

КЛИП–АККОРД: фокус на полнодозовую комбинацию

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава. Москва, Россия

CLIP-ACCORD: focus on full-dose combination

I.E. Chazova, L.G. Ratova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией эналаприла и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (Ко-Ренитек®) у больных артериальной гипертензией (АГ) с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. КЛИП–АККОРД – многоцентровая, международная, открытая, проспективная программа. В программе КЛИП–АККОРД суммарно принимают участие 6 тыс. пациентов из 21 города России, Украины и Беларуси. В настоящий момент завершили участие в программе 4224 пациента с АГ, из них 37% мужчин и 63% женщин, в возрасте 20–85 лет, со средней длительностью АГ 8,4±7,6 года. В программе участвовали больные АГ, риск развития ССО у которых, оценивался как высокий и очень высокий; антигипертензивная терапия у них была неэффективна либо вообще не проводилась. Ко-Ренитек® назначали один раз в день с 8 до 10 часов утра. Если через 4 недели пациент достигал целевого уровня АД, то он продолжал лечение подобранной дозой препарата еще в течение 8 недель. При недостижении целевого уровня АД увеличивали дозу Ко-Ренитека® и/или к терапии добавляли другой антигипертензивный препарат. Полностью завершили программу 4203 пациента.

Результаты. Исходно артериальное давление (АД) соответствовало I степени тяжести АГ у 3%; II ст. у 67% и III ст. у 30% пациентов по классификации ВНОК 2004. Через 4 недели лечения Ко-Ренитеком® полная нормализация АД достигнута у 41% больных, I степень повышения АД оставалась у 40%, II ст. у 18% и III ст. у 1% больных. Доза Ко-Ренитека® была увеличена у 26% пациентов; другие антигипертензивные препараты добавлены 15% больных. Целевого уровня АД через 12 недель лечения Ко-Ренитеком® достигли 82%. Уменьшение клинических проявлений АГ отметили 98%. По окончании программы лечение Ко-Ренитеком® продолжили 98% больных.

Заключение. Антигипертензивная терапия Ко-Ренитеком® у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО эффективна в полнодозовой комбинации, обеспечивая достижение целевого уровня АД у 82%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Ко-Ренитек®, полнодозовая комбинация, целевой уровень АД.

In CLIP-ACCORD study, 6000 patients from 21 cities of Russia, Ukraine, and Belorussia are participating.

Aim. To study antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination of enalapril and thiazide diuretic hydrochlorthiazide (Co-Renitec®) among patients with arterial hypertension (AH) and high or very high risk of cardiovascular complications (CVC), in real-world clinical practice settings.

Material and methods. CLIP-ACCORD is a multi-center, international, open prospective program. At present, 4224 AH patients (37% of males, 63% of females, aged 20–85 years; mean AH duration 8.4±7.6 (0–50) years) completed study protocol. The program included AH patients with high or very high CVD risk; antihypertensive therapy, if any, was ineffective. Co-Renitec® was administered once per day, at 8–10 AM. If target blood pressure (BP) level was achieved 4 weeks later, therapy in the same dose continued for another 8 weeks. Otherwise, Co-Renitec® dose was increased, and/or other antihypertensive agent was added. Full data were available for 4203 participants.

Results. At baseline, BP was at Stage I AH level (National Cardiology Society classification, 2004) in 3% of patients; at Stage II level – in 67%; and at Stage III level – in 30%. After four-week Co-Renitec® treatment, complete BP normalization was achieved in 41% of participants, Stage I BP was registered in 40% of patients, Stage II – in 18%, and Stage III – in 1%. Co-Renitec® dose was increased in 26% of patients; other antihypertensive medications were added in 15%. After 12 weeks of Co-Renitec® treatment, target BP levels were achieved in 82% of patients. AH clinical symptoms improved in 98% of participants. After program end, 98% of participants continued Co-Renitec® intake.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 414-61-86

e-mail: lratova@mail.ru

Conclusion. Co-Renitec® antihypertensive therapy in AH patients with high and very high CVC risk was effective in full-dose combination, and facilitated target BP level achievement in 82% of patients.

