

Современные фиксированные комбинации гипотензивных препаратов

 Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина

*Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Основной целью терапии пациентов с артериальной гипертензией является достижение целевых значений артериального давления, для чего используются различные комбинации антигипертензивных препаратов. Заметные преимущества имеет комбинированная терапия диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Фиксированной комбинацией этих препаратов является Нолипрел А, который представляет собой средство первого ряда в современном лечении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, периндоприл, индапамид, фиксированные комбинации, Нолипрел А.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, АГ страдает более трети взрослого населения России. Основной целью терапии пациентов с повышенным **артериальным давлением (АД)** является достижение его целевых значений. Согласно рекомендациям, принятым Европейским обществом по АГ совместно с Европейским обществом кардиологов, целевыми являются значения АД менее 140/90 мм рт. ст., а у больных с **сахарным диабетом (СД)** или поражением почек — $\leq 130/80$ мм рт. ст. Аналогичные значения рекомендуют эксперты Всероссийского общества кардиологов (ВНОК). Достижение оптимального уровня АД является важнейшей задачей при ведении больного АГ.

Повышение диастолического АД на каждые 5–6 мм рт. ст. (или систолического АД на 10 мм рт. ст.) повышает риск развития ишемической болезни сердца на 20–25%, инсульта — на 35–40%, хронической сер-

дечной недостаточности — на 50%. Кроме того, высокое АД способствует развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, которая, в свою очередь, в 2 раза увеличивает риск хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца (независимо от уровня АД) и в 4–9 раз — риск тяжелых желудочковых аритмий.

В то же время эффективное снижение АД у больных достигается лишь в 5–10% случаев. Это связано с тем, что на практике не всегда удается контролировать АД при назначении только одного **антигипертензивного препарата (АГП)**, имеются определенные трудности в подборе адекватных доз АГП для снижения АД до целевых значений, немаловажную роль играет и приверженность пациентов назначенному лечению.

Согласно последним рекомендациям в качестве стартовой терапии при мягкой и умеренной АГ может быть назначен один из препаратов первого ряда: диуретик, ингибитор **ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**, β -блокатор, антагонист кальция, антагонист рецепторов к ангиотензи-

Контактная информация: Гендлин Геннадий Ефимович, RGMUGT2@mail.ru

ну II, а при недостаточном снижении АД доза АГП может быть увеличена. Между тем эссенциальная АГ представляет собой гетерогенное заболевание, обусловленное наличием большого количества факторов, которые способствуют развитию вазоконстрикции и поддержанию повышенного АД. Основными патогенетическими механизмами развития АГ являются увеличение активности **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, гиперстимуляция симпатической нервной системы и задержка натрия в организме. Монотерапия, направленная на коррекцию лишь одного из многочисленных патогенетических звеньев АГ, зачастую не позволяет достичь целевого уровня АД. Выявить конкретный вазоконстрикторный механизм, доминирующий в патогенезе АГ у каждого больного, далеко не всегда возможно, и это отчасти объясняет невысокую эффективность лечения одним препаратом. Результаты целого ряда исследований по изучению основных групп АГП, применяемых в качестве монотерапии, показали, что эффективность лечения АГ одним препаратом составляет около 50–60%.

Кроме того, с увеличением дозы АГП увеличивается частота **нежелательных эффектов (НЭ)**, а достижения целевого уровня АД удается добиться далеко не всегда. Например, при применении максимальных доз диуретика в качестве монотерапии достаточно велик риск развития гипокалиемии, гиперурикемии и гипергликемии, что заставляет пациентов отказываться от использования этих препаратов. Кроме того, при монотерапии диуретиками активируются контррегуляторные нейрогуморальные механизмы, ослабляющие их гипотензивные свойства, что требует наращивания дозы и способствует большей выраженности НЭ. Дозозависимыми являются и другие НЭ – кашель при применении ингибиторов АПФ, периферические отеки при лечении антагонистами кальция. Подбор адекватных доз АГП становится

проблемой на амбулаторном этапе лечения, когда врач лишен возможности регулярно контролировать состояние больного.

