

Комбинированная антигипертензивная терапия: новые возможности индивидуализации и дифференцированного лечения пациента

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский
университет

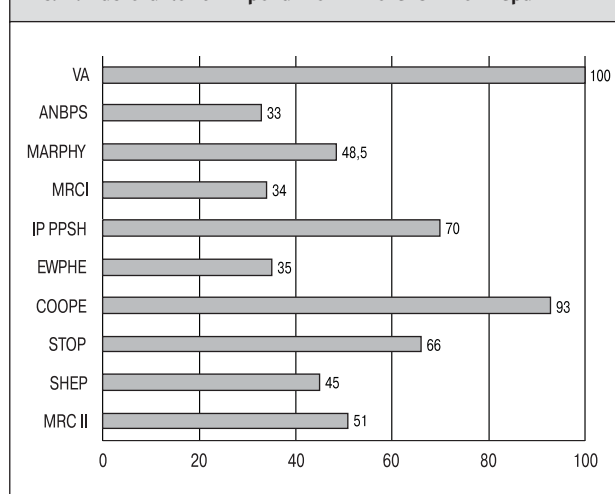
В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что главной задачей при лечении пациента с артериальной гипертензией (АГ) является достижение целевого уровня АД (Европейские рекомендации по лечению АГ и 2-я редакция российских Рекомендаций по лечению АГ, ВНОК, 2004). Именно снижение АД приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В исследовании HOT [6] впервые был определен так называемый целевой уровень АД, т. е. такие цифры АД, при которых риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность, сведен к минимуму. Поэтому у больных с АГ и сахарным диабетом и/или нарушением функции почек АД следует снижать ниже уровня 130/80 мм рт. ст., а у всех остальных больных АГ (независимо от возраста, пола, длительности заболевания, исходных цифр АД) – ниже 140/90 мм рт. ст. Такой низкий целевой уровень АД предъявляет особые требования к гипотензивной терапии. И в этом аспекте необходимо реально оценивать возможности монотерапии, которая эффективна не более чем у половины пациентов (рис. 1) даже с умеренным повышением АД в пределах 140–159/90–99 и 160–179/100–109 мм рт. ст. (АГ I–II степени по классификации ВОЗ и ВНОК соответственно).

Рис. 1. Большинство пациентов с АГ не достигают целевого систолического АД (ниже 140 мм рт. ст.) при гипотензивной терапии



Adapted from Lapuerta P, L'italien GJ. Am J Hypertens. 1999;12:92A.

Рис. 2. Частота комбинированной гипотензивной терапии



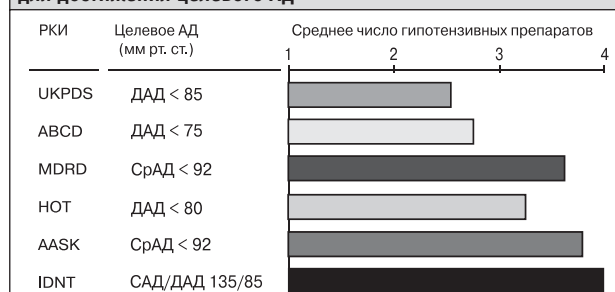
Опыт крупных клинических исследований показал, что для достижения целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов (ALLHAT – 62 %, STOP-Hypertension – 66 %, INVEST – 80 %, LIFE – 92 %) требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов (рис. 2 и 3).

Необходимость назначения нескольких препаратов для достижения целевого АД была продемонстрирована и в условиях реальной клинической практики. Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что не менее 2/3 от общего числа пациентов с АГ получают комбинированную антигипертензивную терапию, но несмотря на это у многих из них целевой уровень АД не достигнут.

Вполне логично, что все больше возрастает роль комбинированной антигипертензивной терапии с использованием комбинаций низких и/или средних доз гипотензивных препаратов разных классов. В современных рекомендациях по лечению АГ [1–5] даются четкие критерии для назначения комбинированной антигипертензивной терапии (см. таблицу).

Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет сразу воздействовать на большее количество самых различных звеньев патогенеза АГ – активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки. Таким образом, именно комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему мультифакторности артериальной гипертензии. Клиническим следствием этого является большая эффектив-

Рис. 3. Количество лекарственных препаратов, необходимых для достижения целевого АД



UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study;
Abcd = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes;
MDRD = Modification of Diet in Renal Disease;
HOT = Hypertension Optimal Treatment;
AASK = African American Intervention Study of Kidney Disease;
IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

Bakris GL et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36:646–661.
Lewis EJ et al. N Engl J Med. 2001; 345:851–860.

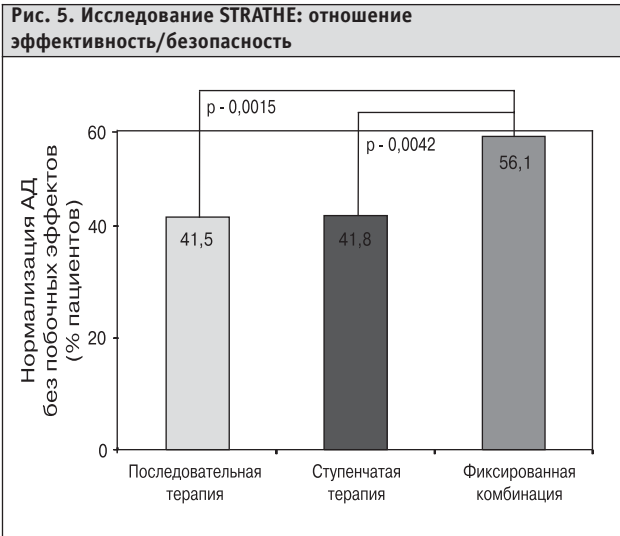
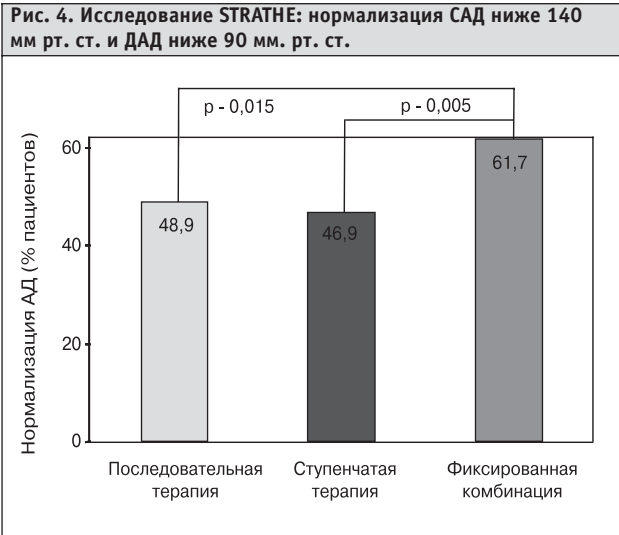
Таблица. JNC VII: гипотензивная терапия в зависимости от уровня АД (Chobanian A.V/ et al. JAMA. 2003;289:2560–2572)			
Уровень АД	Модификация образа жизни	Начальная терапия	
		Без специальных показаний	При наличии специальных показаний
Нормальный < 120/180 мм рт. ст.	Желательна	–	–
ПРЕГИПЕРТЕНЗИЯ 120–139/80–89 мм рт. ст.	Обязательна	Без терапии	Препараты в зависимости от патологии
АГ 1 стадии 140–159/90–99 мм рт. ст.	Обязательна	Диуретики у большинства; у ряда пациентов иАПФ, БРАТ II, ББ, АК или комбинация	Препараты в зависимости от сопутствующей патологии (диуретики, иАПФ, БРАТ II, ББ, АК)
АГ 2 стадии > 160/100 мм рт. ст.	Обязательна	Комбинация из двух препаратов для большинства пациентов (обычно тиазидные диуретики и иАПФ, БРАТ II, ББ или АК)	Препараты в зависимости от сопутствующей патологии (диуретики, иАПФ, БРАТ II, ББ, АК)
Примечание: БРАТ II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ББ – β-блокаторы; АК – антагонисты кальция.			

