

Новые российские рекомендации по АГ — приоритет комбинированной терапии

Российское медицинское общество
по артериальной гипертонии.

Секция доказательной гипертензиологии.

Информационное письмо

👁 Эксперты общества: М.В. Архипов, Г.П. Арутюнов, С.А. Бойцов, А.С. Галявич, Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, В.И. Маколкин, А.И. Мартынов, Д.В. Неберидзе, С.В. Недогода, О.Д. Остроумова, Е.В. Ощепкова, О.Г. Смоленская, С.А. Шальнова, И.Е. Чазова

Монотерапия и комбинированная терапия артериальной гипертонии

С момента выхода в 2008 г. третьей версии российских рекомендаций по артериальной гипертонии (АГ) были получены новые данные, требующие пересмотра этого основного документа [1]. По инициативе Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и ВНОК были разработаны рекомендации, в основу которых легли положения, предложенные экспертами Европейского общества по артериальной гипертонии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2009 г., а также результаты крупных российских исследований по проблеме АГ [2–4].

Как и ранее, основная цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска, предупреждение и замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ишемичес-

кой болезни сердца, сахарного диабета (СД) и т.д. При лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является ее целевым уровнем.

Помимо монотерапии при лечении АГ используются комбинации из двух, трех и более антигипертензивных препаратов (АГП). В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) для достижения целевого уровня [2–4]. Комбинированная терапия имеет много преимуществ. Так, при комбинированной терапии усиливается антигипертензивный эффект за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД. При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого уровня АД, а с другой — минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить

контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке повышает приверженность больных к лечению.

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик; блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик; ИАПФ + антагонист кальция (АК); БРА + АК; дигидропиридиновый АК + β -адреноблокатор (β -АБ); АК + диуретик; β -АБ + диуретик.

Одной из наиболее эффективных считается комбинация ИАПФ и диуретиков. Показания к применению этой комбинации: диабетическая и недиабетическая нефропатия; микроальбуминурия; гипертрофия левого желудочка; СД; метаболический синдром (МС); пожилой возраст; изолированная систолическая АГ. Комбинация этих классов АГП является одной из наиболее часто назначаемых. В частности, по данным исследования ПИФАГОР, фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом (Нолипрел А и Нолипрел А форте) является самой популярной среди врачей [5].

Новости комбинированной терапии АГ (фиксированные комбинации)

Ранее сообщалось о появлении периндоприла аргинина — новой (вместо третбутиламиновой) соли периндоприла, получившей название Престариум А [6]. Затем был предложен новый препарат, Нолипрел А, в котором аргининовая соль периндоприла в дозе 2,5 и 5,0 мг представлена в комбинации с индапамидом 0,625 мг (Нолипрел А) и 1,25 мг (Нолипрел А форте) соответственно [7].

Эффективность Нолипрела была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях. Одно из них — российская программа **СТРАТЕГИЯ** (Срав-

нительная программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления). В этом исследовании изучалась эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел и Нолипрел форте) у 1726 больных АГ с недостаточным контролем АД [8].

В ходе исследования **OPTIMAX II** изучалось влияние МС по критериям NCEP ATRPI на контроль АД у больных АГ, получающих Нолипрел [9]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес было включено 24069 больных (56% мужчины, средний возраст 62 года, 18% страдали СД, среднее АД при включении в исследование составило 162/93 мм рт. ст., МС имелся у 30,4%). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения Нолипрела/Нолипрела форте — как начальная терапия, замена или дополнительная терапия, и не зависела от наличия МС.

Адекватный контроль за уровнем АД с помощью комбинированного препарата Нолипрел А форте обеспечивает органопротекцию. В исследовании **PICXEL** было показано, что применение фиксированной комбинации Нолипрел форте более эффективно уменьшает гипертрофию левого желудочка, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [10]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард комбинированного препарата в качестве стартовой терапии.

По данным исследования **PREMIER** (PREterax in albuMInuria rEGression), Нолипрел форте в большей степени, чем эналаприл в высокой дозе 40 мг, уменьшал выраженность альбуминурии у больных СД 2-го типа и АГ, причем независимо от влияния на уровень АД [11]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной с СД 2-го типа, АГ и микроальбуминурией; пациенты были рандоми-

зированы в две группы, получавшие либо комбинацию периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг (увеличение до 8,0 и 2,5 мг соответственно), либо эналаприл 10 мг (увеличение до 40 мг при необходимости) в течение 12 мес.

