

При лечении артериальной гипертензии необходим стабильный контроль АД (роль комбинированной терапии)

В.И.Маколкин

Первый Московский государственный университет им.И.М.Сеченова

В лечении больных артериальной гипертензией (АГ) приоритетным является комбинированная терапия. Опыт крупных клинических исследований показал, что для достижений целевых величин АД у подавляющего большинства больных требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов ALLHAT – 62% [1], INVEST – 80% [2], LIFE – 92% [3]. В Европейских и Отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4] указывается, что рациональным является начинать лечение сразу с двух препаратов (низкодозовые или полнодозовые комбинации). Следует отметить, что комбинированная терапия АГ применялась с середины 50-х годов – комбинированный препарат Адельфан, в состав которого входили резерпин (симпатолитик), дигидралазин (периферический вазодилататор) и гидрохлортиазид (диуретик). С внедрением в практику новых эффективных препаратов дигидралазин и резерпин вышли из употребления, высокая же антигипертензивная активность препаратов новой генерации способствовала монотерапии. Между тем, еще в начале 90-х годов было показано, что к концу первого года приема количество респондеров уменьшается на 5–15% [5]. Адекватный контроль АД, как правило, достигается при использовании комбинированной терапии, позиции которой все больше укрепляются в современных рекомендациях. Основные принципы комбинированной терапии были сформулированы еще в 1988 г. (M.Epstein и J.Oster) и заключались в следующем [6]:

1. Простота назначения и удобство для врача и пациента.
2. Простота подбора доз, что усиливает приверженность к лечению.
3. Потенцирование антигипертензивного эффекта, более значимого, чем при терапии одним препаратом.
4. Возможность уменьшения дозозависимых побочных эффектов за счет снижения дозы одного или двух препаратов.
5. Меньшая, как правило, стоимость лечения, чем при монотерапии.

Комбинированная терапия позволяет также уменьшать побочные действия одного препарата через влияние другого с помощью следующих механизмов:

- биохимического (снижения гипокалиемии комбинацией тиазидовых диуретиков с ИАПФ или калийсберегающими диуретиками);

- гемодинамического (блокады β -адреноблокаторами рефлекторной тахикардии и мышечной дрожи, вызванной антагонистами кальция вазодилатацией);
- других (таких как отеки, возникающие при лечении антагонистами кальция и купируемые добавлением ИАПФ или диуретиков).

Следует дифференцировать два варианта комбинаций антигипертензивных препаратов: с фиксированными комбинациями (2 препарата в одной таблетке) и свободными дозами, каждый из которых имеет как достоинства, так и недостатки.

Для получения эффекта от использования комбинированной терапии с фиксированными дозами требуется соблюдение ряда правил [7]:

- механизм действия применяемых в комбинации должен быть различным и дополняющим;
- используемые препараты должны иметь гипотензивный синергизм, в сравнении с каждым медикаментом в отдельности;
- препараты должны обладать минимальным влиянием на гемодинамические и гуморальные параметры;
- комбинация должна вызывать минимальный побочный эффект.

Помимо перечисленного, комбинированная антигипертензивная терапия должна обладать органопротективным эффектом: вызывать регресс гипертрофии левого желудочка, уменьшать ремоделирование сосудов, снижать альбуминурию (особенно при наличии СД 2 типа).

Перечисленные принципы оказались весьма жизнеспособными и способствовали не только укреплению позиций концепции комбинированной терапии, но также привели к появлению на фармацевтическом рынке самых различных сочетаний лекарственных препаратов. В настоящее время имеется достаточно много комбинаций антигипертензивных препаратов (2 препарата в одной таблетке). Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве комбинаций присутствует тиазидный или тиазидоподобный диуретик, что вероятно связано с тем, что добавление этого препарата не только усиливает действие первого препарата (к которому добавляется диуретик), но и позволяет более быстро получить антигипертензивный эффект. Дело в том, что большинство антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ (ИАПФ), блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, а также β -адреноблокаторов) проявляют в полной мере свое действие лишь на 2–3-й неделе приема. Назначая комбинированную терапию, следует иметь в виду, что ее преимущества, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. Варианты комбинаций антигипертензивных средств можно считать рациональными, если соблюдаются следующие правила [8, 9]:

- оба лекарственных препарата являются безопасными и эффективными;
- эффект каждого лекарства, составляющего комбинацию, усиливает общую антигипертензивную активность;
- результат положительной комбинации двух лекарственных препаратов превышает эффективность каждого из них в отдельности;
- комбинация должна быть пригодна для приема 1 раз в сутки с 24-часовым контролем АД.

