

Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет

А.О. Конради

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–37–33. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Конради Александра Олеговна).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, приверженность, врачебная инертность, валсартан, амлодипин, гидрохлортиазид.

Key advances in antihypertensive therapy during last decade

A.O. Konradi

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–37–33. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Head of the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Vice-Director of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Key words: hypertension, combination therapy, clinician inertia, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

Статья поступила в редакцию: 15.10.12. и принята к печати: 20.10.12.

Введение

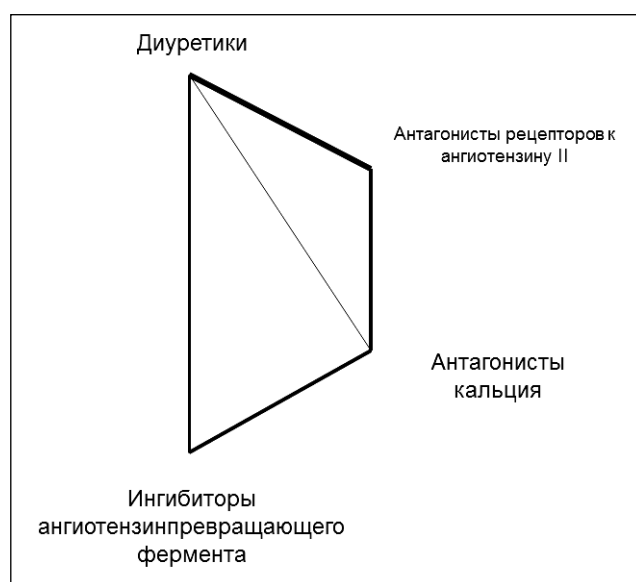
Несмотря на очевидные успехи в разработке лекарственной терапии для лечения артериальной гипертензии (АГ), последняя остается наиболее распространенным модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска в развитых странах, в том числе в России [1, 2]. Арсенал имеющихся сегодня антигипертензивных препаратов достаточно велик и, что интересно, в последние годы практически не пополняется новыми молекулами. Развитие терапевтических подходов к лечению АГ, в том числе резистентных форм, идет по линии разработки оптимальных лекарственных комбинаций на основе строгого патофизиологического обоснования. На современном этапе развития фармакологии в области АГ стало очевидно, что успех в лечении больных в отношении достижения целевого уровня артериального давления (АД) может быть достигнут в популяционном масштабе не столько путем создания новых молекул, которые, наверное, в ряде

случаев будут востребованы, сколько путем обеспечения лучшей приверженности пациентов, снижения роли таких проблем, как врачебная инертность, улучшения взаимодействия в системе врач-пациент [3, 4]. Одним из ключевых звеньев в достижении поставленной цели стало создание фиксированных лекарственных комбинаций, которые существенно облегчают процесс достижения целевого АД среди больных АГ и повышают приверженность к лечению. Идея фиксированных комбинаций претерпела новый виток своего развития, когда в состав терапии стали включать современные и максимально эффективные молекулы в оптимальных патофизиологических и фармакодинамических соотношениях, что обеспечило еще один качественный скачок в успешном лечении АГ. Отметим, что только за период с 2001 по 2012 год было разработано и одобрено для клинического применения 12 новых фиксированных лекарственных комбинаций для лечения АГ.

Современный состав комбинированной антигипертензивной терапии. Каким он должен быть?

Согласно существующей статистике, монотерапия может обеспечить достаточное снижение АД только у 25–30 % больных АГ, примерно треть пациентов могут достичь успеха при применении двухкомпонентной терапии, и еще у 30–35 % потребуются три препарата и более [5]. К истинно резистентным к терапии можно отнести по различным данным лишь 5–10 % больных.

Рисунок. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов (2009)



В 2009 году опубликовано обновление Европейских рекомендаций по лечению АГ [6], в котором среди оптимальных и рациональных комбинаций препаратов осталось всего два варианта: блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) и диуретик, блокатор РАС и антагонист кальция (рис.). В связи с этим в случае необходимости трехкомпонентной терапии единственной рациональной комбинацией является использование блокатора РАС, антагониста кальция группы дигидропиридинов и тиазидового диуретика. В данном контексте можно предположить, что вскоре определение рефрактерной к терапии АГ будет звучать не как неэффективность использования трехкомпонентной терапии, включая диуретик, в адекватных дозах, а как недостаточная эффективность применения блокатора РАС, антагониста кальция и тиазидового диуретика в адекватных дозах (безусловно, это не касается случаев индивидуальной непереносимости какого-то из данных компонентов или наличия противопоказаний к ним). Иными словами, вышеописанную лекарственную комбинацию сегодня должен получать каждый пациент с АГ, требующий

трехкомпонентной терапии, если по каким-либо причинам ему не показан иной состав комбинированной терапии. В частности, для пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда в состав терапии должен быть включен бета-адреноблокатор и так далее.

