

Повышение эффективности гипотензивной терапии: курс на высокий комплайнс

А.В. Мелехов, Ю.И. Островская

В настоящее время лечение артериальной гипертензии (АГ) регламентируется Национальными рекомендациями комитета экспертов ВНОК. В них выделены 5 классов лекарственных средств, применение которых показано как для купирования гипертонических кризов, так и для постоянной терапии, – это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Рекомендации по ведению пациентов с АГ многократно переиздавались. В настоящее время актуальная версия датируется 2011 г. и основывается на данных доказательной медицины. Несмотря на хорошую изученность препаратов для лечения пациентов с АГ, ситуация с медикаментозной терапией далека от идеальной. Так, большинство пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) либо вообще не получают гипотензивные препараты, либо лечение не приводит у них к достижению целевых значений артериального давления (АД). Несколько лет назад были опубликованы результаты международного опроса пациентов с ГБ, в ходе которого было выявлено, что всего треть из них регулярно получают гипотензивную терапию с достижением целевых значений АД [1].

Основные причины неудач в лечении больных АГ приведены в таблице.

Неправильная тактика ведения пациентов с АГ, необоснованный выбор лекарственных средств, зачастую неадекватная замена оригинальных препаратов генериками значительно снижают эффективность лечения. Это приводит к неоправданному увеличению затрат здравоохранения, как прямых, так и связанных с нетрудоспособностью и увеличением количества осложнений АГ. Но самое главное, такая политика способствует смещению акцента на стационарный этап медицинской помощи. Отечественные стационары перегружены пациентами, совершенно не нуждающимися в госпитализации. Единственная проблема этих пациентов – это неумение, нежелание врача поликлиники

подобрать им адекватную гипотензивную терапию. А ведь базовое лечение должно быть подобрано с учетом нагрузок и стрессов, типичных для образа жизни пациента, которые невозможно наблюдать в искусственной ситуации стационара.

Среди причин недостаточной эффективности гипотензивной терапии особое место занимает низкий комплайнс (приверженность лечению) пациентов [2] (см. таблицу).

Сложности, связанные с подбором гипотензивной терапии, объясняются многофакторностью самого заболевания. Хорошо известны несколько патогенетических механизмов АГ: активация нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатoadреналовой (САС)), избыточное потребление поваренной соли, дисфункция эндотелия, нефроангиосклероз, генетическая предрасположенность и т.д. При сочетании нескольких из этих факторов комбинированная терапия обладает рядом преимуществ, так как позволяет воздействовать сразу на несколько механизмов патогенеза гипертензии и обеспечить достижение целевых значений АД.

Кроме того, в ряде исследований было доказано, что в большинстве случаев именно комбинированная терапия

Причины неэффективности лечения больных АГ

Проблемы	Причины неудач в лечении
Связанные с деятельностью врача	• Недостаток времени для кропотливой работы по подбору терапии и информирования пациентов • Недостаток знаний по проблеме, недооценка важности проблемы • Отсутствие желания работать с больными
Обусловленные индивидуальными особенностями пациента	• Когнитивная дисфункция • Плохая материальная обеспеченность • Нежелание изменять образ жизни, отказываться от вредных привычек • Плохая информированность о заболевании и возможностях его коррекции • Низкий комплайнс (факторы риска – молодой возраст, низкий уровень образования, мужской пол)
Связанные с медикаментами	• Сложные схемы дозирования и приема • Побочные эффекты • Высокая стоимость

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Александр Всеволодович Мелехов – канд. мед. наук, ассистент.

Юлия Игоревна Островская – аспирант.

позволяет добиться достижения целевых значений АД. Так, в 1998 г. были опубликованы результаты исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), в которое было включено 18 790 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет с мягкой или умеренной АГ. Пациенты были разделены на три группы по уровню диастолического АД (ДАД): ниже 90 мм рт. ст., ниже 85 мм рт. ст. и ниже 80 мм рт. ст. На начальных этапах исследования монотерапию получали 59% пациентов, а через 3 года – только 32% [3]. Таким образом, была доказана большая эффективность комбинированной терапии в сравнении с монотерапией.

Преимущество комбинированной терапии нашло свое отражение в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ГБ [4] и в Национальных рекомендациях комитета экспертов ВНОК (2008) [5].

Применение комбинированной терапии позволяет назначать препараты в минимальных дозах, что позволяет минимизировать количество нежелательных эффектов. Однако комбинированная терапия подразумевает сложную схему приема, поэтому выгодно применение фиксированных низкодозовых комбинаций гипотензивных препаратов в одной таблетке, что значительно повышает приверженность пациентов к лечению.