Применение фиксированной комбинации Нолипрел/Нолипрел форте у больных СД 2-го типа в исследовании **ADVANCE** (Action in Diabetes and Vascular disease — preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation) значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть [12]. В исследование было включено 11 140 больных с СД 2-го типа и высоким риском осложнений. В ходе длительного наблюдения (в среднем 4,3 года) относительный риск главных макрососудистых и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ($p = 0,04$). Лечение Нолипрелом у больных СД 2-го типа привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% ($p = 0,03$) и от сердечно-сосудистых причин — на 18% ($p = 0,03$). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p = 0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p < 0,0001$), в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p < 0,0001$). Улучшение контроля за АД с помощью Нолипрела/Нолипрела форте у больных СД 2-го типа приводит к реальному снижению смертности.

Во второй части исследования **ADVANCE** в группе интенсивного контроля за глюкозой (больным назначался дополнительно Диабетон МВ) [13], в группе интенсивной сахароснижающей терапии произошло достоверное (на 10%) снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки (см. выше) по сравнению с группой стандартной терапии ($p = 0,013$). При интенсивном контроле за Hb_{A1c} наблюдалось значительное снижение относительного риска микрососудистых осложнений (на 14%, $p = 0,014$), главным образом

за счет снижения риска развития почечных осложнений (на 21%, $p = 0,006$), одного из наиболее грозных и тяжелых последствий СД, которые являются причиной смерти у каждого пятого больного диабетом. Также отмечено снижение на 30% микроальбуминурии ($p < 0,001$). Наиболее выраженное профилактическое действие было при одновременном интенсивном контроле за уровнем АД и глюкозы у больных СД 2-го типа, причем независимо друг от друга.

В дальнейшем были проанализированы результаты влияния контроля за уровнем АД с помощью Нолипрела/Нолипрела форте у больных СД 2-го типа на риск развития почечных осложнений в исследовании **ADVANCE** [14]. АД-снижающий режим комбинации периндоприл/индапамид обеспечивал нефропротекцию у всех больных СД 2-го типа, даже среди больных с исходным АД меньше 120/70 мм рт. ст.

В 2010 г. были представлены новые данные по оценке влияния комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел/Нолипрел форте) на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных СД 2-го типа и хроническим почечным заболеванием (ХПЗ), диагностированным по определению скорости клубочковой фильтрации [15]. Из 10640 больных, включенных в исследование **ADVANCE**, у 6125 больных не было нарушений почечной функции; у 2482 больных была I–II стадия и у 2033 больных — III стадия ХПЗ. Терапевтические выгоды от присоединения Нолипрела/Нолипрела форте к лечению больных СД 2-го типа в виде снижения риска сердечно-сосудистых, почечных осложнений и смертности были получены у всех больных независимо от исходного состояния почечной функции, причем наибольшее снижение абсолютного риска отмечалось у больных с ХПЗ.

На ежегодном конгрессе ЕОАГ в июне 2010 г. был представлен доклад L.M. Ruilope et al., в котором проанализированы результаты наиболее крупных исследований по изучению воздействия препаратов, влияющих

Снижение микроальбуминурии и влияние на смертность

Исследование	Лечение	Средний ΔАД (мм рт. ст.), период наблюдения (годы)	активное лечение по сравнению с контролем	(Микро)альбуминурия (СОР)		Почечные события по сравнению с контролем (СОР)	Смертность (СОР)		Смертность в контрольной группе (на 1000 пациентов в год)
				первичная профилактика	вторичная профилактика*		общая	от ССЗ	
IDNT n = 1715	Ирбесартан vs плацебо	2,6	-3,3	-	-	-23%** p = 0,003	НД	+8% НД	65
RENAAL n = 1513	Лозартан vs плацебо	3,4	-2,0	-	-35% p < 0,001	-25%** p = 0,006	-2% НД	-	66
IRMA 2 n = 590	Ирбесартан vs плацебо	2,0	-3,0	-	-38% p < 0,001	-68%*** p < 0,001	-	-	-
ADVANCE n = 11140	Нолипрел А форте vs плацебо	4,3	-5,6	-21% p < 0,0001	-22% p = 0,001	-21%*** p < 0,0001	-14% p = 0,025	-18% p = 0,027	20
ONTARGET RENAL n = 25620	Телмисартан vs рамиприла	4,7	-2,4	-6% НД	-17% НД	+9%# НД	-2% НД	-	25
TRANSCEND RENAL n = 5927	Телмисартан vs плацебо	4,7	-4,0	-23% p = 0,001	-42% p = 0,018	+29%# НД	+5% НД	-	25
DIRECT n = 5231	Кандесартан vs плацебо	4,7	-2,6	-5% НД	-	-5,53%## p = 0,024	-	-	-

* Замедление прогрессирования альбуминурии.

** Удвоение уровня креатинина в сыворотке.

*** Диабетическая нефропатия.

Терминальная почечная недостаточность.