Такие комбинации присутствуют в рекомендациях Европейского общества кардиологов и отече-

ственных Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии [4]; к таким комбинациям относятся следующие:

- тиазидный диуретик + ИАПФ;
- тиазидный диуретик + блокатор рецепторов к ангиотензину II (АТ II);
- антагонист кальция + ИАПФ;
- антагонист кальция + блокатор рецепторов к ангиотензину II;
- антагонист кальция + тиазидный диуретик;
- β-адреноблокатор + антагонист кальция (дигидропиридиновый);
- β-адреноблокатор + диуретик.

При последней комбинации необходимо использовать сочетание β-адреноблокатора небиволола, бисопролола, метопролола сукцината замедленного высвобождения или карведилола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг или индапамидом. Следует еще раз обратить внимание, что дозы диуретика в сочетании с β-адреноблокатором должны быть невысокими (не более 6,25 мг), так как именно такие дозы являются метаболически нейтральными. Метаболически нейтральным диуретиком является также индапамид.

При проведении комбинированной терапии предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям антигипертензивных средств, содержащим два препарата в одной таблетке. Достаточно большой теоретический и практический интерес представляют комбинации тиазидный диуретик + ИАПФ и антагонист кальция + ИАПФ. В обеих комбинациях присутствует ИАПФ, что придает комбинации своеобразные свойства. Антигипертензивное действие ИАПФ основано на уменьшении продукции АТ II, поэтому эффект в максимальной степени выражен у больных с высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы [10, 11]. В том числе выраженность гиперренинемии и вторичный гиперальдостеронизм, связанные с активацией РААС (возникающие при назначении диуретиков, высокоэффективных при АГ), значительно снижаются при одновременном назначении ИАПФ. Таким образом, комбинация ИАПФ и диуретика снижает АД практически у всех больных, вне зависимости от исходной активности РААС. Назначение ИАПФ также потенцирует натрийуретический эффект диуретиков. Такая комбинация эффективна также в плане уменьшения выраженности гипертрофии левого желудочка, уменьшения гипокалиемии, поражения почек (уменьшение микроальбуминурии), метаболических нарушений (возможное развитие лекарственного сахарного диабета). Эффективность комбинации «ИАПФ + диуретик» в нормализации АД подтверждена в ряде исследований [12–14], в которых показана также эффективность и в плане органопротекции.

На отечественном фармацевтическом рынке комбинация «ИАПФ + диуретик» представлена в различных фиксированных комбинациях:

- Капозид – каптоприл 25/50 мг + гидрохлоротиазид (ГХТЗ) 12,5/25 мг;
- Аккузид – квинаприл 20 мг + ГХТЗ 12,5 мг;
- Ко-ренитек – эналаприл 20 мг + ГХТЗ 12,5 мг;
- Нолипрел – периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг;
- Нолипрел форте – периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг;
- Мозкс Плюс – мозексиприл 15 мг + ГХТЗ 25 мг;
- Фозид – фозиноприл 20 мг + ГХТЗ 12,5 мг;
- Ко-диротон – лизиноприл 20 мг + ГХТЗ 12,5 мг;
- Энап Н – эналаприл 10 мг + ГХТЗ 25 мг;

- Энап НЛ – эналаприл 10 мг + ГХТЗ 12,5 мг;
- Энап НЛ 20 – эналаприл 20 мг + ГХТЗ 12,5 мг.