В настоящее время рациональными принято считать следующие комбинации гипотензивных препаратов: β -блокаторы и гидрохлортиазид, ИАПФ и диуретики, ИАПФ и антагонисты кальция фенилалкиламинового ряда, β -адреноблокаторы и α -блокаторы и т.д. Комбинацию принято считать рациональной, когда происходит потенцирование гипотензивного эффекта препаратов и/или не усиливаются побочные эффекты при их совместном действии. К нерациональным комбинациям относятся сочетание блокаторов медленных кальциевых каналов и α -адреноблокаторов, β -адреноблокаторов и препаратов центрального действия. Комбинированная гипотензивная терапия имеет целый ряд преимуществ перед монотерапией: рациональная комбинированная терапия приводит к торможению контррегуляторных механизмов, которые запускаются в начале применения препаратов. Назначение диуретиков, гипотензивное действие которых связано с мочегонным и вазодилатирующим эффектом, приводит к выведению жидкости из организма с потерей натрия и активацией РААС, что позволяет усилить действие β -адреноблокаторов. β -адреноблокаторы, в свою очередь, подавляют активность САС и РААС, что усиливает действие диуретиков. Кроме того, из-за низкой стоимости данная комбинация часто считается комбинацией выбора.

Эффективность комбинации β -адреноблокаторов и диуретиков была доказана результатами исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program). Большинство участников исследования принимали комбинацию хлорталидона и атенолола [6]. Было доказано, что такая комбинация позволяла добиться статистически достоверного преимущества в снижении систолического АД (САД) в сравнении с плацебо.

Существует две формы назначения комбинированной гипотензивной терапии: произвольная и фиксированная. К преимуществам фиксированных комбинированных лекарственных форм относятся простота назначения и титрования дозы препарата, что значительно повышает compliance пациента.

Одна из упомянутых выше рациональных комбинаций гипотензивных средств (β -блокатора и диуретика) выпускается несколькими производителями в виде фиксированных комбинаций. Наиболее современным из этих препаратов является Лодоз, который содержит 2,5; 5 или 10 мг бисопролола фумарата и 6,25 мг гидрохлортиазида. Этот препарат широко изучен и имеет достаточную доказательную базу эффективности и безопасности.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном W.H. Frishman et al., приняло участие 512 пациентов с ГБ, которые были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, бисопролол в дозе 2,5; 5 или 10 мг, гидрохлортиазид в дозе 6,25 мг и все возможные комбинации этих препаратов. Было доказано, что добавление гидрохлортиазида к бисопрололу достоверно приводит к значительному гипотензивному эффекту: комбинация гидрохлортиазида 6,25 мг и бисопролола 5 мг снизила ДАД до нормы у 61% пациентов и продемонстрировала безопасность в сравнении с плацебо. Кроме того, назначение гидрохлортиазида реже вызывало повышение уровня калия и мочевой кислоты [7].

В рандомизированном двойном слепом исследовании BISOMET сравнивали эффективность бисопролола в дозе 10 мг и метопролола в дозе 100 мг. Было продемонстрировано, что данные препараты одинаково хорошо снижают АД в покое, однако бисопролол значительно превосходит метопролол по влиянию на САД и частоту сердечных сокращений при физической нагрузке. Через 3 ч после приема препаратов статистически значимой разницы между ними отмечено не было, однако спустя 24 ч эффект бисопролола оказался достоверно выше, чем у метопролола [8].

В другом исследовании 200 пациентов с ГБ были рандомизированы в две группы: одна получала бисопролол в дозе 10–20 мг, другая – атенолол в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед. В группе бисопролола снижение среднего САД и ДАД за 24 ч (по данным суточного мониторинга АД) было достоверно более выраженным, чем в группе атенолола [9].

A. Benetos et al. оценивали эффективность комбинации бисопролола в дозе 2,5 мг и гидрохлортиазида в дозе 6,25 мг в сравнении с амлодипином в дозе 5 мг/сут у пациентов с изолированной систолической АГ. В исследовании приняло участие 164 пациента старше 60 лет. Было выявлено, что по степени снижения САД и ДАД на 12-й неделе наблюдения лечение было одинаково эффективным в обеих группах, частота побочных эффектов в группе бисопролола и гидрохлортиазида составила 39 против 40% в группе амлодипина. По мнению авторов, данная комбинация

может быть хорошей альтернативой для пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ [10].

