ИСАГ            | ИБС                                      | ХСН             |
| Диабетическая и недиабетическая нефропатия | ГЛЖ                                      | Диабетическая и недиабетическая нефропатия | ГЛЖ                                      | Пожилый возраст | Атеросклероз сонных и коронарных артерий | Перенесенный ИМ |
| МАУ                                        | Атеросклероз сонных и коронарных артерий | МАУ                                        | Атеросклероз сонных и коронарных артерий | ИБС             | и коронарных артерий                     | Тахикардия      |
| ГЛЖ                                        | Дислипидемия                             | ГЛЖ                                        | Дислипидемия                             |                 | Тахикардия                               | Пожилый возраст |
| СД                                         | СД                                       | СД                                         | СД                                       |                 | ИСАГ                                     |                 |
| МС                                         | МС                                       | МС                                         | МС                                       |                 | Пожилый возраст                          |                 |
| Пожилый возраст                            | МС                                       | Пожилый возраст                            | Пожилый возраст                          |                 | Беременность                             |                 |
| ИСАГ                                       | Пожилый возраст                          | ИСАГ                                       | ИСАГ                                     |                 |                                          |                 |
|                                            | ИСАГ                                     | Кашель при приеме ИАПФ                     | Кашель при приеме ИАПФ                   |                 |                                          |                 |

Обозначения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ное уменьшение сердечно-сосудистого риска. Именно поэтому пациентам высокого риска необходимо снижать АД как можно быстрее, что осуществимо лишь при использовании комбинированной терапии.

В связи с этим в последних рекомендациях РМОАГ/ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ 2010 г. (четвертый пересмотр) указывается, что комбинированное лечение **антигипертензивными препаратами** (АГП) на начальном этапе терапии показано подавляющему числу больных АГ с высоким и очень высоким риском.

Критериями высокого и очень высокого риска являются:

- **систолическое АД (САД)**  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или **диастолическое АД (ДАД)**  $\geq 110$  мм рт. ст.;
- САД  $> 160$  мм рт. ст. при низком ДАД ( $< 70$  мм рт. ст.);
- **сахарный диабет (СД);**
- метаболический синдром;
- $\geq 3$  факторов риска;
- поражение органов мишеней:
  - **гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)** по данным ЭКГ или эхокардиографии;
  - ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (толщина интимы–медии  $> 0,9$  мм или атеросклеротическая бляшка);
  - увеличение жесткости стенки артерий;
  - умеренное повышение уровня сывороточного креатинина;
  - уменьшение скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина;
  - микроальбуминурия или протеинурия;
- ассоциированные клинические состояния.

Комбинированная терапия должна быть рациональной, безопасной и эффективной. У препаратов, входящих в состав комбинированной терапии, должны быть различные и взаимодополняющие механизмы действия. Комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и

улучшению переносимости по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

В соответствии с этими требованиями и результатами многочисленных исследований предложены наиболее эффективные комбинации АГП, каждая из которых имеет свои преимущественные показания (таблица):

- **тиазидный диуретик (ТД) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);**
- **ТД и блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА);**
- **антагонист кальция (АК) и ИАПФ;**
- **АК и БРА;**
- **АК и ТД;**
- **$\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) и АК (дигидропиридиновый);**
- **ТД и  $\beta$ -АБ.**

В состав большинства рекомендуемых комбинаций АГП, как правило, входят блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА). Помимо отчетливого гипотензивного эффекта оба класса препаратов обладают способностью оказывать органопротективное действие и предотвращать возникновение новых случаев СД.

В практической кардиологии чаще всего применяются комбинации ИАПФ и ТД. По данным российского фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III, результаты которого были опубликованы в 2009 г., данную комбинацию назначают 82% российских врачей (рис. 1).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента имеют наиболее длительную историю применения при АГ; у практических врачей накоплен огромный опыт их использования. Доказательная база эффективности, безопасности и положительного влияния ИАПФ на прогноз при лечении пациентов с АГ также является наиболее прочной. Выделяют следующие сердечно-сосудистые эффекты ИАПФ: системную

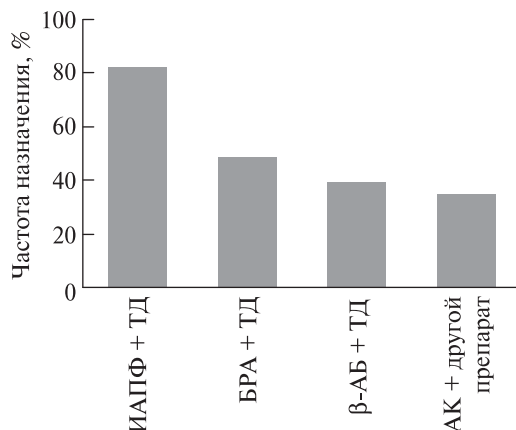


Рис. 1. Наиболее часто назначаемые комбинации АГП по данным исследования ПИФАГОР III.