Ежегодная величина изменения альбуминурии.

Обозначения: НД – недостаточно, СОР – снижение относительного риска, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

на активность ренин-ангиотензиновой системы, на почечные исходы у больных СД 2-го типа [16]. Было показано (таблица), что только фиксированная комбинация Нолипрел/Нолипрел форте (исследование ADVANCE) не только снизила риск прогрессирования почечной недостаточности, но и улучшила выживаемость.

Исследование СТРАТЕГИЯ А: новые доказательства эффективности комбинированной терапии

Одновременно с появлением препарата Нолипрел А в нашей стране специалистами РМОАГ было инициировано проведение крупной российской программы по улучшению контроля за АД у больных АГ **СТРАТЕГИЯ А** (роСсийская программа по оценке эффекТивности нолипрела А форТе у пациентов с артериальной ГИпертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) с целью изучения возможности оптимизации лечения больных АГ с помощью присоединения к АГТ новой формы фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида (Нолипрел А форте) [17].

В рамках программы 460 поликлинических кардиологов и терапевтов из 56 городов России осуществили отбор 3680 больных АГ высокого и очень высокого риска. Несмотря на постоянный в течение не менее 4 нед прием АГП, у включенных в исследование больных сохранялось систолическое АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >95 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия при включении в программу была представлена β -АБ, АК, ИАПФ (кроме Престариума А), диуретиками (кроме Арифона, Арифона ретард), препаратами центрального действия, БРА в виде монотерапии или свободных комбинаций. В дополнение к предшествующей АГТ всем включенным в исследование больным была назначена комбинация периндоприла аргинин/индапамид (Нолипрел А форте, 1 таблетка). Больным, ранее получавшим

ИАПФ или диуретики с антигипертензивной целью, эти препараты заменялись на Нолипрел А форте со следующего дня терапии. Через 4 нед терапии при уровне систолического АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 80 мм рт. ст. доза Нолипрела А форте удваивалась (2 таблетки в сутки).

Двенадцатинедельный период активно-го наблюдения завершили 2296 больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО (31% мужчин, 69% женщин; средний возраст 57,1 года). Исходное клиническое АД составило 159,6/95,5 мм рт. ст. Через 4 нед отмечалось достоверное и клинически значимое снижение систолического АД до 135 мм рт. ст. ($p < 0,00001$) и диастолического АД до 84,2 мм рт. ст. ($p < 0,00001$). За 12 нед лечения Нолипрелом А форте (1–2 таблетки) систолическое АД снизилось до 128,7 мм рт. ст. ($-30,6$ мм рт. ст.; $p < 0,00001$), диастолическое АД снизилось до 80,0 мм рт. ст. ($-15,5$ мм рт. ст.; $p < 0,00001$).

Для достижения целевого уровня АД увеличение дозы Нолипрела А форте (2 таблетки) потребовалось для 513 больных, у которых систолическое АД снизилось со 164,3 до 133,7 мм рт. ст. ($-30,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), диастолическое АД снизилось с 97,1 до 78,0 мм рт. ст. ($-17,2$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). Через 12 нед наблюдения Нолипрел А форте принимали 55,3% пациентов, Нолипрел А форте в сочетании с одним и двумя АГП — 37,9 и 6,8% соответственно. Наиболее часто Нолипрел А форте комбинировался с АК (33%) или β -АБ (16%). Результаты исследования СТРАТЕГИЯ А показали, что присоединение к АГТ Нолипрела А форте позволяет оптимизировать лечение у больных АГ высокого и очень высокого риска с неадекватным контролем АД. Целевой уровень АД был достигнут у 81,5% больных. Терапия Нолипрелом А форте характеризовалась хорошей переносимостью и улучшала качество жизни больных.

Результаты исследования СКИФ-2

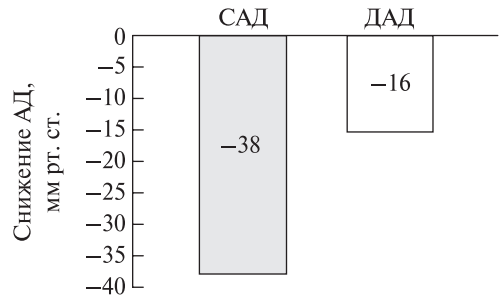
Недавно были опубликованы результаты проспективного исследования СКИФ-2, целью которого стало изучение возможности проведения интенсивной АГТ в условиях рутинной клинической практики и оценка влияния такой терапии на функцию почек у больных СД 2-го типа [18].