В 1998 г. были опубликованы результаты исследования V. Papademetriou et al., целью которого было сравнение эффективности Лодоза, лозартана и плацебо у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Прием препаратов начинали с минимальной дозы (2,5 мг для Лодоза и 50 мг для лозартана), целью их применения являлось достижение целевых значений АД. При неэффективности терапии производилось титрование доз препаратов каждые 2 нед. Пациентам, получавшим лозартан, при отсутствии должного эффекта при применении 100 мг препарата добавляли гипотиазид в дозе 12,5 мг. В группе Лодоза было зарегистрировано значительно большее снижение САД, чем в группе лозартана и лозартана с гипотиазидом. Кроме того, в группе Лодоза только у 36% больных была достигнута максимальная дозировка препарата (10 мг). В группе лозартана 79% больных потребовалось добавление гипотиазида. Таким образом, авторы пришли к выводу, что препарат Лодоз значительно эффективней в лечении АГ, чем лозартан [11].

В 2010 г. в России было проведено исследование ЛОТОС, целью которого являлось изучение эффективности, безопасности и влияния на качество жизни фиксированной комбинации бисопролола с гидрохлортиазидом у пациентов с мягкой и умеренной АГ в разных возрастных группах. Исследование было открытым многоцентровым несравнительным, в него вошло 343 пациента в возрасте от 25 до 83 лет, страдающих АГ в течение 6 лет и более. Продолжительность наблюдения составила 8–10 нед для каждого пациента. Если пациент на момент включения в исследование не получал гипотензивную терапию, то ему назначали Лодоз в дозе 2,5/6,25 мг/сут однократно. Если через 2 нед целевые значения АД не были достигнуты, то дозу Лодоза увеличивали до 5/6,25 мг/сут. Если еще через 2 нед достижения целевых значений АД не происходило, то к Лодозу в дозе 5/6,25 мг добавляли бисопролол в дозе 5 мг однократно утром, который принимался вместе с Лодозом, что соответствовало 10/62,5 мг Лодоза.

Переносимость лечения фиксированной комбинацией бисопролола и гидрохлортиазида во всех дозах была хорошей. При сравнении биохимического анализа крови до лечения и через 8 нед не отмечено достоверного снижения скорости клубочковой фильтрации, динамики уровня глюкозы, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и калия в плазме крови. Наблюдалось уменьшение величины общего холестерина на $0,32 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности на $0,23 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$).

В ходе исследования производилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. К окончанию исследования было отмечено уменьшение количества жалоб, свя-

занных с повышенным АД, улучшение физического и психоэмоционального состояния ($p < 0,0001$) пациентов.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что лечение Лодозом приводит к достоверному снижению АД с достижением его целевых значений у 90% пациентов, а также к достоверному снижению частоты сердечных сокращений [12].

Одним из известных побочных эффектов β -адреноблокаторов является развитие эректильной дисфункции, что в большей степени относится к неселективным β -блокаторам. Результаты исследования L.M. Prisant et al. свидетельствуют о том, что частота эректильной дисфункции на фоне применения комбинации бисопролола и гидрохлортиазида сравнима с таковой при приеме плацебо [13].

Таким образом, Лодоз доказал высокую эффективность, метаболическую нейтральность и отсутствие других побочных действий. Кроме того, учитывая высокую степень β_1 -селективности входящего в его состав β -блокатора, возможно применение Лодоза у больных хроническим обструктивным бронхитом. Это предупреждает опасения врачей по поводу возможного развития побочных эффектов и позволяет более широко использовать эту рациональную и высокоэффективную комбинацию. Удобство приема фиксированных доз препарата в одной таблетке значительно повышает приверженность пациентов лечению, а значит, существенно увеличивает эффективность проведения гипотензивной терапии. Именно это делает Лодоз таким удобным в применении на амбулаторном этапе.

Список литературы

1. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. // Кач. клин. практ. 2002. № 3. С. 47.
2. Гуревич К.Г. // Кач. клин. практ. 2003. № 4. С. 53.
3. Hansson L. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 1755.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003. V. 21. P. 1011.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М., 2010.
6. Implication of the Systolic hypertension in the elderly program. The Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // Hypertension. 1993. V. 21. P. 335.
7. Frishman W.H. et al. // Arch. Intern. Med. 1994. V. 154. № 13. P. 1461.
8. Haasis R., Bethge H. // Eur. Heart J. 1987. V. 8. P. 103.
9. Neutel J.M. et al. // Am. J. Cardiol. 1993. V. 72. P. 41.
10. Benetos A. et al. // Am. Heart J. 2000. V. 140. P. e14.
11. Papademetriou V. et al. // Cardiovasc. Rev. Rep. 1998. V. 19. № 12. P. 19.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. // Системные гипертензии. 2010. № 4. С. 25.
13. Prisant L.M. et al. // J. Clin. Hypertens. 1999. V. 1. P. 22.