Key words: Arterial hypertension, Co-Renitec®, full-dose combination, target blood pressure level.

Необходимость достижения целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) доказана и не подлежит сомнению. Для снижения АД можно использовать различные антигипертензивные препараты, однако не все они обладают достаточной эффективностью. Как показывает клиническая практика, эмпирический подбор антигипертензивного препарата в виде монотерапии долог, редко приводит к успеху и увеличивает риск развития нежелательных явлений из-за применения высоких доз, что снижает приверженность пациента лечению. Стратегия применения комбинированной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия уже на старте лечения, напротив, дает значительно больше шансов на успешный контроль АД. В последнее время в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается назначению комбинации антигипертензивных лекарств [1]. В связи с тем, что комбинированная терапия АГ стала одним из основных направлений в лечении больных АГ, более широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов выпускаются и используются уже ~20 лет и доказали свою высокую эффективность и безопасность.

В настоящее время комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика наиболее часто назначается среди всех нефиксированных и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Высокая эффективность и безопасность такой комбинации в терапии АГ отмечена в рекомендациях ВОЗ, ЕОГ – ЕОК, JNC 7 и в рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ [1-4]. Применение комбинации ИАПФ+диуретик позволяет достигать целевого уровня АД большему числу пациентов, чем при применении каждого из этих препаратов в виде монотерапии. Обладая высокой антигипертензивной эффективностью, эта комбинация показала разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ);

нефропротекции, особенно, у пациентов с сахарным диабетом (СД); способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию (ЭФ). Данная комбинация антигипертензивных препаратов показана в первую очередь пациентам с АД $\geq 160/100$ мм рт.ст., при высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО), пожилым больным и при неэффективности монотерапии.

ИАПФ в сочетании с небольшими дозами диуретиков выпускаются в виде фиксированных комбинированных лекарственных форм. Одной из наиболее популярных фиксированных комбинаций является оригинальный препарат Ко-Ренитек® (Мерк Шарп и Доум, Инк., Швейцария). В его состав входят: эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг. Особенностью препарата служит оптимальная доза ИАПФ, что делает его полнодозовой фиксированной комбинацией. С этим препаратом уже проведены многочисленные исследования, доказавшие его эффективность, безопасность и органопротективный эффект. Однако широкомасштабных исследований в отечественной, амбулаторной, клинической практике не было. Оценка эффективности и безопасности применения Ко-Ренитека® в поликлинической практике у больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО является актуальной проблемой. Для ее решения секцией Артериальной гипертонии ВНОК была инициирована программа «КЛИП-АККОРД» (КЛИническая Программа Антигипертензивной Комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День).

Цель программы – изучить антигипертензивную эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ эналаприла и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (Ко-Ренитек®) у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО в условиях реальной клинической практики. Задачи программы следующие:

- изучить антигипертензивную эффективность лечения Ко-Ренитеком® больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО;
- определить сроки достижения целевого уровня АД и необходимую для этого дозу препарата;

- изучить динамику показателей суточного профиля (СП) АД на фоне терапии Ко-Ренитеком® (у части больных);
- сравнить эффективность лечения Ко-Ренитеком® в зависимости от стартовой дозы;
- сравнить эффективность лечения Ко-Ренитеком® в зависимости от возраста, пола, наличия факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний;
- сравнить эффективность лечения Ко-Ренитеком® в зависимости от региона проживания у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО.

Материал и методы

КЛИП-АККОРД — многоцентровая, международная, открытая, проспективная программа. В программе примут участие ~ 6 тыс. пациентов из 21 города (30 центров) России, Украины и Беларуси: Москва — 7 центров, Санкт Петербург — 2, Ярославль — 1, Самара — 2, Нижний Новгород — 1, Казань — 1, Ростов-на-Дону — 1, Краснодар — 1, Екатеринбург — 1, Уфа — 1, Пермь — 1, Челябинск — 1, Новосибирск — 1, Омск — 1, Красноярск — 1, Тюмень — 1, Иркутск — 1, Киев — 2, Донецк — 1, Днепрпетровск — 1, Минск — 1.

