

ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Цель. Сравнить переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. 140 больных эссенциальной АГ с анамнезом неэффективной антигипертензивной терапии были рандомизированы в 4 группы по 35 человек. Группа А получала индапамид ретард/периндоприл; группа В - индапамид ретард/амлодипин; группа С - амлодипин/лизиноприл; группа D - амлодипин/бисопролол. Длительность терапии составила 12 нед.

Результаты. К концу наблюдения из исследования выбыло 28 (20%) человек. Все комбинации достоверно снизили артериальное давление. У пациентов группы А не потребовалось отмены препаратов из-за возникших побочных эффектов. Исключение из исследования в этой группе связано с недостаточной эффективностью максимальных терапевтических доз у 6 (17,1%) больных и отказом от дальнейшего участия. Из 8 (22,9%) человек, выбывших из группы В, у 3 (8,6%) причиной отмены терапии послужили жалобы на сердцебиение. Самой частой причиной отмены лечения в группе D были отеки ног - 4 (11,4%), всего выбыло - 8 (22,9%). Из группы С выбыло 5 (14,3%) человек, основная причина - кашель (у 4 человек - 11,4%). Во всех группах у части больных требовалось уменьшение доз используемых препаратов из-за гипотензии.

Заключение. В среднем каждый четвертый пациент на протяжении 12 нед лечения отмечал те или иные побочные эффекты. Частота отказов от лечения, связанная с побочными эффектами, была наибольшей в группах индапамид ретард/амлодипин и амлодипин/бисопролол. Наиболее часто отказ от антигипертензивной терапии был связан с периферическими отеками, кашлем и сердцебиением.

Ключевые слова: комбинированная терапия, артериальная гипертензия, переносимость терапии.

РФК 2009;4:21-24

Tolerability of various antihypertensive combinations

S.V. Malchikova*, E.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To compare tolerability of various antihypertensive combinations in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 140 patients with HT with history of non-effective antihypertensive therapy were randomized in 4 groups, 35 patients in each. Patients of group A received indapamide retard/perindopril; group B - indapamide retard/amlodipine; group C - amlodipine/lisinopril; group D - amlodipine/bisoprolol. Therapy duration was 12 weeks.

Results. 28 (20%) patients dropped out of the study. All antihypertensive combinations significantly decreased blood pressure level. Patients of group A did not stop therapy because of adverse events. 6 (17,1%) dropped out of the study because of ineffective therapy in maximal doses and therapy rejection. Palpitation was a reason of drug withdrawal in 3 (8,6%) of 8 (22,9%) dropped patients of group B. Low limb edema was a reason of drug withdrawal in 4 (11,4%) of 8 (22,9%) dropped patients of group D. Cough was a reason of drug withdrawal in 4 (11,4%) of 5 dropped patients of group C. Dose reduction was needed in some patients of all groups because of hypotension.

Conclusion. The adverse events were observed in 25% of patients during 12 weeks of therapy. The patients received indapamide retard/amlodipine and amlodipine/bisoprolol had the highest rate of drug withdrawal because of adverse events. Low limb edema, cough and palpitation were the most frequent adverse events needed therapy withdrawal.

Key words: combined therapy, arterial hypertension, therapy tolerance.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:21-24

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): malchikova@list.ru

Антигипертензивные препараты занимают лидирующую позицию в клинической практике среди групп лекарственных средств (ЛС), при применении которых наиболее часто регистрируются нежелательные эффекты, в том числе тяжелые [1]. Реальная частота побочных эффектов и их влияние на вероятность отказа от проводимой терапии давно занимают многих исследователей. Предполагается, что не только тяжесть побочного эффекта, но и сам факт появления любого негативного последствия при проведении антигипертензивной терапии могут оказать неблагоприятное влияние на приверженность пациентов лечению. Проверка этого предположения была выполнена в мета-анализе S.D. Ross и соавторов [2], включавшем 28 922 больных с артериальной гипертензией (АГ), получавших различные антигипертензивные препараты. Оказалось, что наиболее высокому риску возникновения отказов от лечения, связанных с реализацией побочных эффектов, способствуют блокаторы кальциевых ка-

налов (БКК). В то же время, вполне ожидаемым явился результат, демонстрирующий наиболее высокую приверженность лечению среди пациентов, получающих блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 (БРА). Эти данные не изменились при проведении дополнительного анализа с учетом величины суточной дозы препаратов и продолжительности их приема.

В настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, и показания к ее назначению еще более расширились в новых Европейских рекомендациях 2007 года [3] и отечественных Рекомендациях третьего пересмотра [4]. Одним из достоинств комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение числа побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Последнее достигается как за счёт меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счёт взаимной нейтрализации этих эффектов. Так, в ряде клинических исследований было продемонстрировано

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=140)

Показатель	Группа			
	A	B	C	D
Возраст, годы (от 18 до 70)	57,0±9,1	57,9±9,3	55,1±8,5	58,1±9,0
Пол (муж/жен), n	10/25	10/25	11/24	9/26
Метаболический синдром, n	13	15	15	13
Сахарный диабет 2 типа, n	10	6	6	10
Систолическое АД, мм рт.ст.	164±10,7	159,1±16	157,6±12,9	162,6±16,5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,6±8,1	92±11,3	90,9±9,7	94,6±10,4
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68,7±7,3	69,2±11,8	70,0±8,1	72,8±9,3
данные представлены в виде M±SD				

уменьшение частоты возникновения побочных эффектов при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [5-8]. Вместе с тем, каждый из классов антигипертензивных средств имеет несколько побочных эффектов, и, как правило, одна комбинация устраняет одни побочные эффекты, другая комбинация — другие.

Таким образом, большинство исследований посвящено изучению и сравнению переносимости и безопасности применения монотерапии АГ, в то время как возможности комбинированной антигипертензивной терапии в улучшении переносимости лечения исследованы недостаточно.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ переносимости различных вариантов антигипертензивной терапии у больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 140 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 40 (28,6%) мужчин и 100 (71,4%) женщин. Критерием включения был анамнез неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии. Большинство больных имели 2-ю и 3-ю степень повышения АД (39,3% и 50,7%, соответственно). Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время. Критерии исключения из исследования:

- стойкое повышение АД > 180/110 мм рт.ст., вторичная или злокачественная АГ;
- ИБС: стенокардия напряжения, ОКС; ХСН III – IVФК по NYHA;
- тахикардии, синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II – III степени;
- мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- гипокалиемия < 3,4 ммоль/л, креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л, подагра, неконтролируемый сахарный диабет 2-го типа;

- печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы;
- тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III – IV степени;
- анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками;
- беременность и лактация.

Из 140 пациентов 56 (40%) человек имели критерии метаболического синдрома X [9], 32 (22,9%) — сахарный диабет 2-го типа. У 91 (65%) больных было констатировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе, у 111 (79,3%) выявлены нарушения обмена липопротеидов, у 90 (64,3%) — ожирение, 7 (5%) пациентов были курильщиками.

Для изучения влияния антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп все больные были рандомизированы методом конвертов в 4 группы по 35 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим и лабораторным данным (табл. 1).

Группа А получала индапамид ретард и периндоприл (Арифон ретард и Престариум; Servier); группа В — индапамид ретард и амлодипин (Равел СР и Тенокс; KRKA); группа С — амлодипин и лизиноприл (Экватор; Gedeon Richter); группа D — амлодипин (Тенокс; KRKA) и бисопролол (Конкор; MERCK). Длительность лечения составила 12 недель.

Статистический анализ проводился стандартными методами. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных были сопоставимы по исходному уровню АД. В процессе исследования все комбинации достоверно снизили систолическое и диастолическое АД. При этом максимальный антигипертензивный эффект был достигнут с помощью комбинации С (до-

Таблица 2. АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями (М±SD)

Группа	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
A	162±10,2	131,0±15,6*	93,6±7,2	79,1±10,9*
B	157,8±15,8	122,6±16,7*	91,5±10,3	74,1±12,5*
C	157,8±13,2	115,8±15,4* ^A	90,5±10,4	69,2±8,8* ^A
D	161,9±17,5	123,7±14,9*	95,9±10,5	74,4±11,6*

* – различия с исходным значением достоверны (p<0,05); A – различия с группой A достоверны (p<0,05)

стительно по сравнению с комбинацией А). Динамика АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями среди закончивших лечение представлена в табл. 2.

К концу наблюдения из исследования выбыло 28 (20%) человек. Причины изменения или прекращения терапии представлены в табл. 3.

Ни у одного из пациентов группы А не потребовалось отмены препаратов из-за возникших нежелательных побочных эффектов. По переносимости комбинация индапамида ретард и периндоприла была наилучшей (достоверно по сравнению с другими комбинациями, p<0,05). Необходимость исключения из исследования в этой группе в большинстве случаев связана с недостаточной эффективностью максимальных терапевтических доз антигипертензивных препаратов.

В структуре побочных эффектов преобладали нежелательные реакции, обусловленные фармакодинамическими свойствами ЛС. Эти нежелательные фармакологические эффекты обусловлены влиянием ЛС на одноклеточные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях, либо на другие типы рецепторов и биологически активные центры, чувствитель-

ные к данному препарату [1]. При этом оказалось, что одни и те же ЛС в зависимости от антигипертензивной комбинации проявляют разные побочные эффекты.

Так, наиболее частой причиной отмены терапии в группе В послужили жалобы на сердцебиение. Известно, что и диуретики, и БКК приводят к активации симпатико-адреналовой системы, проявлением чего являются сердцебиение и повышение частоты сердечных сокращений. В остальных группах происходит нивелирование данного нежелательного явления за счет комбинации с ингибитором АПФ (А и С) или с бета-блокатором (D).

