

Комбинированная терапия «на старте» лечения артериальной гипертензии. Расширение показаний

А.О. Конради

ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Combination antihypertensive therapy as a first line approach. Broadening of indications

A.O. Konradi

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

Статья поступила в редакцию: 24.02.09. и принята к печати: 27.02.09.

Введение

За последние десятилетия тактика назначения антигипертензивной терапии претерпела существенные изменения, тогда как арсенал антигипертензивных препаратов существенно не изменился. Появление новых препаратов внутри уже имеющихся классов, а также внедрение ряда относительно новых групп препаратов, таких как ингибиторы ренина, безусловно, расширяет возможности терапии, особенно органопroteкции, но не ведет в популяционном масштабе к улучшению контроля артериального давления (АД). Изменение тактики назначения терапии от преимущественного использования монотерапии на начальном этапе к раннему назначению комбинированной терапии, а в последние годы смещение акцентов в сторону начала терапии сразу с комбинации как минимум двух препаратов широкому кругу пациентов может реально переломить ситуацию с недостаточно эффективным лечением гипертензии. С одной стороны, начало терапии с комбинаций препаратов ведет к более быстрому снижению АД вплоть до целевых значений. С другой стороны, такая тактика сопровождается уменьшением числа визитов, необходимых для достижения целевого АД, повышением приверженности к лечению, уменьшением производимых модификаций лечения, что в конечном итоге ведет к его большей эффективности.

Изменение показаний к назначению комбинированной терапии

Таблица 1

ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ «НА СТАРТЕ» В РАЗЛИЧНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

JNC VII	Правило 20/10 мм рт. ст.
ESC/ESH 2007	АГ 2–3 степени
ADA 2007	СД
ANA 2007	ИБС
ESC/ESH 2007	2–3 ст. АГ или высокий (очень высокий) риск

Если еще 10 лет назад возможность назначения терапии сразу двумя препаратами рассматривалась лишь при 2–3 степени АД, то в настоящее время установление высокого риска является достаточным условием для начала терапии с комбинации препаратов. При этом речь идет не о так называемых комбинациях в низких дозах, а о терапии в стандартных дозах, обычно используемых в лечении АГ. Основной причиной изменения отношения к раннему назначению комбинированной терапии является доказательство целесообразности быстрого снижения АД и установление более жестких значений целевого АД для групп высокого и очень высокого риска. Более того, современные рекомендации не исключают возможности назначения комбинированной терапии пациентам с низким риском и 1 степенью АГ, но активно не рекомендуют такую тактику. Согласно рекомендациям 2007 года [1], к высокому риску должны быть отнесены следующие категории пациентов, имеющих:

- уровень систолического АД (АДс) более 180 мм рт. ст. и/или диастолического АД (АДд) более 110 мм рт. ст.;
- АДс более 160 мм рт. ст. при АДд менее 70 мм рт. ст. (пульсовое АД более 90 мм ст. ст.);
- сахарный диабет;
- метаболический синдром;
- 3 и более фактора риска;
- субклиническое поражение 1 или более органов-мишеней.

Все перечисленные группы больных нуждаются в комбинированной терапии в начале лечения. Поскольку в реальной практике большинство пациентов, обращающихся за помощью по поводу артериальной гипертензии, относятся как раз к категориям высокого и очень высокого риска, то сегодня вопрос о назначении терапии следует рассматривать не в контексте преимуществ того или иного класса препаратов, а, возможно, в контексте преимуществ тех или иных лекарственных комбинаций.

Состав комбинированной терапии. Комбинация ингибитора АПФ и тиазидового диуретика не потеряла своей актуальности.