К выбору АГП для лечения пожилых больных необходимо подходить с особым вниманием. В многочисленных исследованиях, проведенных с участием пациентов с изолированной систолической АГ, было доказано, что достижение целевого уровня АД достоверно снижает риск возникновения инсультов и коронарных осложнений.

Немаловажный фактор в терапии АГ – приверженность больного предписанному врачом лечению, ведь даже тщательно подобранная терапия может оказаться неэффективной при нерегулярном приеме препаратов. В этом плане не последнюю роль играют такие факторы, как ухудшение качества жизни из-за необходимости приема одного или нескольких препаратов, НЭ от проводимой терапии и стоимость медикаментозного лечения. Нарушение рекомендаций значительно ослабляет эффект снижения сердечно-сосудистого риска у больных АГ, главным образом вследствие неудовлетворительного контроля АД. Для улучшения заинтересованности больных в лечении было предложено несколько стратегий: информирование о риске сердечно-сосудистых осложнений АГ, подбор препаратов с оптимальным соотношением эффективности и переносимости, обучение пациентов самостоятельному измерению АД и др.

На старте терапии АГ используют различную тактику назначения АГП. Возможно применение одного АГП, а при отсутствии удовлетворительного эффекта – титрование его дозы или добавление второго АГП с другим механизмом действия. Распространенной тактикой является замена одного препарата другим с сохранением режима монотерапии. В последние годы всё чаще в качестве терапии первого выбора применяются **фиксированные комбинации АГП**.

В нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (SHER, COOPE, HOT, ALLHAT, INVEST, LIFE, STOP) было продемонстрировано, что для достижения целевых значений АД и уменьшения нагрузки на органы-мишени 45–93% пациентов требуется гипотензивная терапия с включением двух и более препаратов. Согласно результатам российских исследований, изучавших возможности терапии АГ в амбулаторных условиях (АРГУС, КВАДРИГА, ФАГОТ, РОСА, ЭПИГРАФ и др.), исходный уровень систолического АД у большинства пациентов колеблется в пределах 156–178 мм рт. ст. При этом, по данным многоцентровых контролируемых исследований, все АГП, рекомендованные к применению в режиме монотерапии, примерно одинаково снижают АД – в среднем лишь на 11/6 мм рт. ст. в сравнении с плацебо. Необходимость усиления антигипертензивного эффекта требует назначения комбинированной терапии у большинства больных АГ.

Таким образом, если ранее комбинации АГП рекомендовались в основном лишь при неэффективности монотерапии, то сейчас комбинированная терапия может быть назначена уже на старте лечения пациентам с уровнем АД более 160/100 мм рт. ст. при сочетании с СД, протеинурией или хронической почечной недостаточностью (Рекомендации ВНОК, 2008).

Основные преимущества комбинированной антигипертензивной терапии суммированы в Национальных рекомендациях по профилактике и лечению АГ (2008). В их числе возможность адекватного контроля АД в результате использования препаратов с разным механизмом действия и потенцирования их эффектов. Комбинация из двух и даже трех гипотензивных препаратов в полной дозе рекомендуется для лечения пациентов с АГ I степени с низким и средним риском сердечно-сосудистых осложнений при неэффективности полнodosовой монотерапии. Больным с АГ

II–III степени и при высоком или очень высоком риске следует сразу назначать комбинацию из двух препаратов в низкой дозе, а при отсутствии снижения АД до целевого уровня – 2 препарата в полной дозе или 3 – в низкой дозе. Если целевое АД не достигается при таком лечении, возможно сочетание трех АГП в полной дозе. Совместное назначение АГП тормозит контррегуляторные механизмы, начинающие действовать на старте антигипертензивной терапии. Чаще всего при применении рациональных комбинаций не возникает необходимости назначать максимальные дозы, что уменьшает риск НЭ. Комбинированная терапия более эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Существуют два режима комбинированной терапии: применение двух и более АГП в произвольных дозировках и использование лекарственных форм с фиксированными сочетаниями препаратов. Первый режим позволяет соблюсти индивидуальность подхода к подбору доз и кратности приема, а второй обеспечивает простое и удобное дозирование, увеличивая приверженность больных лечению.

