



УДК 616.12 - 008.331 - 085.001.8

М.С. Соболева, Е.В. Слободенюк

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-30-53-11, г. Хабаровск*

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем Российской Федерации (РФ). По материалам обследования «Профилактика и лечение АГ в РФ», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 39,5%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла до 77,9%. Принимают антигипертензивные препараты (АГП) 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов [15].

У большинства пациентов эффективный контроль артериального давления (АД) может быть достигнут только при комбинированной терапии, а у 15-20% больных контроль АД не достигается даже двухкомпонентной комбинацией [4]. В ряде крупных клинических исследований (SHER, MAPHY, STOP, COORE, HOT) было показано, что для достижения целевого уровня АД 45-93% пациентам с АГ требовалось применение комбинации двух и более антигипертензивных препаратов [14]. Многоцентровое исследование РОСА (Российское исследование оптимального снижения артериального давления) показало, что монотерапия оказалась эффективной у 47,9% больных с АГ I степени, лишь у 21,9% — с АГ II степени и только в 9,1% случаев — при АГ III степени [10].

В рекомендациях ВНОК 2010 г. определены наиболее рациональные комбинации антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + диуретик; блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик; иАПФ + антагонисты кальция (АК); БРА + АК; АК дигидропиридиновые + β -адреноблокаторы (β -АБ); АК + диуретик; (β -АБ) + диуретик [4, 11].

Комбинация диуретика и иАПФ является самой популярной для лечения АГ в РФ, но за последние 10 лет также возросло значение совместного эффекта диуретика и БРА. Эффективность таких комбинаций продемонстрирована при низко-, нормо- и высокорениновой АГ, в том числе у пациентов, не отвечающих на блокаторы РААС (например, у афро-американцев) [5]. В исследовании комбинации периндоприла и индапамида (нолипрел) было показано, что у пожилых больных с изолированной систолической и систоло-диастолической АГ сочетание периндоприла и индапамида вызывает достоверно большее снижение систолического и диастолического АД при высоком проценте пациентов, ответивших на лечение (81%), и нормализации АД (74%) [7, 17]. В рандомизированном двойном слепом исследовании было показано, что комбинация периндоприла и индапамида вызывает достоверно более выраженное снижение систолического и пульсового АД, чем атенолол (50 мг/сут), а уменьшение диастолического АД было сопоставимым с группой больных АГ, принимавших атенолол [7, 16].

Изучение антигипертензивной эффективности комбинации эналаприла и гидрохлортиазида (энап Н) и каптоприла и гидрохлортиазида (капозид) показало преимущества энапа Н не только в снижении САД и ДАД, но и способности улучшать эластичность артерий. По фармакоэкономическим параметрам (показателю цена/эффективность) энап Н также превосходит капозид [9].

Секцией артериальной гипертензии ВНОК была инициирована программа КЛИП-АККОРД (клиническая программа антигипертензивной комбинированной терапии ко-ренитеком (эналаприл + гидрохлортиазид один раз в день). Антигипертензивная терапия ко-ренитеком

обеспечила достижение целевого уровня АД у 79% больных [13].

Эффективность и безопасность фозиноприла и его комбинации с гидрохлортиазидом были оценены в плацебо-контролируемом исследовании. Комбинация фозиноприла и гидрохлортиазида оказалась наиболее эффективной по сравнению с монотерапией этими препаратами или плацебо. Во всех группах была выявлена плацебоподобная переносимость препаратов [12].

Результаты исследования LIFE, в котором большинство пациентов в группе лозартана к моменту завершения исследования дополнительно получали гипотиазид, свидетельствуют о превосходстве данной комбинации в отношении контроля АД и способности предотвращать сердечно-сосудистые события [20].

Комбинация валсартана и гипотиазида, по данным исследования VAST, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и более надежный контроль АД в течение суток по сравнению с монотерапией амлодипином при меньшей частоте побочных эффектов [24]. Аналогичный результат получен в работе, где исследовалось влияние комбинации олмесартана и гидрохлортиазида, по сравнению с монотерапией, на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с умеренной АГ [25].

У пожилых больных с изолированной систолической АГ, по данным исследования ATHOS [22], комбинация телмисартана с гидрохлортиазидом, по сравнению с комбинацией амлодипина и гидрохлортиазида, обладает достоверно более выраженным гипотензивным эффектом и обеспечивает более стабильный контроль АД на протяжении суток, при этом нежелательные явления, требовавшие отмены препарата, встречались заметно реже [3].

ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатoadреналовой системы под действием антагонистов кальция. Имеется обнадеживающий опыт клинического применения подобных комбинаций.

Исследование ASCOT-BPLA показало, что совокупное количество побочных эффектов, приводивших к отмене лечения, статистически достоверно больше наблюдалось у больных со схемой лечения атенолол + бендрофлуометиазид, также отмечалось статистически достоверное снижение количества событий по всем вторичным конечным точкам, исключая фатальную и нефатальную сердечную недостаточность в группе амлодипин + периндоприл. В отношении третичных конечных точек выявлено статистически значимое снижение их количества в группе больных, получавших АК + иАПФ [1, 19].

В частности, в исследовании FACET лучшие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности были достигнуты в группе больных, получавших фозиноприл и амлодипин. В исследовании HOT антагонист кальция фелодипин уже на второй ступени дополнялся иАПФ в малой дозе. Это исследование продемонстрировало возможность достижения целевого диастолического АД более чем у 90% пациентов. В исследовании NOPE частота комбинированного применения рамиприла с АК составила 47%, с β -АБ — 40%, с диуретиками — 25% [5, 26].

70-дневное исследование GAMLET было посвящено выяснению антигипертензивной эффективности комбинации лизиноприла и амлодипина. В период максимального эффекта комбинированная терапия была статистически

Резюме

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем Российской Федерации. У большинства пациентов целевой уровень артериального давления достигается только при использовании комбинированной терапии, а у 15-20% больных не может быть достигнут и двухкомпонентной комбинацией. Результаты крупных исследований показывают эффективность, безопасность и перспективность использования в медицинской практике препаратов, сочетающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с диуретиком и с антагонистом кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, исследования, рекомендации, предпочтения.

M.S. Soboleva, E.V. Slobodenuk

ADVANTAGES OF THE COMBINED THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION BASED AT THE RESULTS OF CURRENT STUDIES

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

Arterial hypertension remains to be one of the most significant medicosocial problems of the Russian Federation. For the majority of patients the control of arterial pressure, is achieved only by usage of combination drug therapy, and for 15-20% of patients hypertension cannot be controlled even by application of two drugs. Results of large studies show effectiveness, safety and possibility of using the combination of an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor and thiazide diuretics or dihydropyridine calcium-channel blocker in medical practice.

Key words: arterial hypertension, combination drug therapy, studies, guidelines, preferences.

ки более эффективной (90,1%) в группе комбинированной терапии по сравнению с группами больных, получавших амлодипин (79,3%) или лизиноприл (75,8%) [8].

В исследовании ELVERA была показана высокая эффективность комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении АГ у лиц пожилого возраста, отмечалось уменьшение гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ [2, 27].

В 2008 г. были представлены клинические результаты исследования the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH), в котором сравнивалось влияние на частоту ССО у больных с АГ двух режимов комбинированной терапии: иАПФ беназеприла с амлодипином либо с тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом [21]. Были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбинации АК с иАПФ [21]. При одинаковом контроле за АД в этой группе было достоверное снижение риска развития ССО (первичная конечная точка) по сравнению с группой получавших комбинацию иАПФ с диуретиком — на 20% [3].

Исследование ALFESS показало, что только 8,62% пациентам в дополнение к лечению повышенной дозой

экватора (комбинация лизиноприла и амлодипина) потребовалось назначение гидрохлортиазида [18]. Лечение экватором расценивалось как эффективное более чем в 92% случаев, вплоть до 4-го визита. Спустя 12 нед. терапии лечение расценивалось как умеренно эффективное менее чем в 7% случаев. Удовлетворительный комплаенс во время лечения экватором наблюдался более чем у 93% пациентов, а оценка качества жизни достоверно улучшилась [18].

В исследовании НОТ [28] комбинированная терапия фелодипином и иАПФ позволила достичь целевых значений АД у 90% больных. В исследовании INVEST [23] применение фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила вызывало такой же гипотензивный эффект, как и комбинация атенолола и ГХТ, при одинаковой частоте конечных точек [3].

В реальной клинической практике около 70% врачей предпочитают использовать комбинированную антигипертензивную терапию. Чаще всего при проведении комбинированной антигипертензивной терапии врачи назначают свободные комбинации АГП — 69%, реже фиксированные комбинации — 43% и назначают низкодозовые комбинации 29% [6]. Наибольшее предпочтение врачи отдают применению комбинаций иАПФ + диуретик (доля 82%) и БРА + диуретик (49%), β-АБ + диуретик (39%), АК + другой препарат (доля 35%). Около 50% врачей используют другие возможности современной комбинированной терапии, не содержащей диуретики: комбинации АК с иАПФ или β-АБ [6].