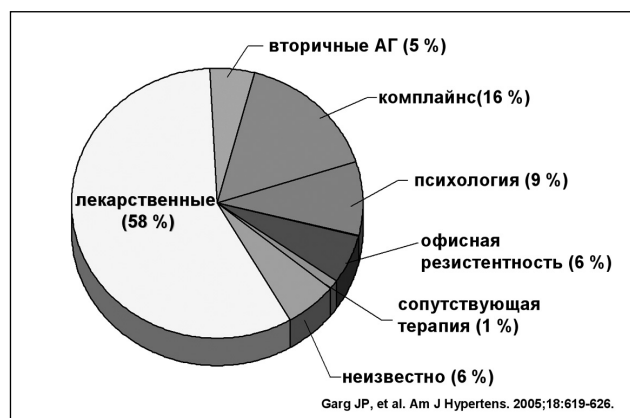
В последние годы также произошли некоторые изменения в представлениях в отношении оптимального состава комбинированной терапии. Если ранее тиазидовый диуретик являлся составной частью большинства фиксированных комбинаций и широко рекомендовался к применению, в том числе с бета-блокаторами, то в настоящее время больше внимания уделяется сопутствующим метаболическим факторами риска и негативным метаболическим эффектам ряда антигипертензивных препаратов, в частности бета-блокаторов и тиазидовых диуретиков. В связи с этим в лечении пациентов с высоким кардиометаболическим риском, в первую очередь с высоким риском развития сахарного диабета, на первый план стали выходить комбинации препаратов с позитивным или нейтральным эффектом на углеводный и липидный обмен — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (блокаторов рецепторов к ангиотензину II) и антагонистов кальция. Комбинация бета-блокатора с диуретиком признана вовсе не рациональной [1]. Однако следует помнить о том, что назначение диуретиков является неотъемлемой частью комбинированной терапии артериальной гипертензии, повышает эффективность практически всех антигипертензивных препаратов и показано всем пациентам, требующим комбинации трех и более препаратов [2]. Кроме этого, для пациентов без метаболического синдрома негативное влияние тиазидовых диуретиков на углеводный обмен и прогноз не доказано. Поэтому не существует каких-либо ограничений к использованию их в комбинированной терапии на старте лечения, в частности с ингибиторами АПФ, в качестве наиболее рациональной лекарственной комбинации. Цитируя рекомендации по лечению резистентной АГ 2008 года [2], следует напомнить, что «тиазидные диуретики улучшают контроль АД при сочетании практически со всеми классами антигипертензивных средств. Кроме того, ... у больных с резистентной АГ часто наблюдается перегрузка жидкостью, которая вносит вклад в резистентность к лечению, и, соответственно, для максимального ответа на терапию необходимо назначение диуретиков. У большинства больных наиболее эффективно использование тиазидовых диуретиков».

Основой для формирования так называемых рациональных комбинаций препаратов являются следующие теоретические предпосылки:

1. увеличение антигипертензивной активности (аддитивный или синергический эффект);
2. уменьшение вероятности побочных эффектов, особенно при низкодозовых комбинациях с взаимокompенсирующим эффектом;
3. увеличение приверженности к лечению;
4. пролонгирование эффекта;
5. потенциальное улучшение органопротективных свойств;
6. оптимизация соотношения эффективность/стоимость.

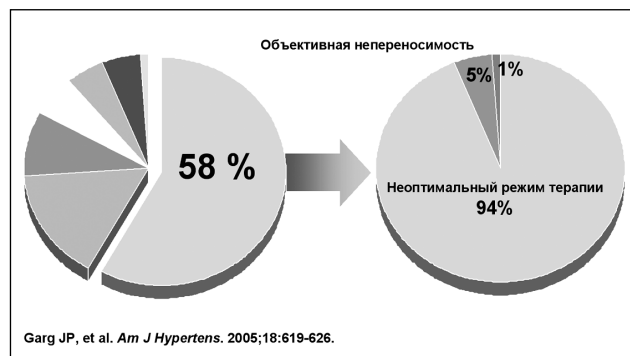
Рациональность комбинаций препаратов является важнейшей составляющей успешного лечения АГ. Так, по данным регистра университета RUSH, 58 % больных с резистентной АГ в основе резистентности имеют лекарственные причины, среди которых 94 % составляет именно неоптимальный режим терапии, в том числе использование нерациональных лекарственных комбинаций (рис. 1–2) [3]. Это означает, что у половины больных с неконтролируемой АГ причиной этого состояния может быть нерациональный подход к составу комбинированной терапии.