артериальную вазодилатацию без развития рефлекторной тахикардии, венозную вазодилатацию, предотвращение дилатации желудочков сердца, обратное развитие ГЛЖ и утолщения артериальной стенки, коронарную вазодилатацию, подавление реперфузионных желудочковых аритмий, уменьшение задержки натрия и воды, увеличение содержания калия и др.

Рекомендуется проводить титрование ИАПФ до достижения доз, эффективность которых была продемонстрирована в крупных контролируемых исследованиях. Добавление ИАПФ к другим видам лечения позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД и ишемической болезнью сердца. Пациентам после инфаркта миокарда рекомендуется раннее назначение ИАПФ, так как в этом случае снижается частота повторного инфаркта миокарда и смерти (положительные эффекты связаны со свойствами данных препаратов, а также с небольшим снижением АД).

Снижение АД при применении ИАПФ достигается как за счет блокады образования ангиотензина II, так и за счет повышения уровня брадикинина. Это наряду с другими причинами объясняет тот факт, что

ИАПФ эффективны у большинства пациентов с АГ независимо от уровня ренина. Важно и то, что ангиотензин II не только оказывает прямое вазоконстрикторное действие, но и повышает уровень пресинаптического высвобождения норадреналина, поэтому ИАПФ несколько снижают симпатическую активность.

Другим компонентом самой популярной комбинации являются диуретики, которые используются для лечения АГ значительно дольше, чем другие АГП, а именно с конца 1950-х годов. За эти годы отношение к диуретикам существенно изменилось. Однако в настоящее время можно с уверенностью говорить о том, что диуретики являются одним из наиболее ценных классов АГП, на что указывают как международные, так и отечественные рекомендации по лечению АГ. Ценность этих препаратов и их положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность доказаны в многочисленных многоцентровых проспективных исследованиях. В последние годы получены важные данные о том, что по эффективности и способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний они не уступают так называемым новым препаратам.

Одной из наиболее эффективных комбинаций ИАПФ и ТД является комбинация периндоприла и индапамида. При проведении комбинированного анализа данных трех крупных клинических исследований (PROGRESS, ADVANCE и EUROPA) в 2009 г. были получены убедительные доказательства влияния данной комбинации на конечные точки. Результаты анализа, основанного на данных 29463 пациентов, свидетельствуют о том, что комбинация периндоприла и индапамида снижает риск смертности от всех причин и тяжелых сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,001$ ).

Указанные препараты можно использовать в виде не только свободной, но и фиксированной комбинации. В последнее время наблюдается значительное увеличение

частоты использования фиксированных комбинаций АГП для лечения АГ. Это связано прежде всего с тем, что их применение позволяет снизить АД у большего количества пациентов, сократить время, необходимое для достижения целевого уровня АД, повысить ответ на терапию и уменьшить частоту возникновения побочных эффектов. Результаты метаанализа 15 клинических исследований, в которых сравнивались свободные и фиксированные комбинации, свидетельствуют о том, что нормализация САД и ДАД достоверно чаще наблюдалась при применении фиксированных комбинаций АГП. Кроме того, на фоне использования фиксированных комбинаций отмечена более высокая приверженность пациентов к лечению и меньшее количество побочных эффектов и госпитализаций.

Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида в трех вариантах (Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте) привлекательна еще и потому, что позволяет дифференцированно подходить к назначению этих препаратов у пациентов с высоким и очень высоким риском и разной степенью АГ. Как показывает практика, у пациентов с АГ I степени и, в некоторых случаях, с АГ II степени эффективный контроль АД может быть достигнут при использовании Нолипрела А и Нолипрела А форте, а при неконтролируемой АГ II и III степени часто возникает необходимость в назначении данной комбинации в высокой дозе — Нолипрела А Би-форте (периндоприл А 10 мг и индапамид 2,5 мг).

Для оценки эффективности и безопасности препарата Нолипрел А Би-форте у пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени в центре РНИМУ было проведено клиническое исследование. Основанием для выполнения данной работы стали результаты исследования СТРАТЕГИЯ А, согласно которым 22,3% пациентов с неконтролируемой АГ II степени потребовалось назначение именно такой высокодо-

зовой комбинации периндоприла А и индапамида.

В ходе исследования проведена оценка эффективности и переносимости препарата Нолипрел А Би-форте (периндоприл А 10 мг и индапамид 2,5 мг) у 30 пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени на фоне предшествующей терапии свободными комбинациями блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и диуретиков. Средний возраст пациентов составил  $58,9 \pm 6,7$  года. Все участники исследования были пациентами высокого и очень высокого риска. Пациентов разделили на две группы: в 1-ю группу вошло 16 пациентов с АГ II и III степени, которым вместо предшествующей терапии был назначен Нолипрел А Би-форте; во 2-ю группу вошло 14 пациентов с АГ II степени, которым был назначен Нолипрел А форте. На 7-й (САД  $\geq 160$  мм рт. ст.) и 14-й (САД  $\geq 150$  мм рт. ст.) день исследования пациентам 2-й группы назначали Нолипрел А Би-форте.