ность лечения – на 20–30 % по сравнению с монотерапией. При этом сокращается время подбора терапии и существенно повышается приверженность пациентов к лечению. Согласно результатам исследования STRATHE (рис. 4 и 5) именно использование комбинированной терапии с самого начала лечения позволяет достичь максимального желаемого эффекта.

В настоящее время большинству врачей хорошо известны оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов: иАПФ и диуретики, β-адреноблокаторы и диуретики, антагонисты ангиотензин II рецепторов и диуретики, антагонисты кальция и иАПФ.

В последние годы все большее распространение при лечении АГ получает использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. К их несомненным достоинствам относятся:

- простота назначения и титрование дозы;
- способность обеспечивать максимальный антигипертензивный эффект как за счет оптимального подбора препаратов, входящих в состав комбинации, так и за счет использования специально подобранных доз, которые обеспечивают максимальную эффективность и безопасность у большинства пациентов (в т. ч. и «проблемных»);



- снижение затрат на лечение, так как использование фиксированных комбинаций всегда дешевле, чем раздельное назначение двух компонентов в тех же дозах.

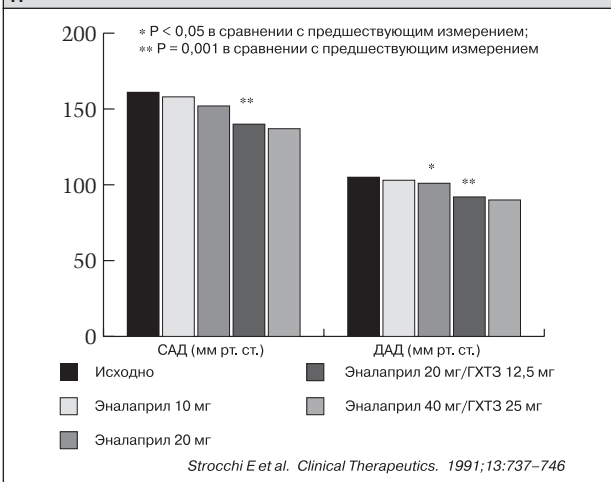
Все это приводит к увеличению числа респондеров («ответчиков») и уменьшению частоты побочных эффектов.

Однако сторонники «произвольных» комбинаций антигипертензивных препаратов считают, что использование «фиксированных» комбинаций не позволяет индивидуализировать фармакотерапию конкретного пациента и сужает возможность терапевтического маневра врача. Наличие фиксированных комбинаций с различными дозами составляющих позволяет решить и эту проблему. В настоящее время в России наиболее широкий спектр фиксированных комбинаций с использованием различных доз ингредиентов представлен линией Энап – Энап-Н – Энап-НЛ – Энап-НЛ20. Имеется большой отечественный опыт применения этих препаратов. Так, в одном из крупных российских исследований было показано, что более 40 % пациентов вынуждены переходить с монотерапии Энапом на прием Энап-НЛ для достижения целевого уровня АД (рис. 6).

Поиск оптимальных доз, составляющих фиксированную комбинацию, был предпринят и для эналаприла и гидрохлортиазида. Как видно из представленных данных (рис. 7–9), увеличение дозы эналаприла с 20 до 40 мг не приводит к усилению гипотензивного эффекта. Поэтому антигипертензивную активность 20 мг эналаприла можно считать максимальной. Удвоение дозы ГХТЗ свыше 25 мг также не сопровождается появлением более выраженного гипотензивного действия.



Рис. 7. Гипотензивный эффект эналаприла и его комбинации с гидрохлортиазидом в положении стоя: сравнение различных доз



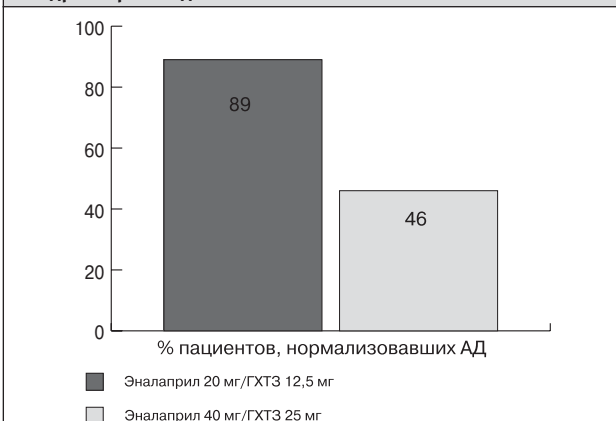
При этом необходимо отметить, что именно удвоение дозы иАПФ эналаприла сопровождается максимальным приростом антигипертензивного эффекта по сравнению с другими классами антигипертензивных средств.