Что сегодня означает рациональная комбинированная терапия?

Положение о том, что комбинированная терапия обеспечивает больший антигипертензивный эффект, чем монотерапия, уже давно не нуждается в аргументации. Однако рациональной может считаться лишь комбинация, дающая так называемый аддитивный эффект, то есть степень снижения АД на комбинированной терапии должна быть больше, чем простая сумма эффектов монотерапии каждого из компонентов. Этот феномен объясняется воздействием препаратов с различными механизмами действия на различные звенья патогенеза АГ. Вторым требованием «рациональности» является взаимное уменьшение вероятности развития побочных эффектов. Наиболее очевидные позитивные взаимодействия наблюдаются как раз при тех комбинациях, которые признаны рациональными. Например, комбинация блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с антагонистом кальция амлодипином обеспечивает более выраженное снижение АД, чем каждый из препаратов в отдельности, а вызываемая блокадой рецепторов к ангиотензину II первого типа дилатация венных капилляров снижает частоту развития периферических отеков в ответ на дигидропиридиновый антагонист кальция [7]. Аналогично, не только данные многочисленных единичных исследований, но и метаанализ 43 рандомизированных исследований показал, что добавление гидрохлортиазида (ГХТЗ) к блокаде ангиотензиновых рецепторов обеспечивает аддитивный эффект в отношении снижения АД [8]. При этом совместное назначение этих групп препаратов практически полностью нивелирует возможное развитие гипогликемии в ответ на прием тиазидовых диуретиков [9]. Исходя из вышеизложенного, становится еще более очевидным, что тройная комбинация антигипертензивных препаратов сегодня — это сочетание блокатора РАС, антагониста кальция и небольшой дозы диуретика. Неудивительно, что среди зарегистрированных, начиная с 2000 года, тройных фиксированных комбинаций присутствуют препараты именно такого состава. Сегодня в России единственным доступным препаратом такой тройной комбинации является Ко-эксфорж (Новартис), представляющий собой хорошо изученную комбинацию валсартана, амлодипина

и ГХТЗ. В 2010 году FDA зарегистрировала еще два похожих препарата — комбинацию олмесартана, амлодипина и ГХТЗ и алискирена, амлодипина и ГХТЗ [10], которые еще несколько лет маловероятно будут доступны российским пациентам.

Вышесказанное иллюстрирует возрастающий интерес к разработке именно фиксированных рациональных комбинаций для лечения АГ. Это обусловлено целым рядом причин. Самая важная и очевидная из них — это улучшение приверженности пациентов к лечению при использовании фиксированных комбинаций. Пациенты за редким исключением предпочитают принимать как можно меньше лекарств, и вероятность хорошей приверженности к приему одной таблетки в день в разы превышает успешность трехкомпонентной терапии при назначении ее в виде свободных комбинаций [9]. Кроме того, использование фиксированных комбинаций важно и с точки зрения преодоления врачебной инертности (ВИ). Врачи по ряду объективных и субъективных причин не всегда готовы настойчиво добиваться целевого АД и использовать в лечении многокомпонентную терапию [10]. Наличие фиксированной комбинации субъективно облегчает для врача принятие решения о назначении трехкомпонентной терапии, а также предполагает и дальнейшую интенсификацию лечения при необходимости. Так, психологически добавить четвертый и пятый препарат значительно легче, если первые три пациент получает в виде фиксированной лекарственной комбинации. Не стоит забывать и о том, что назначение таких комбинаций требует меньше времени при выписке рецепта, особенно для льготной категории граждан, что также объясняет популярность таких лекарственных форм среди врачей и пациентов.

Насколько много пациентов нуждается в трехкомпонентной терапии, и как нам перестать ее опасаться?