Выводы

Результаты крупных исследований показывают эффективность комбинированной терапии в достижении целевого уровня АД у большинства пациентов с АГ. Предпочтения врачей при выборе сочетаний АГП соответствуют последним рекомендациям ВНОК. Наиболее назначаемыми и перспективными комбинациями АГП являются сочетания иАПФ с диуретиками или АК.

Л и т е р а т у р а

1. Долженко М.Н. Принципы доказательной медицины в лечении артериальной гипертензии: анализ результатов исследований ASCOT-BPLA и ALLHAT // *Практ. ангиология*. - 2005. - №1. - С. 38-43.
2. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии // *Рус. мед. журнал*. - 2007. - №15(28). - С. 2138-2143.
3. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: какая комбинация лучше? // *Рус. мед. журнал*. - 2008. - №21. - С. 1458-1461.
4. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии // *Рус. мед. журнал кардиологии*. - 2010. - Т. 18, №22. - С. 1290-1297.
5. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // *Клин. фармакология и терапия*. - 2001. - №3. - С. 59-63.
6. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III // *Качественная клиническая практика*. - 2010. - №1. - С. 54-60.

7. Лопатин Ю.М., Семенова Н.В. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств — препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии // *Атмосфера. Кардиология*. - 2003. - №2. - С. 5-8.

8. Маколкин В.И. Комбинированная терапия — не только повышение эффективности антигипертензивной терапии, но и удобство для пациента // *Лечащий врач*. - 2008. - №2. - С. 72-74.

9. Недогода С.В. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономические аспекты применения комбинаций эналаприл + гидрохлортиазид и каптоприл + гидрохлортиазид у больных с артериальной гипертензией высокого риска // *Кардиология*. - 2005. - №12. - С. 40-41.

10. Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: что нового? // *Рус. мед. журнал*. - 2007. - №15(№20). - С. 1466-1470.

11. Рекомендации Рос. мед. общества по артериальной гипертензии и Всерос. науч. общ-ва кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2008. - №7(6). - Прил. 2.

12. Стуров Н.В. Использование фиксированной комбинации фозиноприла с гидрохлортиазидом при лечении артериальной гипертензии // *Трудный пациент*. - 2007. - №8. - С. 9-11.

13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. КЛИП-АККОРД: лечим пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией // *Системные гипертензии*. - 2007. - №2. - С. 7-11.

14. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // *Consilium medicum*. - 2004. - №1. - С. 20-23.

15. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // *Рос. кардиолог. журнал*. - 2006. - №4. - С. 45-50.

16. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients // *Hypertens.* - 2001. - Vol. 38. - P. 922-926.

17. Castaigne A., Chalmers J., Morgan T. et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* - 1999. - Oct. 21(7). - P. 1097-1110.

18. Csaba F., Gyorgy A., Peter K. et al. Amlodipine-Lisinopril Fix-combination in patients with essential hypertension (ALFESS study) // *Hypertension and Neurology*. - 2009. - Vol. 13, №2. - P. 81-88.

19. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366(9489), №10. - P. 895-906.

20. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 995-1003.
21. Jamerson K.A., Weber M.A., Bakris G.L. et al. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2417-2428.
22. Neldam S. et al. 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. - May-June 15. - Vol. 3. - P. 151-160.
23. 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. - Vol. 290. - P. 2805-2816.
24. Ruilope L.M. et al. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study // *Clin Ther.* - 2005. - Vol. 5, №27. - P. 578-587.
25. Sellin L. et al. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension // *J. Hypertens.* - 2005. - Nov 23. Vol. 11. - P. 2083-2092.
26. Sica D., Ripley E. Low-dose fixed-combination antihypertensive therapy in hypertension. A companion to the Brenner and Rector's the Kidney. W.B. Sanders. - 2000. - P. 497-504.
27. Tepstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. «Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial» // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 303-309.
28. Zanchetti A. et al. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? // *J Hypertens.* - 2003. - №21. - P. 797-804.

Координаты для связи с авторами: *Соболева Мария Сергеевна* — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ДВГМУ; *Слободенюк Елена Владимировна* — доктор биол. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ДВГМУ.