В программе участвовали только те пациенты с АГ, риск развития ССО у которых оценивался как высокий и очень высокий; антигипертензивная терапия у них была неэффективна или вообще не проводилась. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или острый инфаркт миокарда (ИМ) в течение последних 6 месяцев, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз в 3 раза и более) и почек (креатинин > 160 мкмоль/л, гиперкалиемия). У пациентов, соответствующих критериям включения в программу, отменяли проводимую антигипертензивную терапию, кроме β -адреноблокаторов (БАБ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и начинали лечение Ко-Ренитеком® в дозе 0,5-2 таблетки (по выбору врача). Длительность наблюдения пациентов составила 12-14 недель.

Ко-Ренитек® назначали один раз в сутки, с 8 до 10 часов утра. Если через 4 недели пациент достигал целевого уровня АД, то он продолжал лечение подобранной дозой Ко-Ренитека® еще в течение 8 недель. При недостижении целевого уровня АД увеличивали дозу Ко-Ренитека® и/или к терапии добавляли другой антигипертензивный препарат. Все больные продолжили лечение еще в течение 8 недель.

Исходно, через 4 и 12 недель лечения всем больным измерялось АД клиническое (кл.), фиксировались сопутствующая терапия и нежелательные явления. АД кл. определялось как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха, спустя 24-26 часов после приема препарата. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение диастолического АД (ДАД) кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и систолического АД (САД) кл. на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл.

на фоне терапии считалось достижение АД $< 140/90$ мм рт.ст. у всех больных и $< 130/80$ мм рт.ст. у пациентов с СД [4].

В настоящее время полностью завершили программу пациенты из Самары (региональный координатор программы — Н.Н. Крюков), Краснодар (Н.А. Спиропулос), Ростова-на-Дону (А.А. Кастанаян), Минска (Т.А. Нечесова), Нижнего Новгорода (И.В. Фомин), Перми (М.В. Воронина), Москвы (И.Х. Байчоров, Н.П. Корженков, Ф.А. Вилковский, Л.И. Жабина, Н.П. Алексеева, Е.Б. Сивкова, О.М. Драпкина), Омска (Г.И. Нечаева), Санкт-Петербурга (Л.А. Лутаенко), Екатеринбурга (М.В. Архипов), Красноярск (С.Ю. Никулина), Новосибирск (Н.Г. Мезенцева) и Тюмени (Л.И. Гапон) всего 4224 пациента с АГ, из них: 37% мужчин и 63% женщин, в возрасте 20-85 лет (средний возраст $55,4 \pm 10$), средняя длительность АГ $8,4 \pm 7,6$ (0-50) года.

При статистическом анализе использовался пакет компьютерных программ Statistica 5.5, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При оценке динамики показателей на фоне лечения различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$.

Результаты и обсуждение

При включении в программу антигипертензивную терапию получали 84% пациентов, из них ИАПФ принимали 53% больных; антагонисты кальция 17%; диуретики 27%; БАБ 31%; препараты центрального действия 2%; α -адреноблокаторы 0,2% и прочие препараты 11% пациентов.

Исходно ПОМ в виде ГЛЖ диагностировано у 85%; ангиопатии сетчатки у 90%; атеросклеротические бляшки в аорте или крупных артериях у 20%; микроальбуминурия (МАУ) у 15% больных. Осложнения АГ, сопутствующие заболевания и ассоциированные клинические состояния (АКС) в виде ОНМК были у 6%; острый ИМ у 10%; ИБС у 36%; недостаточность кровообращения (НК) I ст. по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) у 22%; СД у 15%, атеросклероз периферических артерий с клинической симптоматикой у 8%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) у 1% и ретинопатия у 0,6% пациентов.

