

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ИНГИБИТОР АПФ ПЛЮС АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ. НОВЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИЗВЕСТНОЙ КОМБИНАЦИИ

С.А. Бойцов¹, Р.М. Линчак^{2*}

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Новые преимущества известной комбинации
С.А. Бойцов¹, Р.М. Линчак^{2*}

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова. 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Рассматриваются преимущества комбинированной терапии при лечении пациентов с артериальной гипертензией. Особое внимание уделяется применению комбинации ингибитора АПФ с антагонистами кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, ингибитор АПФ, антагонист кальция.

РФК 2010;6(1):89-94

Combined antihypertensive therapy: ACE inhibitor plus calcium channel blocker. New advantages of the known combination

S.A. Boitsov¹, R.M. Linchak^{2*}

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² National Medico-Surgical Center named after N.I. Pirogov. Nizhnaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

Advantages of combined therapy of patients with arterial hypertension are considered. Special attention is paid to usage of ACE inhibitor and calcium antagonist combination.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, ACE inhibitor, calcium antagonist.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):89-94

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ruslanlinchak@mail.ru

Введение

Появление первых антигипертензивных препаратов в 40-60-е годы прошлого столетия радикально изменило эпидемиологическую ситуацию по артериальной гипертензии (АГ) и по сердечно-сосудистой смертности в целом. Клиницисты того времени перестали быть наблюдателями нативного течения АГ и получили возможность реально повлиять на судьбы таких пациентов. Синтез дигидрохлортиазида в середине 50-х годов ознаменовал начало эры доказательной гипертензиологии и при отсутствии еще каких-либо рандомизированных исследований. Клиницисты того времени, основываясь на собственном опыте и первых на-

блюдениях, уже тогда отметили необходимость применения во многих случаях нескольких антигипертензивных препаратов одновременно. В нашей стране приоритет использования подобных сочетаний принадлежит А.Л. Мясникову. В большинстве случаев в комбинациях использовались резерпин, диуретики и периферические вазодилататоры. Еще 10-15 лет назад широкой популярностью пользовались такие препараты, как адельфан, трирезид, синипресс и др., в первую очередь, из-за высокой антигипертензивной эффективности.

Эра доказательной медицины

Однако с появлением в 70-90-е годы новых классов препаратов: ингибиторов АПФ (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), альфа-адреноблокаторов — с одной стороны, и в связи с накоплением данных о многочисленных побочных эффектах алкалоидов раувольфии — с другой, завоевали свое место новые комбинации антигипертензивных средств, прочно вытеснив

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, первый заместитель ген. директора РКНПК

Линчак Руслан Михайлович — к.м.н., руководитель клиники кардиологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением кардиологии для больных с нарушением сердечного ритма. Главный кардиолог НМХЦ им. Н.И. Пирогова

первые.

Сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что в большинстве случаев лечения АГ требуется применение комбинации антигипертензивных препаратов. Подобная тактика, отраженная в современных рекомендациях наиболее авторитетных отечественных [1] и западноевропейских [2] кардиологических сообществ, рекомендована уже на первом этапе терапии (рис. 1). Она стала возможной благодаря результатам многочис-



Рисунок 1. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД (адаптировано из российских рекомендаций по АГ [1])

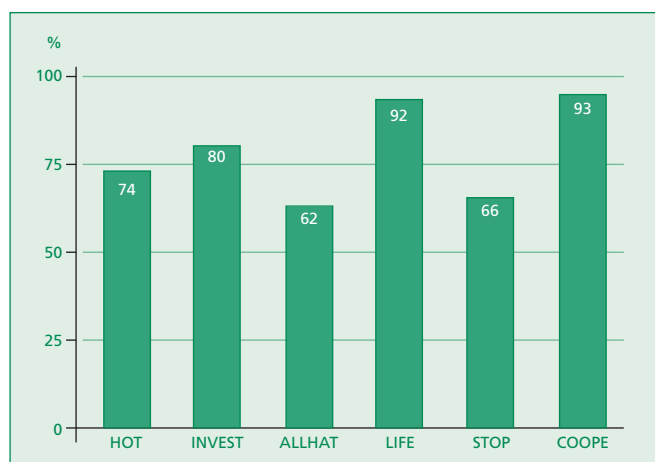


Рисунок 2. Частота использования комбинированной гипотензивной терапии для достижения целевых уровней АД в рандомизированных многоцентровых исследованиях

ленных исследований, свидетельствующих о том, что для достижения целевого уровня АД в 60-90% случаев и более требуется применение двух и более медикаментозных средств (рис. 2).