Рисунок 1. Причины рефрактерной артериальной гипертензии (RUSH Study)



Примечания: АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 2. Лекарственные причины резистентности к терапии (RUSH)



Увеличение антигипертензивной активности достигается, как правило, через воздействие на различные звенья патогенеза повышения АД. В данном принципе реализуется патофизиологический смысл применения комбинированной терапии. Соответственно, одно из основных требований к сочетанию препаратов состоит в том, что механизм их действия должен быть отличным и при этом взаимодополняющим. Такой аддитивный антигипертензивный эффект лучше всего может быть проиллюстрирован на примере комбинации иАПФ (антагониста рецептора к ангиотензину II) и тиазидового диуретика. Монотерапия иАПФ так или иначе ведет к активации компенсаторных механизмов, направленных на повышение АД, что может сопровождаться ускользанием эффекта. К ним следует, прежде всего, отнести задержку жидкости. Напротив, длительная терапия тиазидовыми диуретиками сопровождается компенсаторной

активацией симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В связи с этим сочетание этих классов препаратов является одним из самых рациональных, так как обеспечивает не простое суммирование антигипертензивного эффекта, а его аддитивное усиление [4]. Именно это обстоятельство привело к столь широкому распространению сегодня фиксированных лекарственных форм с включением иАПФ (антагониста рецептора к ангиотензину II) и диуретика, среди которых наиболее изученной и широко используемой на практике остается комбинация эналаприла и гидрохлортиазида (ГХТЗ), в частности Ко-ренитек (МСД). Данная лекарственная комбинация имеет достаточную доказательную базу в России, благодаря результатам исследования Клип-Аккорд (КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КО-РЕНИТЕКОМ ОДИН РАЗ В ДЕНЬ) [5].

В этом исследовании приняло участие 6 346 пациентов из 36 центров в 22 городах России, Украины и Беларуси. Пациенты с АГ, высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых гипотензивная терапия была неэффективна или не проводилась, получали Ко-ренитек (20/12,5 мг), начиная с 0,5–1 таблетки с увеличением дозы до 2-х таблеток при необходимости. В целом по группе целевого уровня АД, определенного как АД < 140/90 мм рт. ст., достигли по систолическому и диастолическому АД 76,7 % больных, только по систолическому — 80,5 % и только по диастолическому — 85,9 %. Из каждых 10 пациентов, вошедших в исследование и имеющих неконтролируемое АД, 8 достигли целевого уровня АД за три месяца терапии. Аналогичные данные, но на меньшей группе пациентов были получены нами ранее в исследовании RU-003 [6].

Кроме этого, обсуждаемая лекарственная комбинация является и классическим примером нивелирования негативных (побочных) эффектов лечения при сочетании применении. Так, применение иАПФ уменьшает риск гипокалиемии, являющейся осложнением длительной терапии диуретиками, а также негативных метаболических эффектов тиазидов — гиперурикемии, гипергликемического действия и отрицательных сдвигов в липидном обмене. Напротив, назначение тиазидовых диуретиков позволяет избежать риска гиперкалиемии, которая возможна при длительном лечении иАПФ. Метаболическая нейтральность такой комбинации была показана и в российской популяции [7].

Реальная эффективность подобной комбинации чрезвычайно высока. Так, метаанализ 17 исследований по комбинированной терапии иАПФ и диуретиков показал, что их антигипертензивная эффективность составляет 97 % от теоретически рассчитанной [8].