В исследование было включено 637 пациентов, страдающих СД 2-го типа. При выявлении повышенного АД (выше 130/80 мм рт. ст.) пациентам назначалось лечение препаратом Нолипрел А форте по 1 таблетке 1 раз в день утром. В случае отсутствия исходной АГТ препарат назначался в режиме монотерапии, а если больные уже получали АК или β -АБ, то Нолипрел А форте добавлялся дополнительно. Больным, которые исходно получали ИАПФ/БРА или комбинированные препараты на их основе, это лечение отменялось и назначался Нолипрел А форте. В случае достижения целевых значений АД менее 130/80 мм рт. ст. пациенту рекомендовалось продолжать прием препарата в прежней дозе, при выявлении повышенных показателей давления доза Нолипрела А форте увеличивалась до 2 таблеток 1 раз в день.

В результате проведенного лечения было достигнуто значительное снижение показателей систолического и диастолического АД. Снижение показателя систолического АД за время лечения составило 34,7 мм рт. ст., диастолического — 16,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями до начала терапии Нолипрелом А форте. В группе больных, получавших 2 таблетки Нолипрела А форте в сутки, снижение систолического и диастолического АД за время лечения составило 38,4 и 15,8 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями до начала терапии (рисунок).

Через 12 нед лечения АД поддерживалось в целевых рамках у 73,3% больных.

Таким образом, результаты, полученные при проведении проспективного исследо-



Снижение АД у больных, получавших 2 таблетки Нолипрела А форте в сутки. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

вания СКИФ-2, позволяют утверждать, что у больных СД 2-го типа назначение АГП Нолипрел А форте в дозе 1 и 2 таблетки в день (однократно) позволяет достичь существенного снижения систолического и диастолического АД.

Новая дозировка Нолипрела А

Недавно появилась новая дозировка Нолипрела А — **Нолипрел А Би-форте**, фиксированная комбинация периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг. Эта комбинация **рекомендуется в первую очередь больным с неконтролируемым АД на фоне приема двух АГП, включая диуретик, вместо ранее проводимой терапии**, а также больным с недостаточным гипотензивным эффектом Нолипрела А форте — путем замены его на 1 таблетку Нолипрела А Би-форте. Такое лечение будет не только способствовать улучшению контроля за уровнем АД, но и в полной мере позволит реализовать органо-протективный потенциал и благоприятное влияние на прогноз (снижение смертности) этой фиксированной комбинации.

Список литературы

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2008. № 6. Прилож. 2.

2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2007. V. 25. P. 1105–1187.
3. *Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* 2009. V. 27. P. 2121–2158.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
5. *Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л.; аналитическая группа исследования ПИФАГОР.* Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) // *Фарматека.* 2009. № 12. С. 98–103.
6. *Карпов Ю.А.* Периндоприл аргинин: новая соль ингибитора АПФ расширяет возможности применения // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2008. № 6. С. 64–72.
7. Информационное письмо РМОАГ, 2010.
8. *Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е.* Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамиды у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ) // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2007. Т. 6. № 8. С. 21–27.
9. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. V. 4. № 2. P. 443–451.
10. *Dahlöf B., Gosse P., Gueret P. et al.* Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // *J. Hypertens.* 2005. V. 23. P. 2063–2070.
11. *Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al.* Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER // *Hypertension.* 2003. V. 41. P. 1063–1071.
12. *Patel A.; ADVANCE Collaborative Group et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. V. 370. P. 828–840.
13. *The ADVANCE Collaborative Group; Patel A. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. P. 2560–2572.
14. *Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T. et al.* Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V. 20. № 4. P. 883–892.
15. *Lambers Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *Eur. Heart J.* 2010. V. 31. № 23. P. 2888–2896.
16. *Ruilope L.M., Mancia G., Chalmers J.* Does use of antihypertensive treatment to reduce albuminuria translate into effective benefits on outcome and mortality? A reappraisal of studies with renal endpoints in diabetes // *J. Hypertens.* V. 28. doi: 10.1097/01.hjh.0000379031.35224.c0.
17. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В.* Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (поСсийская программа по оценке эффективности нолипрела А форТе у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска // *Системные гипертензии.* 2010. № 4. С. 41–48.
18. *Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д.* Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования СКИФ-2 // *ProCardio.* 2010. № 8 (144). С. 28–32.

New Russian Guidelines for Arterial Hypertension: Priority of Combination Therapy

Russian Medical Society on Arterial Hypertension, Section of Evidence-Based Hypertensiology. Newsletter

Experts: M.V. Arkhipov, G.P. Arutyunov, S.A. Boitsov, A.S. Galyavich, Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, V.I. Makolkin, A.I. Martynov, D.V. Neberidze, S.V. Nedogoda, O.D. Ostroumova, E.V. Oshechkova, O.G. Smolenskaya, S.A. Shal'nova, and I.E. Chazova