По большому счету, монотерапия применима лишь у пациентов с 1-ой степенью АГ с низким или умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложне-

ний (ССО), у которых немедикаментозные методы модификации образа жизни оказались безуспешными. В случае наличия 2-3-й степени АГ, а также у лиц с высоким или очень высоким риском ССО показана комбинированная антигипертензивная терапия. Следует признать, что большинство пациентов с АГ, попадающих в поле зрения практического врача, как правило, имеют признаки поражения органов-мишеней и/или ассоциированные клинические состояния, то есть соответствуют критериям высокого или очень высокого ССО. Это и предопределяет назначение комбинации антигипертензивных средств уже в начале терапии. Комбинированная антигипертензивная терапия имеет целый ряд преимуществ перед монотерапией АГ, среди которых следует выделить следующие:

- усиление (потенцирование) антигипертензивной эффективности за счет воздействия на разные пути патогенеза АГ;
- усиление эффективности в плане обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности гипертрофии миокарда и микроальбуминурии;
- улучшение фармакокинетических свойств, способствующих возможности однократного приема комбинации препаратов, которые в изолированном виде следует принимать 2-3 раза в сутки;
- уменьшение вероятности развития побочных эффектов за счет использования более низких дозировок препаратов при их комбинации, а также нивелирования активности контррегуляторных систем.

Комбинированная терапия может быть фиксированной (два-три действующих вещества в одной таблетке) или свободной (одновременное назначение нескольких таблеток с одним действующим веществом). Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество фиксированной комбинации заключается в большей простоте приема, меньшей стоимости лечения, что теоретически должно увеличивать приверженность пациента терапии. В то же время, свободная комбинация различных препаратов отличается большей гибкостью в подборе адекватных доз и конкретных медикаментозных средств.

Однако следует помнить, что все преимущества комбинированной терапии проявляются только при рациональном сочетании препаратов. К рациональным комбинациям относятся [1]: ИАПФ + диуретик; БАР + диуретик; ИАПФ + АК; БАР + АК; дигидропиридиновый АК + бета-блокатор; АК + диуретик; бета-блокатор + диуретик; бета-блокатор + α -адреноблокатор.

Комбинация ИАПФ и АК была признана рациональной и высокоэффективной еще во второй половине 90-х годов прошлого столетия — фактически, с момента выхода первых международных документов, построенных на данных доказательной медицины [3,4]. Основным исследованием, по результатам которого был

сделан подобный вывод, стало HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [5], в котором терапия АК фелодипином и ИАПФ позволила достичь целевого уровня АД у 90% пациентов. В последующем высокая эффективность комбинации АК и ИАПФ была продемонстрирована многими другими авторами. В частности, нами было установлено [6], что применение лизиноприла в комбинации с амлодипином у врачей АГ поликлинического звена — категории пациентов с низкой приверженностью лечению — позволяет не только значительно повысить приверженность, но и достичь целевого АД в 87% случаев, а также значительно улучшить упругоэластические свойства сосудов.

Рациональные комбинации: какие лучше?

До последнего времени вышеперечисленные рациональные комбинации антигипертензивных средств считались равнозначными. Притом, что к началу XXI века появились доказательства определенных преимуществ некоторых отдельных «новых» препаратов над «старыми», подобных данных относительно комбинаций не существовало. В испытании INVEST (International Verapamil Trandolapril Study) [7] была показана одинаковая гипотензивная эффективность комбинации АК верапамила и ИАПФ трандолаприла, с одной стороны, и сочетанного приема бета-блокатора атенолола и диуретика гидрохлортиазида.

Однако в 2005 г. были опубликованы результаты крупнейшего исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [8], которые поставили под сомнение вопрос о равнозначности различных режимов комбинированной гипотензивной терапии. Основной целью этого испытания стало установление факта снижения риска коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у больных АГ и несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В субисследование Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) было включено 19257 больных АГ из Великобритании, Ирландии и скандинавских стран, рандомизированных в равные подгруппы к приему комбинации «старых» (бета-блокатор атенолол и диуретик бендрофлуметиазид) или «новых» (АК амлодипин и ИАПФ периндоприл) препаратов. Справедливости ради следует сказать, что это исследование, спроектированное экс-президентом Британского общества гипертонии профессором лондонского Имперского колледжа P. Sever еще в 1991, исходно задумывалось как сравнение двух комбинаций препаратов, несмотря на то, что на старте лечения предлагался либо амлодипин, либо атенолол. Испытание было прервано досрочно в 2004 г., и к этому време-