Рациональная комбинированная терапия предполагает выполнение еще одного важного условия: протективное действие в отношении органов-мишеней должно быть больше, чем при монотерапии. Это включает в себя прежде всего уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), уменьшение протеинурии, коррекцию дисфункции эндотелия. В настоящее время органопротективные свойства комбинированной терапии изучены

значительно меньше, чем монотерапии различными классами антигипертензивных средств. Однако большая эффективность комбинированной терапии в данном аспекте, по крайней мере теоретически, может быть основана на более выраженном антигипертензивном эффекте и одновременном воздействии на несколько факторов, обладающих повреждающим действием на «органы-мишени». Данные известного метаанализа [9] показали, что при длительной терапии уменьшение степени ГЛЖ достигается при применении иАПФ за счет уменьшения толщины стенок левого желудочка, а при использовании диуретиков — преимущественно за счет уменьшения объема полости левого желудочка. Сочетание иАПФ и диуретиков, соответственно, обеспечивает двойной механизм уменьшения нагрузки на миокард и в большей степени способствует снижению массы миокарда. Это было подтверждено в проведенных нами исследованиях по оценке влияния эналаприла и его сочетания с гидрохлортиазидом (ренитек и ко-ренитек, MSD) на ГЛЖ у больных ГБ: было показано, что в течение 6 месяцев лечения уменьшение индекса массы миокарда у больных, получавших комбинированную терапию, было более существенным, чем на фоне монотерапии эналаприлом, что может отражать двойной механизм действия на ремоделирование сердца. Аналогичные данные получены сегодня и в отношении микроальбуминурии (МАУ) на фоне 16 недель терапии препаратом ко-ренитек.

Фиксированные лекарственные комбинации панацея в лечении АГ?

Одно из наиболее перспективных направлений современной комбинированной терапии — использование фиксированных комбинаций. Такой подход основан на целом ряде преимуществ, среди которых наиболее важным является потенциальное улучшение приверженности к лечению. Известно, что следование назначенному лечению напрямую зависит от количества принимаемых препаратов. Следовательно, использование фиксированных комбинированных лекарственных форм создает условия для улучшения приверженности к лечению и сокращает возможность отклонений от режима приема и соблюдения корректных доз препаратов. Это имеет особое значение для пожилых пациентов, которые характеризуются исходно худшей приверженностью к лечению, а также необходимостью большего количества препаратов, применяемых по другим показаниям. Использование фиксированных комбинаций может улучшить комплаентность больных не только в отношении антигипертензивной терапии, но и в отношении сопутствующей терапии за счет уменьшения полипрагмазии. Кроме этого, в пользу фиксированных комбинаций говорят и соображения фармакоэкономики, так как в большинстве стран, в том числе в России, стоимость фиксированной комбинации меньше, чем стоимость препаратов, приобретаемых отдельно. Реальные преимущества такие лекарственных формы дают и фармацевту, и врачу, поскольку обеспечивают экономию времени на оформление рецептов и отпуск лекарственных средств и повышают точность работы.

Однако использование фиксированных комбинаций не лишено и определенных недостатков. Это касается менее гибкого режима дозирования и сложности интерпретации побочных эффектов, дифференцировать происхождение которых в данном случае трудно. Кроме того, нельзя не отметить, что при раздельном использовании препаратов имеется меньший риск назначения препарата при наличии к нему противопоказаний, поскольку врач осуществляет выписку каждого лекарственного средства последовательно. Наконец, в данной ситуации пациент лучше понимает состав получаемой терапии, что облегчает в ряде случаев подбор лечения, анализ побочных эффектов и дает возможность для такого подхода как хронотерапия (изменение режима дозирования в течение суток в соответствии с индивидуальным биологическим ритмом АД). Во многом возникающие проблемы могут быть преодолены путем создания делимых лекарственных форм, в том числе и для комбинированных препаратов, к которым, например, относится Ко-ренитек. Это обеспечивает возможность титрования дозы и, в случае необходимости, изменения кратности приема используемых препаратов, что с успехом было реализовано в исследовании КЛИПП-АККОРД [10].