Особое место среди комбинированных АГП занимают препараты, в которых используются меньшие дозы, чем для монотерапии. Поскольку эффект большинства АГП ограничен в связи с активацией механизмов обратной связи, за счет синергизма действия компонентов комбинированных АГП удастся добиться значительно большего успеха в достижении целевого уровня АД. Комбинация двух препаратов с различными точками приложения предотвращает компенсаторные ответы, что приводит к более значимому снижению АД. Кроме того, рациональность комбинации и оптимальные дозы компонентов снижают риск НЭ.

В настоящее время отечественные и международные рекомендации допускают

применение многих фиксированных комбинаций для начальной терапии АГ, при этом в качестве препаратов первого выбора разрешены прежде всего фиксированные комбинации небольших доз. Применение низкодозовых комбинаций сокращает количество НЭ, снижает стоимость терапии и тем самым, несомненно, улучшает приверженность больных лечению. Предполагается, что более чем 50% пациентов с мягкой и умеренной АГ нуждаются в комбинированной терапии. Если АГ сопутствуют СД или хроническая почечная недостаточность, доля таких больных существенно больше, поскольку целевой уровень АД более низкий.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии. По данным недавно проведенного исследования ПИФАГОР III, большинство врачей (около 70%) предпочитают использовать комбинированную антигипертензивную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых (29%) комбинаций.

К фиксированным комбинациям АГП предъявляются следующие требования: наличие взаимодополняющего действия, улучшение гипотензивного эффекта при совместном применении, способность к органопротекции, близость фармакодинамических и фармакокинетических показателей препаратов, входящих в их состав. Основными **рациональными сочетаниями АГП** в настоящее время считаются комбинации диуретика и ингибитора АПФ (или антагониста рецепторов к ангиотензину II), диуретика и β -адреноблокатора, диуретика и антагониста кальция, антагониста кальция и ингибитора АПФ (или антагониста рецепторов к ангиотензину II), дигидропиридинового антагониста кальция и β -адреноблокатора.

Заметные преимущества имеет комбинированная терапия **диуретиками и ингибиторами АПФ**, поскольку при сочетанном

применении этих препаратов чаще достигается снижение АД за счет взаимодополняющих эффектов. Гипотензивное действие ингибиторов АПФ в первую очередь связано с уменьшением продукции ангиотензина II, поэтому они особенно эффективны у пациентов с повышенной активностью РААС. Антигипертензивный эффект диуретиков в некоторой степени ограничен реактивной гиперренинемией, связанной с активацией РААС, выраженность которой в значительной степени нивелируется при назначении ингибиторов АПФ. В то же время сочетание этих групп препаратов эффективно не только у больных с повышенной активностью РААС, но и у пациентов с нормо- и даже гипорениновой формами АГ, что связывают с увеличением активности ингибиторов АПФ в присутствии диуретиков. Синергизм этих групп препаратов приводит к повышению экскреции натрия и уменьшению нагрузки объемом.

При терапии диуретиками, особенно в высоких дозах, может происходить компенсаторная активация РААС, приводящая к снижению их гипотензивного эффекта. Добавление к лечению ингибитора АПФ нивелирует этот отрицательный нейрогуморальный эффект, повышая вероятность ответа больного на лечение до 80% по сравнению с монотерапией диуретиком. И наоборот, диуретики значительно повышают чувствительность тканей к ингибиторам АПФ, что позволяет чаще достигать гипотензивного эффекта. Кроме того, возникающая при лечении мочегонными препаратами гипокалиемия может быть скорректирована ингибиторами АПФ, которые способны уменьшать экскрецию калия. Также ингибиторы АПФ уменьшают неблагоприятное влияние диуретиков на липидный, углеводный и пуриновый обмен. Наконец, ингибиторы АПФ сами по себе являются слабыми натрийуретиками, что усиливает эффект диуретиков при сочетанном применении. Таким образом, сочетание тиазидного или тиазидоподобного диуретика с

ингибитором АПФ позволяет добиться целевого уровня АД при приеме меньших доз препаратов вследствие их синергидного действия.