Сопутствующие заболевания имели место у 75% пациентов: ИБС — у 1521 (36%) пациента, из них ИМ в анамнезе — у 421. Только 48% больных ИБС принимали БАБ. При этом у половины этих больных они были отменены, хотя по условиям исследования этого не требовалось. Отмену БАБ объясняли тем, что причиной их назначения была АГ, а не ИБС. Другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были у 30%; эндокринная патология у 20% (СД 1 типа у 3 и СД 2 типа у 640 больных); патология мочеполовой системы у 7%; болез-

ни желудочно-кишечного тракта у 11%; патология центральной нервной системы у 11%; заболеваний легких у 5%; патология опорно-двигательного аппарата у 8%; псориаз у 0,1% больных.

Исходно на фоне назначенного лечения АД соответствовало I степени (ст.) тяжести АГ у 3%; II ст. у 67% и III ст. у 30% пациентов, согласно классификации ВНОК 2004 по уровню АД (рисунок 1). Средняя доза Ко-Ренитека®, назначенная больным, составила $0,9 \pm 0,2$ таблетки (0,5-2 таблетки): 0,5 таблетки принимали 15% пациентов; 1 таблетку – 82%; 1,5 таблетки принимал 1% и 2 таблетки – 2% пациентов (рисунок 2).

Через 4 недели лечения Ко-Ренитеком® в целом по группе АД кл. составило $142,4 \pm 14,9 / 87,2 \pm 8,5$ ммрт.ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) $72,5 \pm 7,3$ ударов в минуту. Полная нормализация АД была достигнута у 41% больных, I ст. повышения АД оставалась у 40%, II ст. у 18% и III ст. у 1% пациентов (рисунок 1). На этом визите доза Ко-Ренитека® была увеличена у 26% пациентов; другие антигипертензивные препараты добавлены 15% больным. Уменьшение клинических проявлений АГ отметили 97% больных.

От 4 к 12 неделе лечения произошло дополнительное снижение АД кл. с $142,4 \pm 14,9 / 87,2 \pm 8,5$ до $130,9 \pm 10,7 / 81,2 \pm 6,5$ ммрт.ст. ($p < 0,0001$), ЧСС составила $70,1 \pm 5,9$ ударов в минуту. Снижение АД кл. наблюдалось в основном у пациентов, которым была увеличена доза Ко-Ренитека® либо дополнительно назначены другие антигипертензивные препараты.

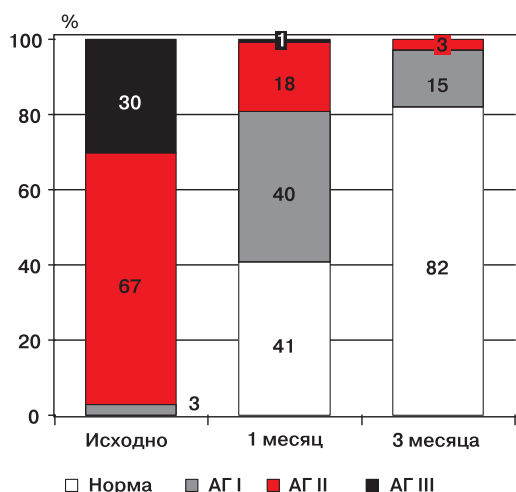


Рис. 1 Достижение целевого уровня АД на фоне лечения Ко-Ренитеком® (n=4203).

На третьем визите средняя доза Ко-Ренитека®, принимаемая пациентами, составила $1,1 \pm 0,4$ таблетки (0,5-2 таблетки), что соответствует дозе эналаприла $22,3 \pm 7,6$ мг (10-40 мг) и дозе гидрохлоротиазида $14,0 \pm 4,7$ мг (6,25-25,0 мг). При этом 0,5 таблетки принимали 8% пациентов, 1 таблетку – 72%, 1,5 таблетки – 9%, 2 таблетки – 11% пациентов (рисунок 2). Доза Ко-Ренитека® была увеличена у 1,5% пациентов; дополнительные антигипертензивные препараты назначены 18% больных.