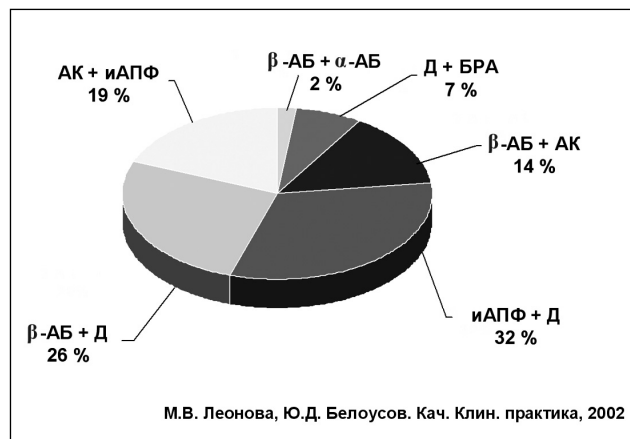
Таким образом, вся история исследований в области повышенного АД и его лечения сегодня обосновала положение о необходимости широкого использования комбинированной терапии для эффективного лечения артериальной гипертензии.

Практическое использование комбинированных лекарственных форм иАПФ в последние годы растет быстрее, чем применение самих иАПФ, что привело к тому, что уже в 2005 году доля фиксированных комбинаций иАПФ и диуретиков составила 14 % от общих продаж иАПФ, в то время как в 2001 году составляла лишь 6 % (по данным RMBC). На рис. 3 показана частота использования различных комбинаций препаратов врачами России по данным исследования ПИФАГОР [11]. 32 % составляет комбинация иАПФ и диуретика. Поскольку исследование выполнялось до выхода рекомендаций 2007 года, то 26 % назначений составляла комбинация диуретика и бета-блокатора. Логично ожидать, что в ближайшие годы эта группа утратит свои позиции, что приведет к еще более частому использованию комбинаций диуретика с иАПФ.

В заключение приведем основные клинические показания, при которых комбинация иАПФ с диуретиком (в том числе фиксированная, такая как Ко-ренитек) оптимальна для назначения в качестве стартовой терапии:

1. пациент со 2–3 степенью повышения АД;
2. пациент высокого риска:
 - пациент, имеющий множественные факторы риска, кроме метаболического синдрома;
 - пациент, имеющий одно или несколько органических поражений (ГЛЖ, МАУ, повышение скорости распространения пульсовой волны, утолщение комплекса интима-медиа);
 - пациент с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе (вместе с препаратами, показанными в каждом конкретном случае);

Рисунок 3. Частота использования врачами различных комбинаций антигипертензивных препаратов (ПИФАГОР)



Примечания: АК — антагонисты кальция; β-АБ — бета-адреноблокаторы; α-АБ — альфа-адреноблокаторы; Д — диуретики; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину.

3. пациент с ожидаемой плохой приверженностью к лечению (для фиксированной комбинации), а именно: молодой пациент активного образа жизни или, напротив, пожилой пациент с начинающимися когнитивными расстройствами; субъективная настроенность на небольшое количество лекарств, ранее известная плохая приверженность к терапии.

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25:1105–87.
2. 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 Hypertension. 2008.
3. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, for the RUSH Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of 2 university-based cohorts. Am J Hypertens. 2005;18:619–26.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Ханбалаева М.Н., Коткина Т.И. Комбинированная терапия гипертонической болезни умеренной и тяжелой формы течения. Консилиум Медикум. 2003;5:3–6.
5. И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова : КЛИП-АККОРД: полнодозовая фиксированная комбинация в лечении 6346 пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная Гипертензия. 2006;3:25–30.
6. Афаунов РХ., Крутиков А.Н., Кириенков И.С. и соавт. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренитеком/ко-ренитеком по данным исследования RU–003. Артериальная гипертензия . 2002;8:74–9.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов для больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Болезни сердца и сосудов. 2008;4:50–4.
8. Opie LH, Messerli FH. The choice of first-line therapy: rationale for low-dose combinations of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a diuretic. J Hypertens Suppl. 2001;19 Suppl 3:S17–21.
9. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients — A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens. 1992;5:95–110.
10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. от имени исследователей КЛИП-АККОРД/КЛИП-АККОРД: лечим пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2007;2:8–11.
11. Леонова Л.Д., Белоусов Ю.Б. Результаты исследования ПИФАГОР. Качественная клиническая практика. 2002;5:17–22.