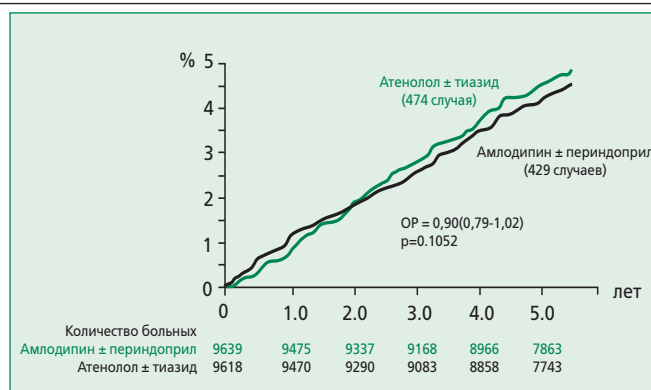


Рисунок 3. Первичная конечная точка в исследовании ASCOT-BPLA (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

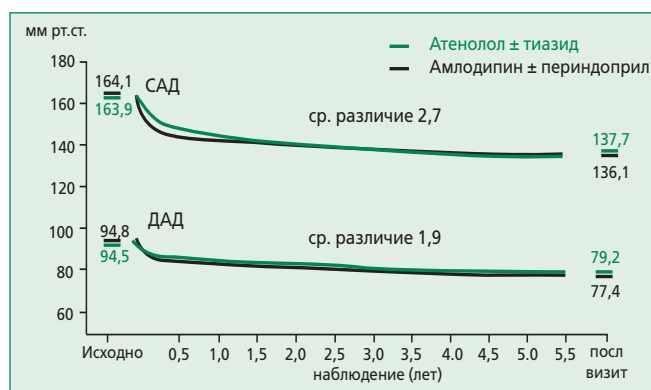


Рисунок 4. Динамика систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в исследовании ASCOT-BPLA на фоне лечения (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

ни 78% больных получали комбинированную антигипертензивную терапию.

В качестве первичной конечной точки были взяты нефатальный инфаркт миокарда, включая безболевою форму, и сердечно-сосудистая смертность. К концу периода наблюдения отмечалась лишь статистически незначимая тенденция к уменьшению этого показателя в группе амлодипин/периндоприл (рис. 3). При этом в обеих сравниваемых группах пациентов регистрировалась практически идентичная динамика артериального давления (АД), измеренного на плечевой артерии (рис. 4).

Сравнительный анализ вторичных и третичных конечных точек выявил значимые и значительные преимущества комбинации «новых» препаратов над «старыми» (рис. 5). Особенно значительным оказалось снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смертности (на 24%), инсультов (на 23%), нестабильной стенокардии (на 32%) и заболеваний периферических сосудов (на 35%). Комбинация АК и ИАПФ продемонстрировала и значимо лучшие свойства безопасности — риск развития сахарного диабе-

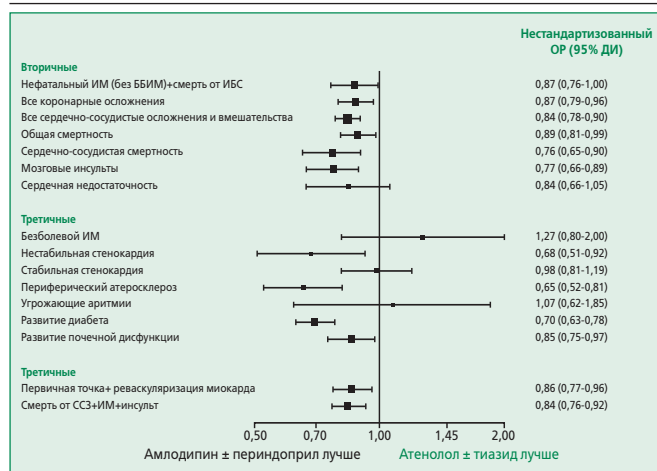


Рисунок 5. Вторичные и третичные конечные точки в исследовании ASCOT-BPLA (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

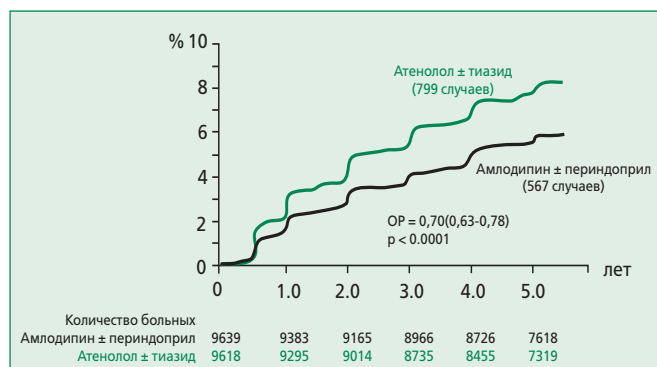


Рисунок 6. Частота развития сахарного диабета в исследовании ASCOT-BPLA (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

та снизился на 30% (рис. 6), а почечной недостаточности — на 15% по сравнению с комбинацией бета-блокатор/диуретик.