Фиксированной комбинацией очень низких доз тиазидоподобного диуретика (индапамида) и ингибитора АПФ (периндоприла) является **Нолипрел**. Фармакокинетические профили периндоприла и индапамида в комбинированном препарате не изменяются, что делает возможным его однократный прием в сутки. Несомненно, это улучшает приверженность пациентов к лечению, сокращая число принимаемых препаратов и кратность их приема.

Высокая эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид доказана в ряде крупных экспериментальных и клинических исследований. В эксперименте выявлено специфическое воздействие комбинации периндоприл/индапамид на жесткость крупных артерий, а также нефропротективные свойства препарата: способность уменьшать протеинурию и улучшать гломерулярную функцию.

Среди важнейших задач адекватной антигипертензивной терапии необходимо отметить **профилактику инсультов**. Исследования последних лет показали, что церебропротективное действие различается у АГП различных групп. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики продемонстрировали свою эффективность в первичной (исследования MRC и MRCII) и вторичной (исследование PATS) профилактике инсультов. В проспективном плацебоконтролируемом исследовании PROGRESS применение комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом позволило достоверно снизить риск повторного инсульта.

Профилактика сосудистых осложнений у больных **сахарным диабетом II типа** также относится к первостепенным задачам системы здравоохранения. ADVANCE — первое и самое крупное исследование у больных СД II типа, в котором использовались

комбинированные препараты Нолипрел и Нолипрел форте. В исследование было включено 11 140 пациентов с СД II типа (как с АГ, так и с нормальным АД) из 20 стран мира, в том числе из России. Все больные исходно получали необходимую при СД терапию, включая АГП.

Результаты исследования ADVANCE показали, что Нолипрел и Нолипрел форте на 14% снижают общую смертность и на 18% — сердечно-сосудистую смертность у больных СД II типа. Помимо этого, у больных, получающих Нолипрел или Нолипрел форте, на 14% снижается риск сердечно-сосудистых осложнений и на 21% — почечных осложнений. В расчете на 1 млн. пациентов с СД II типа, уже получающих препараты для сердечно-сосудистой профилактики, плановое назначение Нолипрела и Нолипрела форте в течение 5 лет позволяет дополнительно предотвратить 15000 сосудистых, 13300 коронарных и 50000 почечных осложнений и спасти 13000 жизней.

Результаты исследования ADVANCE указывают, что широкое применение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных СД II типа уменьшает риск смерти, а также макро- и микро-сосудистых осложнений независимо от исходного АД или сопутствующей терапии, которая обычно применяется у пациентов с СД. Лечение, назначенное в ходе исследования, хорошо переносилось и не требовало особого контроля или титрования дозы и поэтому подходит для широкого использования в клинической практике.

Продemonстрировав свою эффективность, Нолипрел стал популярным во многих странах мира, однако условия транспортировки в различные страны мира, с широким диапазоном колебаний температуры и влажности, могут оказывать влияние на его стабильность и эффективность. Поэтому в условиях глобализации лекарственного рынка появилась необходимость в создании более стабильного препарата с более длительным сроком хранения. Было

изучено несколько устойчивых солей периндоприла и сделан выбор в пользу аргининовой соли, обладающей наиболее приемлемым сочетанием стабильности и гигроскопичности. Так после 10 лет успешного применения Нолипрела появились новые препараты — **Нолипрел А** и **Нолипрел А форте**, имеющие в своем составе аргининовую соль периндоприла. По всем изученным параметрам аргининовая соль периндоприла продемонстрировала преимущество перед использовавшейся ранее трет-бутиламиновой солью. В частности, срок хранения препарата увеличился с 2 до 3 лет независимо от температуры. Более высокая стабильность соединения периндоприла в составе Нолипрела А означает, что препарат может использоваться в разных климатических зонах, сохраняя гарантированную эффективность. Это имеет большое практическое значение и для России, имеющей 5 климатических поясов.

