

# Упростить лечение артериальной гипертензии для врача и пациента: известные препараты, новый подход

*А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева, О.А. Гаврюшина*

Применение фиксированных комбинаций гипотензивных лекарственных препаратов существенно увеличивает приверженность пациентов к лечению, облегчает достижение целевых уровней артериального давления, что положительно влияет на течение артериальной гипертензии и ее прогноз. Одной из наиболее рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов является сочетание высокоселективного  $\beta$ -блокатора бисопролола и антагониста кальция дигидропиридинового ряда амлодипина. В статье приводятся клинические примеры пациентов, у которых применение подобной комбинации наиболее оправданно.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированная комбинация, бисопролол, амлодипин, Конкор АМ.

Трудности, с которыми сталкивается практический врач при лечении больных с артериальной гипертензией (АГ), связаны как с ее выраженностью и особенностями течения у конкретного пациента, так и с недостаточно правильной тактикой медикаментозной терапии. Несмотря на широкое освещение в медицинской литературе основных правил ведения больных с АГ и наличие рекомендаций отечественных экспертов, их соблюдение и, как следствие, контроль над АГ, качество жизни и прогноз больных остаются далекими от идеальных.

Своевременный переход от монотерапии к комбинированной терапии, рациональное сочетание групп гипотензивных препаратов, повышение приверженности больных к лечению являются важными факторами, способными изменить эту ситуацию.

Известно, что использование только одного антигипертензивного препарата позволяет достичь целевых уровней артериального давления (АД) лишь у небольшой части пациентов. Это прежде всего больные с мягкой АГ и низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. К сожалению, именно такие пациенты часто не имеют симптомов заболевания, мотивирующих их к обращению за медицинской помощью и регулярному приему лекарств. Они нередко выпадают из поля зрения врачей и формируют “подводную часть айсберга” – неучитываемую медицинской статистикой популяцию пациентов с АГ.

В рутинной практике у пациента, обратившегося за помощью, часто имеются показания к применению несколь-

ких групп гипотензивных средств даже при отсутствии сопутствующей кардиологической патологии. Более того, многие больные уже имеют опыт лечения АГ, в том числе комбинированного, которое не привело к достижению целевых уровней АД. Результаты многих исследований по лечению АГ свидетельствуют о том, что более 75% пациентов нуждаются в назначении двух и более средств для адекватного снижения АД [2, 3].

В метаанализе 354 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований антигипертензивных препаратов основных классов было выявлено, что “первый” и “второй” препараты, назначаемые по отдельности, в среднем снижают АД на 7,0/4,1 и 8,1/4,6 мм рт. ст., тогда как их комбинация – на 14,6/8,6 мм рт. ст. [4]. Таким образом, правильное сочетание препаратов разных групп, влияющих на разные патогенетические механизмы АГ, обладает синергическим влиянием компонентов, взаимно усиливающих действие друг друга.

Для большинства антигипертензивных средств справедливо утверждение, что удвоение дозы не приводит к удвоению эффекта в отношении АД. Кроме того, наращивание дозы может сопровождаться увеличением вероятности развития нежелательных побочных явлений [5]. В метаанализе D. Wald et al., охватившем 42 исследования, было установлено, что комбинация двух разных антигипертензивных препаратов приводит к большему снижению АД, чем удвоение дозы одного препарата [6].

Во многих случаях первоначальное снижение АД на фоне монотерапии рефлекторно запускает антагонистические гипертензивные механизмы [5].

К факторам, обуславливающим недостаточную эффективность комбинированной гипотензивной терапии, относятся главным образом сложный режим дозирования препаратов, высокая стоимость, развитие побочных эффектов, нерациональное сочетание препаратов разных групп,

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.  
**Александр Всеволодович Мелехов** – канд. мед. наук, ассистент.

**Екатерина Евгеньевна Рязанцева** – ординатор.  
**Ольга Андреевна Гаврюшина** – ординатор.

применение низкоэффективных, неэквивалентных в терапевтическом отношении оригиналу генериков. Важно помнить, что приверженность пациентов к лечению обратно пропорциональна количеству назначаемых препаратов [7].

Современным способом преодоления этой проблемы является применение фиксированных комбинаций (ФК) гипотензивных лекарств, содержащих в одной таблетке препараты двух разных групп. Это значительно упрощает выбор рационального и высокоэффективного сочетания для врача и соблюдение правильного режима лечения для пациента. Действенность такого подхода продемонстрирована, в частности, в одном из исследований, в котором сравнивали приверженность к терапии у 14449 пациентов, получавших в течение 12 мес ФК или свободные комбинации одинаковых гипотензивных препаратов. Приверженность к лечению (комплаинс) у больных, принимавших ФК, была на 22,5% выше, чем у пациентов группы сравнения [8].

Однако высокий комплаинс не является основной целью лечения АГ. Это лишь промежуточная задача, выполнение которой существенно увеличивает вероятность достижения целевых уровней АД, снижения частоты госпитализаций и стоимости лечения [9].