Комбинация антагониста кальция и ИАПФ представляет не меньший интерес. Еще в 1992 г. F. Messerli [15] провидчески назвал подобную возможную комбинацию «рольс-ройсом» современной антигипертензивной терапии, предполагая ее исключительно высокую эффективность. Высокие качества комбинации ИАПФ и антагониста кальция были также подтверждены в закончившемся крупном международном исследовании the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension – ACCOMPLISH [16]. В данном исследовании сравнивалось влияние двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10 700 больных с АГ высокого риска – у 60% пациентов имелся сахарный диабет, у 46% – ИБС, 13% больных имели в анамнезе мозговой инсульт. Средний возраст больных был 68,4±6,9 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) был равен 31,0±6,3 кг/м². Медикаментозный режим был следующим: первые 2 мес одна группа больных получала сочетание ИАПФ и антагониста кальция (беназеприл 40 мг и амлодипин 5 мг), другая – беназеприл 40 мг и диуретик гидрохлоротиазид – 12,5 мг). Затем в течение 3 мес у одной группы больных доза увеличивалась до 40 мг беназеприла и 10 мг амлодипина, у другой группы больных – до 40 мг беназеприла и 25 мг гидрохлоротиазида. Можно было добавлять β- и α-адреноблокаторы, клонидин и петлевые диуретики (для достижения целевых величин АД для большинства пациентов – <140/90 мм рт.ст. и для больных сахарным диабетом и/или поражением почек <130/80 мм рт.ст.). Исследование было прекращено досрочно через 3 года, так как были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбинации антагониста кальция с ИАПФ. При одинаковом контроле за АД в группе больных, получавших ИАПФ и антагонист кальция был достоверно (на 20%) снижен риск развития сердечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка) по сравнению с группой больных, получавших комбинацию ИАПФ и диуретика. Вторичные точки (снижение относительного риска таких событий как сердечно-сосудистая смертность, инфаркты миокарда, потребность в коронарных реваскуляризациях) реализовывались достаточно рано – уже в течение первого года лечения.

Другая комбинация – лизиноприл и амлодипин (Лизинорм®, Gedeon Richter, Венгрия) была недавно зарегистрирована под наименованием «Экватор». Препарат содержит 10 мг лизиноприла (диротона) и 5 мг амлодипина (нормодипина). В 70-дневное исследование GAMLET [17, 18] включались больные 18–65 лет с нелеченной или плохо контролируемой АГ (АД 140–179/90–99 мм рт.ст.). Средний возраст больных был 48,6±10 лет, рост 170,4±9,4 см, масса тела 80,9±14,8 кг, ИМТ 27,7±3,7 кг/м². Если АД доходило или превышало 180/110 мм рт.ст., то больные исключались из исследования (и получали соответствующую антигипертензивную терапию). Сам период исследования состоял из 14-дневного вводного периода (получения плацебо) с последующим 8-недельным активным терапевтическим периодом, когда больных рандомизировали на 3 группы: больные 1-й группа получали 10 мг лизиноприла в день, 2-я группа – 5 мг амлодипина в день, 3-я группа – комбинацию обоих препаратов в тех же дозах. Больные всех трех групп каждое утро от 8 до 9 ч получали две таблетки: 1-я группа – лизиноприл и плацебо, 2-я группа – амлодипин и плацебо. 3-я группа – лизи-

ноприл и амлодипин (в одной таблетке). Хорошо отвечающими на терапию считали тех пациентов, у которых АД нормализовалось ($<140/90$ мм рт. ст.) или снижалось по крайней мере на $20/10$ мм рт. ст. Оценивая долгосрочный эффект лечения, следует отметить, что после проведенной терапии как АД_{сист}, так и АД_{диаст} у всех больных трех групп значительно снизилось. Суммарно в группе амлодипина АД снизилось с $155,4 (\pm 10,2)/97,7 (\pm 4,9)$ до $140,8 (\pm 13,7)/86,3 (\pm 7,1)$ мм рт. ст.; в группе лизиноприла – с $156,4 (\pm 10,4)/97,3 (\pm 5,7)$ до $139,8 (\pm 12,9)/87,2 (\pm 7,7)$ мм рт. ст.; в группе комбинированной терапии – с $156,4 (\pm 9,6)/97,5 (\pm 5,0)$ до $136,3 (\pm 11,9)/86,0 (\pm 6,6)$ мм рт. ст.