Закономерно возник вопрос о том, чем же можно объяснить столь значительные различия. Анализ динамики АД и регрессионный анализ Кокса позволили сделать вывод о том, что изменением АД можно объяснить только около 15% различий частоты коронарных осложнений и 40% различий частоты инсультов. Было также высказано предположение, что преимущества комбинации амлодипин/периндоприл во многом обусловлены негемодинамическими (негипотензивными) благоприятными эффектами, в частности, лучшими органопротективными свойствами по сравнению с комбинацией атенолол/тиазид. Эта мысль нашла свое подтверждение в субисследовании CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint) программы ASCOT-BPLA. Результаты этого исследования продемонстрировали существенную разницу в уровне АД, измеренного на плечевой артерии, и АД в аорте, которое рассчитывалось в ходе аппланационной тонометрии (табл. 1).

Было установлено, что систолическое, как и пуль-

Таблица 1. Результаты изучения периферического и центрального АД в субисследовании CAFE программы ASCOT-BPLA

Параметр	Атенолол/тиазид	Амлодипин/периндоприл	p
САД плеч., мм рт.ст.	133,9	133,2	0,2
ДАД плеч., мм рт.ст.	78,6	76,9	<0,0001
ПД плеч., мм рт.ст.	55,3	56,2	0,06
ЧСС, уд./мин	58,6	69,3	<0,0001
САД аорт., мм рт.ст.	125,5	121,2	<0,0001
ПД аорт., мм рт.ст.	46,4	43,3	<0,0001

совое АД в аорте (центральное АД) на фоне терапии амлодипин/периндоприл снизилось значительно и существенно в большей степени, чем в группе лиц, принимавших бета-блокатор и диуретик. Эти данные привели к выводу, что комбинация АК и ИАПФ обладает лучшей способностью улучшать упруго-эластические свойства артерий, которые и определяют, в конечном счете, уровень центрального АД.

Таким образом, исследование ASCOT-BPLA убедительно продемонстрировало, что комбинация "новых" препаратов АК+ИАПФ является достоверно более эффективной по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и несколькими факторами риска, чем комбинация "старых" антигипертензивных средств — бета-блокатор+диуретик.

Улучшение упруго-эластических свойств артериального русла комбинации АК (амлодипин) и ИАПФ (лизиноприл) было продемонстрировано и в нашем собственном исследовании [6]. Особенностью данной работы стала популяция обследованных пациентов — врачи поликлинического звена с АГ, т.е. лица с известной низкой приверженностью терапии. Комбинация амлодипина и лизиноприла позволила достичь целевого уровня АД к 6-й неделе лечения у 87% обследованных больных, что свидетельствовало о ее высокой антигипертензивной эффективности. Кроме того, нами установлено статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (СПВ), а также индекса аугментации (ИА) — параметров, характеризующих жесткость и эластичность артериального русла (табл. 2).

Примечательно, что значимая динамика изучаемых показателей отмечалась нами достаточно рано — уже через 2-4 недели терапии. Это, в первую очередь, относилось к значениям индекса аугментации — интегрального показателя, характеризующего состояние не только сосудов эластического типа, но и микроциркуляторного звена. Полученные данные представляются нам чрезвычайно важными, поскольку сегодня повышение СПВ, как и ИА, рассматривается не только в ка-

Таблица 2. Показатели жесткости аорты и крупных артерий у больных АГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и лизиноприлом

Показатель	Исходно	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	p
СПВ, м/с	8,94±0,24	8,90±0,28	8,09±0,16	8,49±0,18	2-4**, 2-5*
ИА, %	-15,01±5,13	-24,07±5,27	-23,29±5,33	-33,17±3,80	2-3*, 2-4*, 2-5**