Согласно национальным рекомендациям, рациональные комбинации должны включать препараты с взаимодополняющим механизмом действия, сходными показателями фармакокинетики и фармакодинамики, а эффект от их совместного назначения должен превосходить эффект от монотерапии [1]. Также выбор препаратов должен зависеть от наличия сопутствующих заболеваний.

В настоящее время в клинической практике широко применяется сочетание β-блокаторов (ББ) и антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда. Эта комбинация не только отвечает всем критериям рациональности, но и способна улучшить течение сопутствующих заболеваний, поэтому она может быть показана пациентам с различной коморбидностью.

Гипотензивный эффект при одновременном применении АК и ББ достигается разными путями: АК обладают вазодилатирующим действием, в то время как ББ угнетают активность симпатoadренальной системы, уменьшают концентрацию ренина в плазме, воздействуют на барорецепторы каротидного синуса и снижают сердечный выброс. Кроме того, отрицательное хронотропное действие ББ не дает развиваться рефлекторной тахикардии в ответ на расширение периферических сосудов под действием АК, а значит, устраняется один из неблагоприятных побочных эффектов. В то же время АК предотвращают возникновение периферического вазоспазма, развитие которого потенциально возможно при применении неселективных ББ за счет воздействия на β<sub>2</sub>-адренорецепторы сосудистой стенки.

Очевидно, что предпочтительно использование такой комбинации, в которую будут входить наиболее современные и широко применяемые представители обсуждаемых классов гипотензивных препаратов. В случае ББ и АК речь

идет о сочетании высокоселективного бисопролола и длительнодействующего амлодипина.

Амлодипин – один из наиболее часто используемых АК дигидропиридинового ряда [10–12]. В клинических исследованиях он показал себя как эталонный гипотензивный препарат. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) с участием более 40000 пожилых пациентов с АГ была выявлена бóльшая эффективность амлодипина в отношении снижения АД, чем лизиноприла, на протяжении всего срока наблюдения [10]. Кроме того, в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) продемонстрировано, что амлодипин достоверно снижает частоту развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистую смертность [11]. Помимо этого он обеспечивает надежный контроль АД на протяжении суток [13]. В частности, препарат предотвращает ранние утренние подъемы АД, что особенно важно для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Бисопролол (Конкор) – ББ с наиболее высокой селективностью в отношении β<sub>1</sub>-адренорецепторов – является эффективным антигипертензивным средством, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [5]. Он снижает АД эффективнее других ББ, например атенолола [14]. Гипотензивное действие ББ основано на снижении активности симпатической нервной системы, что сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса и синтеза ренина, это в том числе обуславливает и антиишемическое действие бисопролола (исследование TIBBS – Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [15]. При постоянном приеме у больных с сердечной недостаточностью он снижает общую смертность на 34% (исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) II, III) [16]. Бисопролол, как наиболее кардиоселективный из всех ББ, хорошо переносится и отличается низкой частотой побочных эффектов, таких как бронхоспазм, нарушение сна и эректильная дисфункция, которые связаны с блокадой β<sub>2</sub>-адренорецепторов и проявляются при использовании менее селективных ББ.

В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что бисопролол не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено пролонгирования гипогликемических состояний, повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и глюкозурии. Содержание холестерина и триглицеридов на фоне приема бисопролола также существенно не изменяется. Терапия бисопрололом одинаково эффективна у молодых и пожилых пациентов. Результаты этих исследований позволяют с уверенностью сделать вывод, что бисопролол безопасен для лечения АГ у больных любого возраста с нарушениями углеводного и липидного обмена [17].

Фармакокинетические характеристики рассматриваемых препаратов схожи. Оба препарата обладают пролонгированным действием (в среднем 10–12 ч), что позволяет

назначать их с одинаковой частотой в течение суток. Совокупный гипотензивный эффект при сочетании амлодипина и бисопролола позволяет использовать более низкие дозы препаратов, что особенно важно в отношении неблагоприятных побочных реакций, частота которых может возрастать при использовании высоких доз.

Было проведено исследование эффективности ФК бисопролола и амлодипина в низких дозах (5 и 5 мг) у 749 пациентов среднего возраста (медиана 54 года) с АГ (среднее АД 172/104 мм рт. ст.) в течение 4 нед. Отмечалось непрерывное снижение АД на протяжении всего периода лечения, при этом у 82,5% пациентов через 4 нед был достигнут целевой уровень АД. Переносимость терапии была расценена как хорошая/отличная у 90% пациентов. Не было выявлено никаких дополнительных или ранее неизвестных неблагоприятных реакций [18].