Молекулярная масса периндоприла аргинина почти на 25% больше, чем периндоприла трет-бутиламина, поэтому для достижения одинаковых концентраций периндоприлата в плазме была предложена доза периндоприла аргинина 5 мг вместо периндоприла трет-бутиламина 4 мг (и 10 мг вместо 8 мг). Фармакокинетические свойства двух солей периндоприла сравнивались в экспериментальных исследованиях, где была продемонстрирована одинаковая биодоступность. Затем их биоэквивалентность изучалась в открытом рандомизированном перекрестном фармакокинетическом исследовании, где каждая группа получала однократно *per os* периндоприл в виде соли либо аргинина (10 мг), либо трет-бутиламина (8 мг). В результате выявлена полная биоэквивалентность этих доз периндоприла и отсутствие различий по другим изучавшимся клиническим показателям.

Таким образом, фармакокинетические исследования показали полную биоэквивалентность новой соли периндоприла в сравнении с ранее использовавшейся.

Важно подчеркнуть, что активный метаболит — периндоприлат образуется в печени как из аргининовой, так и из трет-бутиламиновой соли. Следовательно, все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее в крупномасштабных исследованиях с периндоприла трет-бутиламином, также применимы к периндоприла аргинину. Соответственно, данные исследований STRATHE, REASON, OPTIMAX, PICXEL, PREMIER, ADVANCE, а также российского исследования СТРАТЕГИЯ, в которых изучался Нолипрел, полностью применимы к Нолипрелу А.

В странах, где комбинированный препарат Нолипрел был зарегистрирован ранее, Нолипрел А имеет то же показание для применения — АГ. Нолипрел А и Нолипрел А форте рекомендованы для применения у больных с впервые выявленной или ранее нелеченной АГ. Новая упаковка Нолипрела А — контейнер с адсорбентом и дозатором, является более удобной и практичной, что также может оказать положительное влияние на приверженность пациентов к лечению. Следует отметить, что периндоприл аргинин/индапамид (Нолипрел А) в 2009 г. включен Минздравсоцразвития России в Список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Внедрение в клиническую практику фиксированных комбинаций очень низких доз АГП позволит обеспечить эффективный контроль АД у большого количества пациентов с АГ и одновременно свести к минимуму риск НЭ. Нолипрел А отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к АГП первого выбора, и может быть рекомендован в качестве стартовой терапии пациентам с АГ разных возрастных групп, в том числе с гипертрофией миокарда левого желудочка, нетяжелой сердечной недостаточностью, диабетической нефропатией. На сегодняшний день Нолипрел А является первым и единственным в России низкодозовым комбиниро-

ванным препаратом, обеспечивая рациональный подход к лечению больных АГ.

Рекомендуемая литература

Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. Прилож. 2. <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=6020> (дата обращения: 09.06.2010).

Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертензии и цереброваскулярная болезнь // Сердце. 2005. Т. 4. № 3. С. 142–150.

Лопатин Ю.М. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств с позиции препаратов первого выбора для лечения артериальной гипертензии // Сердце. 2005. Т. 4. № 3. С. 151–155.

Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // Сердце. Т. 4. № 3. 2005. С. 120–126.

Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы Стратегия у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 5. С. 57–69.

Asmar R., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient. A comparison with atenolol // Hypertension. 2001. V. 38. P. 922–926.

Dahlof B., Gosse Ph., 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.

European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003 // J. Hypertens. 2003. V. 21. P. 1011–1053.

Contemporary Fixed Combinations of Antihypertensive Drugs

G.E. Gendlin and E.I. Emelina

Main goal of antihypertensive therapy is reduction of blood pressure to the recommended level. Combined therapy with ACE inhibitor and diuretic has been shown to provide greater efficacy in lowering blood pressure than achieved with either agent individually. Such efficient fixed combination of diuretic and ACE inhibitor is Noliprel A, which is a first-line drug in contemporary management of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, fixed combination, perindopril, indapamide, Noliprel A.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.