Таким образом, многообразие сочетания различных доз эналаприла и гидрохлортиазида в комбинации Энап позволяет решать совершенно конкретные клинические задачи, дифференцированно усиливая блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или диуретический эффект.

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии комбинация иАПФ и диуретика является комбинацией выбора при сочетании АГ и ХСН. И с этих позиций Энап-НЛ20 представляется едва ли не самой оптимальной для пациентов с сопутствующей ХСН, так как позволяет добиться использования целевой дозы иАПФ (рис. 10).

Комбинация диуретика и иАПФ считается одной из самых оптимальных, поскольку позволяет не только добиться усиления гипотензивного эффекта за счет синергизма действия отдельных ее компонентов, но и блокировать «контррегуляторные» механизмы подъема АД, а именно избежать активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на увеличение диуреза. Кроме этого, иАПФ в значительной мере нивелирует побочные эффекты гидрохлортиазида – отрицательное влияние на уровень глюкозы и калия крови. Антигипертензивный эффект иАПФ связан прежде всего с уменьшением продукции ангиотензи-

Рис. 8. Процент пациентов, нормализовавших АД (ДАД < 90 мм рт. ст.) на различных фиксированных дозировках эналаприла и гидрохлортиазида



Энап®

таблетки по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг
эналаприла малеата

Энап-Н®

таблетки по 10 мг эналаприла малеата
и 25 мг гидрохлортиазида

Энап-НЛ®

таблетки по 10 мг эналаприла малеата
и 12,5 мг гидрохлортиазида

Энап-НЛ20®

таблетки по 20 мг эналаприла малеата
и 12,5 мг гидрохлортиазида

Драгоценности надо беречь!

- Колоссальный опыт успешного клинического применения
- Многообразие форм Энапа удовлетворяет потребности каждого пациента
- Соответствие строгим международным стандартам качества*

* Council of European directorate for the quality of medicines. Certification of suitability of monographs of the European Pharmacopoeia. Certificate №. RO-CEP 2000-212-Rev 01. Strasbourg 2002; 1-6.

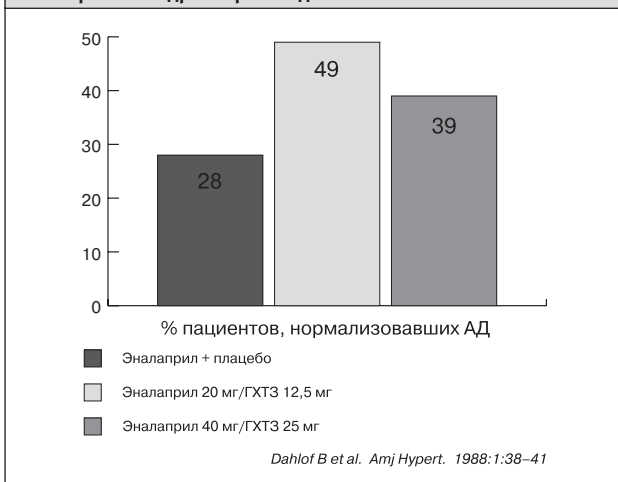
Показания: Препарат применяется при лечении первичной артериальной гипертензии, вторичной гипертензии при заболеваниях почек (также при почечной недостаточности и нарушении почечной функции, обусловленной сахарным диабетом), хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим компонентам препарата или другим иАПФ, беременность, период лактации, порфирия. При комбинации эналаприла и гидрохлортиазида – повышенная чувствительность к сульфониламидам, тяжелое нарушение функции почек, тяжелая печеночная недостаточность, первичный гиперальдостеронизм. **Препарат отпускается по рецепту врача.**