Самой частой причиной отмены лечения в группе D послужило появление отеков на ногах. При использовании БКК наиболее часто встречаются периферические отеки, вызванные артериальной дилатацией, которая ведет к повышению внутрикапиллярного давления и выходу жидкой части крови в ткани. Добавление ингибитора АПФ (комбинация С) вызывает эфферентную посткапиллярную дилатацию, обеспечивая устойчивый баланс давления в капиллярах и снижая тем самым периферические отеки. Диуретики, как правило, не устраняют отеки, вызванные применением БКК.

В группе С отмена лечения была результатом воз-

Таблица 3. Причины изменения или прекращения терапии, n (%)

Причина	Группа			
	A	B	C	D
Побочные эффекты, всего	1 (2,9%)	11 (31,4%)*	10 (28,6%)*	9 (25,7%)*
гипотензия	1 (2,9%)	4 (11,4%)	6 (17,1%)	3 (8,6%)
сердцебиение		3 (8,6%)		
кашель			4 (11,4%)	
отеки на ногах		1 (2,9%)		4 (11,4%)
жар				2 (5,7%)
головная боль		1 (2,9%)		
боль в животе		1 (2,9%)		
зуд кожи		1 (2,9%)		
Неэффективность	6 (17,1%)	2 (5,7%)		2 (5,7%)
Отказ	1 (2,9%)		1 (2,9%)	1 (2,9%)
Выбыло	7 (20%)	8 (22,9%)	5 (14,3%)	9 (22,9%)
в т.ч. по причине побочных эффектов	0	6 (17,1%)*	4 (11,4%)	6 (17,1%)*

* – различия с группой А достоверны (p<0,05)

никновения кашля ввиду накопления брадикинина при использовании ингибитора АПФ. Ранее было установлено, что периндоприл по сравнению с другими ингибиторами АПФ реже вызывает кашель [10]. Это нашло подтверждение и в нашем исследовании: кашля в группе А зарегистрировано не было.

Во всех группах у части больных требовалось уменьшение доз используемых препаратов ввиду чрезмерного снижения АД. При этом наиболее часто гипотензия встречалась при использовании комбинации С — у 6 (17,1%) больных. При отсутствии динамического наблюдения данный побочный эффект также может послужить причиной отказа от дальнейшего лечения.

В целом, частота отказов от лечения составила 20%, что еще раз подтверждает описанные достоинства комбинированной антигипертензивной терапии в виде уменьшения числа побочных эффектов (в том числе по причине взаимной нейтрализации) и улучшения переносимости лечения по сравнению с монотерапией. С целью профилактики нежелательных лекарственных реакций необходимо более тщательно, индивидуально выбирать комбинации антигипертензивных препаратов. В частности, рекомендовать сочетание диуретика с БКК недигидропиридинового ряда, комбинация же с дигидропиридинами желательна на фоне брадикардии. Реже использовать комбинацию БКК с бета-блокатором у больных, имеющих наруше-

ние кровообращения в венозной системе нижних конечностей, что позволит уменьшить частоту возникновения периферических отеков.

Заключение

Таким образом, установлено, что в среднем каждый пятый пациент на протяжении первых месяцев лечения отмечает те или иные негативные побочные эффекты. В связи с этим игнорирование клинического значения уровня переносимости антигипертензивной терапии может сопровождаться выраженным снижением приверженности пациента лечению.

Частота отказов от лечения, связанная с реализацией побочных эффектов, была наибольшей в группах В (индапамид ретард + амлодипин) и D (амлодипин + бисопролол). Наиболее часто отказ от применения антигипертензивной терапии регистрировали по причине возникновения периферических отеков, кашля или сердцебиения. В то же время в группе А (периндоприл + индапамид ретард) отмечена наилучшая переносимость лечения, а прекращение наблюдения было связано с необходимостью усиления терапии. Попытки достижения наиболее благоприятного профиля переносимости позитивно отражаются на безопасности антигипертензивной терапии в целом и позволяют достичь длительного сохранения терапевтического потенциала лекарственных средств.

Литература

1. Кукес В.Г., Морозов П.Н., редакторы. Нежелательные эффекты лекарственных средств. М.: Русский врач; 2006.
2. Ross S.D., Akhras K.S., Zhang S. et al. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001;21(8):940-53.
3. Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. 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(6):1105-87.
4. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3-32.
5. Стуров Н.В. Использование фиксированной комбинации фозиноприла с гидрохлортиазидом при лечении артериальной гипертензии. *Трудный пациент* 2007;(8):9-11.
6. Леонова М.В., Манешина О.А. Комплекс квинаприл и гидрохлортиазид - новый фиксированный комбинированный препарат для лечения артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2007;2(1):3-7.
7. Neldam S., Edwards C.; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15(3):151-60.
8. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
9. Проект Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: ВНОК; 2009.
10. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. *Экология человека* 2003;(2):16-22.