Целевого уровня АД за 12 недель терапии Ко-Ренитеком® по САД достигли 84%, по ДАД 90% больных. Целевой уровень АД достигнут у 82% больных, по одному из показателей у 9% и не достигнут у 9% пациентов. Таким образом, АД нормализовалось у 82% больных, I ст. повышения АД оставалась у 15% и II ст. у 3% пациентов (рисунок 1). Уменьшение клинической симптоматики АГ через 12 недель лечения Ко-Ренитеком® отметили 98% больных.

Нежелательные явления через 4 недели лечения наблюдались у 3,9% пациентов, из них 0,3% пациентов выбыли из программы. У остальных больных отмена Ко-Ренитека® не требовалась, а к 12 неделе лечения количество нежелательных эффектов уменьшилось до 1,7%.

Полностью завершили участие в программе 99,5% пациентов. По окончании программы лечение Ко-Ренитеком® продолжили 98% больных. Из 85 пациентов, отказавшихся продолжить лечение Ко-Ренитеком®, 31 прекратили прием препарата без объяснения причин, 7 из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, 47 из-за развития нежелательных явлений: ка-

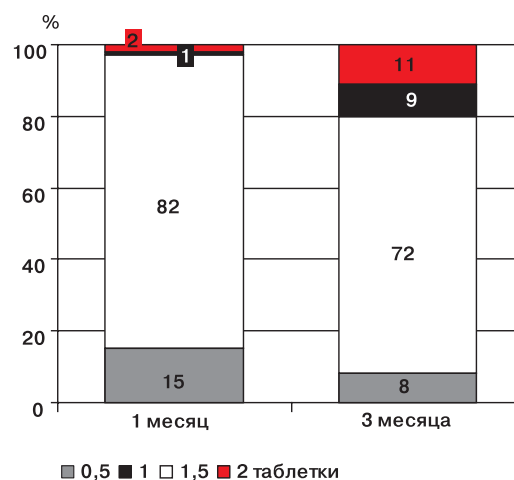


Рис. 2 Доза Ко-Ренитека® (n=4203).

шель — у 32, сыпь — у 2, головная боль — у 3, плохая переносимость снижения АД — у 3, общая слабость — у 2, пароксизм мерцательной аритмии (МА) — у 1 (причем МА диагностирована ранее), сердцебиение — у 2, боли в правом подреберье — у 1 и боли в пояснице — у 1 пациента.

Удовлетворение лечением оценивали по пятибалльной системе: от 1 — полностью не удовлетворен до 5 — полностью удовлетворен, отдельно для врачей и пациентов по 3 параметрам: с точки зрения эффективности, переносимости и удобства подбора дозы/приема. Средний балл среди врачей составил $4,8 \pm 0,008 / 4,9 \pm 0,007 / 4,9 \pm 0,005$ балла, среди пациентов — $4,8 \pm 0,008 / 4,8 \pm 0,008 / 4,9 \pm 0,005$ балла, соответственно.

Заключение

Антигипертензивная терапия Ко-Ренитеком® у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО показала хорошую

эффективность применения полнодозовой фиксированной комбинации, которая обеспечивает достижение целевого уровня АД у 82% больных.

Лечение Ко-Ренитеком® в дозе 0,5-2 таблетки (в среднем по группе — 1,2 таблетки) достоверно снизило САД, ДАД и пульсовое АД, не оказывая влияния на исходно нормальную ЧСС.

Лечение Ко-Ренитеком® характеризуется хорошей переносимостью, низкой частотой развития побочных эффектов препаратов и нежелательных явлений. Большая часть нежелательных явлений не требует отмены препарата и проходит самостоятельно в процессе лечения.

Врачи и пациенты удовлетворены результатами лечения Ко-Ренитеком® с точки зрения эффективности, переносимости и удобства подбора дозы/приема, что позволило достичь высокой приверженности пациентов лечению.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярный профиль»
2. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
3. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Blomck HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.

Поступила 16/01-2006