За более подробной информацией обращайтесь в представительство.
Представительство в РФ
123022, г. Москва ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5
Тел. (495) 739 66 00, Факс (495) 739 66 01 E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

KRKA

Рис. 9. Процент пациентов, нормализовавших АД (ДАД сидя – ниже 90 мм рт. ст.) на различных фиксированных дозировках эналаприла и гидрохлортиазида

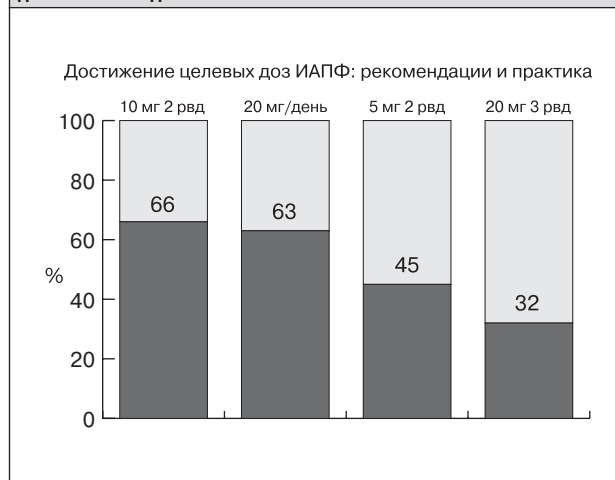


на II. Поэтому они наиболее эффективны у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы. Диуретики, за счет мочегонного и вазодилатирующего действия, наоборот, активируют ренин-ангиотензиновую систему, что создает оптимальные условия для реализации гуморальных эффектов иАПФ. Поэтому данная комбинация эффективна не только у пациентов с высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы, но и у пациентов с нормо- и гипорениновыми формами АГ.

В настоящее время число комбинаций иАПФ и диуретика постоянно растет. И поскольку в подавляющем большинстве из них доза гидрохлортиазида одинакова и составляет 12,5 мг, то особую актуальность приобретает вопрос о сравнительной гипотензивной эффективности различных иАПФ. Анализ 977 больных АГ в США, проведенный К.А. Johnson и соавт. [7], показал, что для достижения одинакового гипотензивного эффекта суточная доза эналаприла составляет 10,2 мг, фозиноприла – 15,9 мг, квинаприла – 19,9 мг и рамиприла – 5,4 мг. Очевидно, что при прочих равных условиях комбинация с эналаприлом представляется наиболее перспективной.

Комбинации Энап-Н – Энап-НЛ – Энап-НЛ20 могут использоваться у самого широкого круга пациентов с АГ и, прежде всего, при наличии у них гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности, сахарного диабета и неэффективности монотерапии. Необходимо обратить внимание на то, что комбинированная антигипер-

Рис. 10. Достижение целевой дозы иАПФ при лечении ХСН, по данным исследования IMPROVEMENT в России



тензивная терапия может назначаться сразу, минуя этап монотерапии, у пациентов с АГ при уровне АД выше 160/100 мм рт. ст., а при наличии сахарного диабета и/или почечной недостаточности – выше 150/90 мм рт. ст.

Литература

1. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 90–8.
2. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо МЗ РФ. М., 2004. 47 с.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Ко-Ренитек при лечении больных с умеренной и тяжелой формами гипертонической болезни // Терапевтический архив. 2003. № 8. С. 21–6.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension 2003; 21:1011–53.
5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Blorck H.R., 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.
6. 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) randomized trial // Lancet 1998; 351: 1755–62.
7. Morgan TO et col // Am J Hypertens 2001;14:241.
8. Johnson K.A., Denis J., Lazar J.M. Cost and potency comparison of angiotensin converting inhibitor therapy in ambulatory hypertensive patients // Pharmacotherapy. 1995; 15:117.
9. Stricchi E., Bossini A., Ranieri G., Filitti V. Efficacy and Tolerability of Enalapril (20 mg)/ Hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination therapy in Essential hypertension // Clin Ther. 1991; 13: 737–46.