Систолическое давление в группе комбинированной терапии снижалось более выражено (статистически достоверно) по сравнению с группой монотерапии амлодипином ($-20,1 \pm 13,6$ и $-14,7 \pm 13,0$ мм рт. ст.). Снижение систолического давления в группе комбинированной терапии также превосходило изменения давления в группе лизиноприла ($-16,8 \pm 10,2$), однако различия были статистически недостоверны. Различия между группой комбинированной терапии и обобщенной группой, получавшей любой вид монотерапии, были статистически достоверны ($p < 0,0236$). Максимальный эффект препаратов в отношении АД_{диаст} не показал статистически достоверных различий между тремя группами. В период максимального эффекта комбинированная терапия была статистически более эффективной (90,1%) по сравнению с группами больных, получавших амлодипин (79,3% при $p = 0,0333$) или лизиноприл (75,8% при $p = 0,0080$), а также с обобщенными данными больных, получавших любой вид монотерапии ($p = 0,0098$). Статистически достоверных различий между двумя группами больных, получавших монотерапию, установлено не было.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) во всех трех группах больных незначительно понизилась за период исследования. У больных, получавших амлодипин, это снижение было следующим: с $80,7 (\pm 9,5)$ до $77,8 (\pm 10,9)$, у больных группы лизиноприла – с $80,8 (\pm 7,7)$ до $78,6 (\pm 11,69)$, а в группе комбинированной терапии – с $80,0 (\pm 8,7)$ до $78,0 (\pm 10,69)$. Эти изменения не были статистически достоверными (впрочем это и не удивительно, так как применяемые препараты не должны оказывать влияние на ЧСС). Органопротективный эффект данной комбинации был убедительно продемонстрирован в отечественном исследовании [19], в котором было показано улучшение упруго-эластических свойств артериального русла. Эти данные согласуются с результатами большого исследования ASCOT-BPLA [20], в котором также была показана высокая эффективность комбинации амлодипин+периндоприл. Таким образом, комбинация «ИАПФ + антагонист кальция» представляется не только как эффективное антигипертензивное средство, способствующее стабилизации АД в пределах целевых величин, но также как и эффективная органопротективная комбинация. Не случайно в 4-м пересмотре отечественных рекомендаций по диагностике и лечению АГ данная комбинация рассматривается как предпочтительная при выраженной гипертрофии левого желудочка, дислипидемии, нефропатии (диабетической и недиабетической), ишемической болезни сердца. Способствуя более стабильному АД, данная комбинация

позволяет более эффективно осуществлять органопротекцию.

Литература

1. Maior Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMMA. December 18, 2002; 288: 23: 2981–2998.
2. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). JACC. 1998; 32: 1228–37.
3. Dahlöf D., Devereux R.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). Lancet. 2002; 359:995–1003.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные Гипертензии. 2010; 3–26.
5. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. et al. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study: revised figures and new data. Am. J. Hypertens 1995; 8: 189–192.
6. Epstein M., Oster J.R. Practical Management. Miami, Fla: Batterssea. 1988.
7. Mancia G., Grassi G. Combination treatment of hypertension. High Blood Pressure. 1994; 5: 5–7.
8. Sica D.A. Fixed-dose combination antihypertensive drugs: do they have a role in rational therapy? Drugs. 1994; 48: 16–24.
9. Kendall M.J. Approaches to meeting the criteria for fixed antihypertensive combinations. Drugs. 1995; 50: 454–464.
10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007.
11. Шабалин А.В. Комбинированная антигипертензивная терапия. РИЭЛ плюс. 2001.
12. Chirasant S.G. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Arch intern Med 1994, 154 (7): 737–43.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. от имени исследователей КЛИП-АККОРД. КЛИП-АККОРД полнотазовая фиксированная комбинация в лечении 6346 пациентов с АГ. Болезни сердца и сосудов. 2006; 3: 25–30.
14. Brown C.L., Backhouse C.L. Grippat Jc. et al. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the rennin-angiotensin system in hypertensive subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 39: 327–32.
15. Messerli F. Verapamil. A Drug on the Threshold of the next Decade. Hamburg-Zurich. 1992.
16. Weber A.B. The Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLICH) trial: a comparison of first-line combination therapies. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6 (2): 275–81.
17. Farsang C. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. Гипертензия и нефрология. 8 (2), 72–78.
18. Pal D. Роль комбинации амлодипина и лизиноприла фиксированной дозы (лизинорм) в современной терапии гипертензии. On line Gedeon-Richter. 2006.
19. Гостева Н.А., Жирова Л.Г., Линчак Р.М., Бойцов С.А. Лечат ли врачи свою артериальную гипертензию? Возможности комбинированной гипотензивной терапии. Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н.И. Пирогова. 2009; 3 (1): 93–100.
20. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in ASCOT-BPLA: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366 (9489): 895–906.