Врачебная инертность в лечении АГ и страх перед избыточным снижением АД до сих пор остаются немаловажной причиной недостаточно эффективного лечения АГ в популяционном масштабе. Как уже упоминалось ранее, более трети всех больных АГ требует трехкомпонентной терапии, а у 10–15 % пациентов даже тройной комбинации может оказаться недостаточно. При этом в реальности врачи по-прежнему настроены на начало лечения с монотерапии и крайне осторожно относятся к активизации лечения, особенно у пожилых [11]. В реальности частота побочных эффектов и гипотензии очень мало зависит от числа принимаемых препаратов и целевого уровня АД, которого мы

пытаемся достичь. Еще в исследовании HOT [12] было показано, что независимо от групп лечения (с целевым уровнем АД 80, 85 и 90 мм рт. ст.) число побочных эффектов не различалось. Если говорить о конкретных результатах применения рациональной тройной комбинации, такой как Ко-эксфорж, то по данным регистрационного исследования частота гипотензии составила всего 1,5 %, что не превышает средний показатель для всех исследований по антигипертензивной терапии.

При этом необходимость более широкого использования тройной комбинации, особенно у тех групп пациентов, где достижение целевого уровня АД крайне важно и при этом затруднено, таких как больные сахарным диабетом, пожилые пациенты, пациенты с выраженными поражениями органов-мишеней очевидна. И создание фиксированных комбинаций как раз и призвано преодолеть этот психологический барьер и увеличить долю больных, получающих трехкомпонентную терапию. Учитывая низкую выявляемость АГ по России и относительно низкую мотивацию уже выявленных пациентов в отношении регулярности терапии, использование такой комбинации, в том числе на ранних этапах лечения, — единственная возможность удержать пациентов на терапии с достижением целевых значений АД.

Безусловно, даже у пациентов высокого риска со второй и третьей степенью АГ лечение следует начинать с двухкомпонентной терапии, но при ее недостаточной эффективности решение о добавлении третьего препарата должно приниматься достаточно быстро. Реально среди пациентов с АГ, приходящих на прием к кардиологу, большинство уже имеет в той или иной степени неудачный опыт приема тех или иных препаратов и их комбинаций. И, если больной уже находится на двухкомпонентной терапии, в том числе на какой-либо из распространенных фиксированных комбинаций (блокатор РАС и ГХТЗ), а его уровень АД выше целевого, то переход на терапию таким препаратом, как Ко-эксфорж, будет разумным и грамотным тактическим решением, так как обеспечивает интенсификацию лечения, не нарушая приверженность к нему.

Данные клинических исследований по эффективности и безопасности трехкомпонентной фиксированной комбинации

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения фиксированной комбинации валсартан + амлодипин + ГХТЗ (Вал/Амл/ГХТЗ, Ко-эксфорж, Новартис) в лечении больных АГ.

Одним из ключевых исследований в данной области было исследование Calhoun с соавтора-

Таблица

СРАВНЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ КО-ЭКСФОРЖЕМ И ДВОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ

НЯ, %	Амлодипин/ Валсартан/ ГХТЗ	Валсартан/ ГХТЗ	Амлодипин/ Валсартан	ГХТЗ/ Амлодипин
Все	45,2	45,3	44,9	48,3
Головокружение	7,7	7,0	2,3	3,9
Периферические отеки	4,5	0,9	8,5	8,9
Головная боль	4,3	5,4	4,9	7,0
Диспепсия	2,2	0,9	1,1	0,4
Слабость	2,2	2,7	2,1	1,4
Спазм мышц	2,2	1,3	1,2	0,9
Боль в спине	2,1	2,3	0,9	2,1
Назофарингит	2,1	2,3	2,3	2,1
Тошнота	2,1	1,3	1,8	2,1
СНЯ	0,9	1,3	0,7	0,9

Примечание: НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление; ГХТЗ — гидрохлортиазид.

ми, опубликованное в 2009 году [13]. Это было рандомизированное двойное слепое исследование сравнения тройной комбинации Вал/Амл/ГХТЗ 10/320/25 мг в течение 8 недель терапии со следующими двойными комбинациями: Вал/ГХТЗ 320/25 мг, Амл/Вал 10/320 мг и Амл/ГХТХ 10/25 мг однократно в день соответственно. Из 4285 включенных первично больных 2271 были рандомизированы и 2060 закончили исследование в соответствии с протоколом. Тройная терапия существенно превосходила по эффективности любую из двойных комбинаций ($p < 0,0001$ во всех случаях). Соответственно, доля больных, достигших целевого АД, была больше в группе тройной комбинации ($p < 0,0001$). Очень важно, что такая комбинация продемонстрировала хорошую переносимость, не отличающуюся по числу побочных эффектов от двойной терапии (табл.). Более выраженный антигипертензивный эффект тройной комбинации был подтвержден также данными суточного мониторинга АД. Преимущества тройной комбинации были в равной степени свойственны больным всех возрастов, любого пола, расы, национальности, а также не зависели от исходного АД.