На фоне терапии отмечено существенное снижение клинического АД в обеих группах к 14-му дню и по истечении 12 нед от начала лечения, а также значительное снижение САД и ДАД за сутки, день и ночь при проведении **суточного мониторингирования АД (СМАД)**. Наиболее существенная динамика САД и ДАД по данным СМАД была выявлена в группе пациентов, получавших Нолипрел А Би-форте (рис. 2).

Поскольку в 1-й группе у большинства пациентов была неконтролируемая АГ III степени, то при исходном СМАД у них наблюдались особенно высокие средние значения САД и ДАД. В этой группе медиана САД за сутки составила 158 (136; 168) мм рт. ст., среднее значение —  $155,06 \pm 10,65$  мм рт. ст., а в группе, исходно получавшей Нолипрел А форте, — 151 (127; 162) и  $149,64 \pm 11,90$  мм рт. ст. соответственно.

Целевое САД было достигнуто у 83,4% участников исследования, целевое ДАД — у 96,7%. В 1-й группе целевое САД достигнуто у 90,5% пациентов, целевое ДАД — у

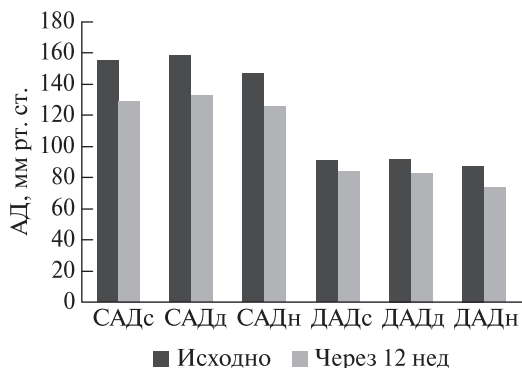


Рис. 2. Динамика АД по данным СМАД при лечении Нолипрелом А Би-форте. с — сутки, д — день, н — ночь.

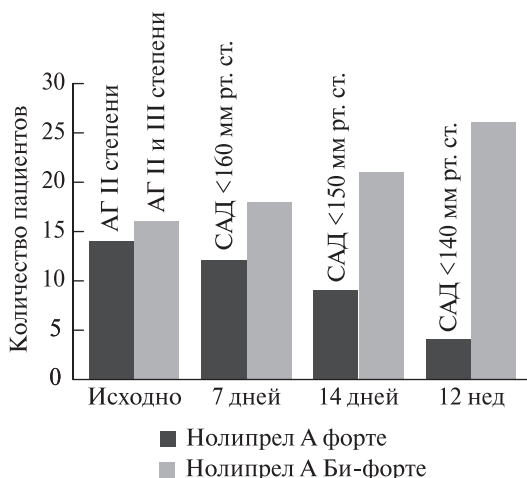


Рис. 3. Лечение пациентов с АГ II и III степени Нолипрелом А форте и Нолипрелом А Би-форте.

100%, во 2-й — у 71,5 и 92,9% пациентов соответственно, причем в процессе лечения 10 пациентов 2-й группы были переведены на Нолипрел А Би-форте. Через 12 нед лечения Нолипрел А Би-форте был рекомендован 87,6% пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени (рис. 3). Через 12 нед лечения Нолипрелом А Би-форте динамики лабораторных показателей и серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что Нолипрел А Би-форте (фиксированная комбинация периндоприла А 10 мг и индапамида 2,5 мг) является эффективным и безопасным АГП, позволяющим достичь целевого АД у подавляющего большинства пациентов высокого и

очень высокого риска с неконтролируемой АГ II и III степени, и может быть рекомендован для терапии первой линии при САД  $\geq 170$  мм рт. ст.

*С рекомендуемой литературой  
вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Combination Antihypertensive Therapy in High-Risk Patients

O.A. Kislyak, A.V. Labutin, M.V. Pokhilchenko, and T.V. Latyshev

Combination antihypertensive therapy should be chosen in accordance with the 2010 Russian Medical Society for Arterial Hypertension/Society of Cardiology of the Russian Federation Guidelines. They include the most effective and rational combinations and indications for their administration. Fixed-dose combinations can significantly improve the efficacy of the treatment. The study of high-risk patients with uncontrolled arterial hypertension of 2–3 degree showed that Noliprel A Bi-forte (perindopril arginine 10 mg/indapamide 2.5 mg) was safe and effective and allowed to achieve target blood pressure in the vast majority of high- and very high-risk patients. Noliprel A Bi-forte can be recommended as a first-line therapy for patients with systolic blood pressure  $\geq 170$  mm Hg.

**Key words:** arterial hypertension, combination therapy, fixed-dose combination, high-risk patients, very high-risk patients.



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.  
**Подписной индекс 37211.**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.  
**Подписной индекс 81610.**