ИА — индекс аугментации, СПВ — скорость пульсовой волны * — p<0,01 ** — p<0,001

Таблица 3. Основные результаты исследования ACCOMPLISH

Конечная точка	беназеприл- амлодипин n=5744	беназеприл- гидрохлортиазид n=5762	Индекс риска (95% CI)	p
Первичная конечная точка	552	679	0.80 (0.72-0.90)	<0.001
Индивидуальные компоненты первичной конечной точки				
Сердечно-сосудистая смерть	107	134	0.80 (0.62-1.03)	0.08
Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда	125	159	0.78 (0.62-0.99)	0.04
Фатальный и нефатальный инсульт	112	133	0.84 (0.65-1.08)	0.17
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	44	59	0.75 (0.50-1.10)	0.14
Коронарная реваскуляризация	334	386	0.86 (0.74-1.00)	0.04
Успешная сердечно-легочная реанимация	14	8	1.75 (0.73-4.17)	0.20
Вторичная и другие конечные точки				
Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт	288	364	0.79 (0.67-0.92)	0.002
Сумма СС событий	394	592	0.83 (0.73-0.93)	0.002

честве маркера поражения органов-мишеней, но и как предиктор развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9, 10].

Важным требованием, предъявляемым сегодня к назначаемым гипотензивным препаратам, является их безопасность, в частности способность, как минимум, не ухудшать метаболический статус. Изучаемая нами терапия комбинацией амлодипин/лизиноприл в сочетании с немедикаментозными способами коррекции образа жизни, рекомендованными всем пациентам, сопровождалась улучшением параметров липидного и углеводного обменов и не оказывала достоверного влияния на показатели азотовыделительной функции

почек и электролитный состав крови.

В 2008 г. на ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов (ACC) были представлены результаты еще одного исследования ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [11], в котором сравнивалась эффективность фиксированной комбинации АК+ИАПФ (амлодипин+беназеприл) против диуретик+ИАПФ (гидрохлортиазид+беназеприл). В рандомизированное двойное слепое испытание ACCOMPLISH было включено 11 506 пациентов старше 60 лет с АГ высокого риска (у 60% больных верифицировался сахарный диабет, у 46% — ишемическая болезнь сердца, у 13% — инсульт в анамнезе). Основной гипотезой служило предположение, что комбинация беназеприла и амлодипина обладает преимуществом перед комбинацией беназеприла и гидрохлортиазид в отношении уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых исходов. Как и исследование ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH было прекращено досрочно ввиду преимуществ комбинации АК+ИАПФ перед комбинацией АК+диуретик.

В качестве первичной конечной точки была взята комбинация таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, успешные реанимационные мероприятия, коронарные реваскуляризации (табл. 3).

Примечательно, что, как и в ASCOT-BPLA, в исследовании ACCOMPLISH динамика АД, измеренного на плечевой артерии, оказалась сопоставимой в сравниваемых группах пациентов. Вместе с тем, частота первичной конечной точки у лиц, принимавших комбинацию АК+ИАПФ, оказалась значительно меньшей, чем среди пациентов, получавших терапию ИАПФ+диуретик. В основном эти различия достигались за счет снижения относительного риска развития таких событий, как сердечно-сосудистая смертность (на 20%), инфарктов миокарда (на 22%) и потребности в коронарных реваскуляризациях (на 14%). Следует также отметить, что преимущества комбинации АК+ИАПФ реализовывались достаточно рано — уже в течение первого года терапии, о чем свидетельствовало раннее расхождение кривых выживаемости.

Заключение

Таким образом, комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ, еще 13 лет назад признанная ведущими мировыми кардиологическими ассоциациями [3] эффективной и рациональной, сегодня демонстрирует новые преимущества перед совместным при-

менением других гипотензивных препаратов. При сопоставимой способности контролировать уровень АД эта комбинация обладает лучшими возможностями по влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007;25(9):1751-62.
3. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157(21):2413-46.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17(2):151-85.
5. Jönsson B., Hansson L., Ståhlhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. J Intern Med 2003;253(4):472-80.
6. Гостева Н.А., Жирова Л.Г., Линчак Р.М., Бойцов С.А. Лечат ли врачи свою артериальную гипертензию? Возможности комбинированной гипотензивной терапии. Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н.И. Пирогова 2008;3(1):93-100.
7. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks R.G. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 1998;32(5):1228-37.
8. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. 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 randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9489):895-906.
9. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
10. Kohara K., Tabara Y., Oshiumi A. et al. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. Am J Hypertens 2005;18(1 Pt 2):11S-14S.
11. Weder A.B. The Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a comparison of first-line combination therapies. Expert Opin Pharmacother 2005;6(2):275-81.

Поступила 01.02.2010

Принята в печать 10.02.2010