Недавно был опубликован обзор проведенных в России наблюдательных исследований по комбинациям валсартана, амлодипина и ГХТЗ [14]. В частности, исследование РЕГАТА-ЭКСТРА было посвящено изучению именно фиксированной комбинации этих препаратов у 102 пациентов и показало, что достичь целевого АД возможно у 67,6 % пациентов, а в подгруппе исследования ЭКСТРА-2 доля больных, которые получали Эксфорж с добавлением ГХТЗ и достигли целевого АД, составила 85,3 %.

Немаловажным моментом в тройной комбинации является небольшая доза тиазидового диуретика, которая, особенно в сочетании с блокадой РАС, не обладает негативными метаболическими эффектами, не вызывая существенных изменений уровня глюкозы и показателей липидного спектра [15].

Заключение

В заключение, следует подчеркнуть, что внедрение трехкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов на основе блокады РАС, антагониста кальция и диуретика является ключевым достижением антигипертензивной терапии последних лет и обеспечивает реальную действенную альтернативу для тех больных, у которых достижение целевого АД стандартными подходами затруднено [16]. Сегодня такая фиксированная комбинация, как Ко-эксфорж (Новартис), обладает максимальной эффективностью среди препаратов, выпускаемых в виде одной таблетки, и хорошей переносимостью, а также с учетом состава выраженными органопротективными свойствами.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Литература

1. Egan B.M., Basile J.N. Controlling blood pressure in 50 % of all hypertensive patients: an achievable goal in the Healthy People 2010 Report? // *J. Investig. Med.* — 2003. — Vol. 51, № 6. — P. 373–385.
2. Touzé E., Coste J., Voicu M. et al. Importance of in-hospital initiation of therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention: IMplementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, № 6. — P. 1834–1843.
3. Hyman D.J., Pavlik V.N. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 160, № 15. — P. 2281–2286.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблема взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты научно-практической программы АРГУС-2 // *Кардиология*. — 2007. — Т. 47, № 3. — С. 38–47. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G. et al. The problem of the relation between physician and patient and the control of arterial hypertension in Russia: Main results of scientific and clinical program ARGUS-2 // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2007. — Vol. 47, № 3. — P. 38–47 [Russian].
5. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment, a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 25. — P. e510–e526.
6. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.
7. Phillip T. Two multicenter randomized placebo-controlled studies evaluation efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate hypertension // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29, № 4. — P. 563–580.
8. Conlin P.R., Spence J.D., Williams B. et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in the efficacy? // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 4, Pt. 1. — P. 418–426.
9. Poldermans D., Glazer R., Karagiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29, № 2. — P. 279–289.
10. Paulis L., Steckelings U.M., Unger T. Key advances in antihypertensive treatment // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2012. — Vol. 9, № 5. — P. 276–285.
11. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2010. — Vol. 303, № 20. — P. 2043–2050.
12. 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. HOT Study Group // *Lancet*. 1998. — Vol. 351, № 9118. — P. 1755–1762.
13. Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 32–39.
14. Карпов Ю.А., Подзолков В.И., Фомин В.В., Вигдорчик А.В. Российские наблюдательные исследования валсартана и комбинированной антигипертензивной терапии на его основе // *Системные гипертензии*. — 2011. — № 2. — С. 2–8. / Karpov Yu.A., Podzolkov V.I., Fomin V.V., Vigdorichik A.V. Russian observation studies of Valsartan and combination drugs based on Valsartan // *Systemic Hypertension [Sistemnye Gipertenzii]*. — 2011. — № 2. — P. 2–8 [Russian].
15. Volpe M., Tocci G. Rationale for triple fixed-dose combination therapy with an angiotensin II receptor blocker, a calcium channel blocker, and a thiazide diuretic // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2012. — Vol. 8. — P. 371–380.
16. de la Sierra A., Barrios V. Blood pressure control with angiotensin receptor blocker-based three-drug combinations: key trials // *Adv. Ther.* — 2012. — Vol. 29, № 5. — P. 401–415.