Таким образом, была установлена высокая эффективность и безопасность обсуждаемой комбинации препаратов, что позволило поместить ее в ряд первоочередных средств при выборе гипотензивной терапии. Такое сочетание ББ и АК обладает дополнительными преимуществами при часто встречающихся сопутствующих АГ заболеваниях. Целевыми группами для назначения этого препарата являются пациенты с ИБС и распространенным атеросклерозом, метаболическим синдромом, признаками диастолической сердечной недостаточности и бронхиальной обструкции при курении и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Рассмотрим клинические наблюдения больных АГ с различной коморбидностью, демонстрирующие преимущества назначения ФК бисопролола и амлодипина у разных категорий больных.

**Больная П.**, 55 лет, длительное время страдает АГ высокой степени, плохо поддающейся коррекции. Десять лет назад у нее был выявлен сахарный диабет 2-го типа на фоне ожирения II степени (индекс массы тела 35,8 кг/м<sup>2</sup>), гиперурикемии и дислипидемии, что в совокупности свидетельствует о наличии метаболического синдрома. Пациентке амбулаторно была назначена терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с тиазидным диуретиком, которую она принимала нерегулярно. В результате целевые значения АД не были достигнуты – ежедневно АД повышалось до 170/110 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 86 в 1 мин. Лечение сахарного диабета проводилось метформином в дозе 850 мг 2 раза в день, на фоне чего уровень гликемии натощак и перед основными приемами пищи составлял 7,0–7,5 ммоль/л, постпрандиально – 8,5–9,0 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 7,3%. Доза метформина была увеличена, для повышения приверженности к терапии пациентка переведена на Глюкофаж Лонг 750 мг 3 таблетки вечером однократно. Пациентке была выполнена ЭКГ – отмечено резкое отклонение электрической оси сердца влево в сочетании с признаками выраженной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При проведении эхокардиографии подтвердилась

значительная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки 1,6 см, толщина задней стенки 1,7 см), при доплеровском цветовом картировании зарегистрировано замедление расслабления ЛЖ (отношение потоков E/A <1), фракция изгнания 56%.

Таким образом, у пациентки имел место метаболический синдром в сочетании с АГ, сопровождающейся развитием гипертонического сердца и сердечной недостаточности с нормальной систолической функцией ЛЖ. В данном случае терапия должна быть направлена на нормализацию уровня АД и улучшение расслабления ЛЖ. При этом выбор гипотензивных препаратов должен основываться на их влиянии на углеводный и липидный обмен. Важно отметить, что приверженность к лечению у этой больной была низкой, что заставило максимально уменьшить количество принимаемых препаратов.

Согласно национальным рекомендациям, гипотензивная терапия при неконтролируемой АГ высокого риска в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа должна быть комбинированной. Используемая у пациентки комбинация ИАПФ и тиазидного диуретика в этом случае не только оказалась неэффективной, но и неблагоприятно влияла на углеводный обмен, что снижало эффективность контроля над гипергликемией. Учитывая высокую ЧСС, что свидетельствует о высокой активности симпатической нервной системы, и низкий комплаинс пациентки, в этой ситуации предпочтительно назначение ФК, которая бы эффективно снижала АД и ЧСС, положительно влияла на симптомы сердечной недостаточности и была метаболически нейтральной. Примером такой комбинации служит ФК бисопролола и амлодипина. Кроме эффективного гипотензивного действия наличие в комбинации ББ оказывает положительное влияние на показатели релаксации ЛЖ (что было продемонстрировано в исследовании SWEDIC – Swedish Doppler-echocardiographic study). Оба компонента ФК существенно не влияют на углеводный и липидный обмен, а значит, применимы при метаболическом синдроме.

Больной была назначена ФК бисопролола 5 мг и амлодипина 10 мг. За 4 нед лечения было достигнуто стойкое снижение АД до 130–140/80 мм рт. ст. Кроме того, пациентка отметила уменьшение одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке. Была скорректирована сахароснижающая терапия, уровень гликемии снизился и составил: натощак – до 7 ммоль/л, постпрандиально – до 8,0–8,5 ммоль/л.

**Больной З.**, 67 лет. У пациента длительное время отмечалось повышение АД до 180/90 мм рт. ст. Год назад перенес острый инфаркт миокарда, на момент осмотра беспокоили ангинозные приступы при умеренной физической нагрузке. Имелись также клинические признаки атеросклероза периферических артерий, что проявлялось в приступах перемежающейся хромоты при длительной ходьбе, трофических изменениях кожи нижних конечностей. Пациент курит (индекс курильщика более 30 пачек-лет). В течение 15 лет беспокоил хронический кашель, чаще в утренние ча-

сы, с отхождением небольшого количества желтой мокроты. Диагноз ХОБЛ был поставлен 5 лет назад. По данному заболеванию применял дозированный ингалятор с  $\beta$ -агонистом, на фоне чего одышка несколько уменьшалась. В последние годы стала беспокоить одышка при умеренной физической нагрузке. Несколько раз в год госпитализировался в стационар с обострением ХОБЛ.

Для коррекции гипертонии пациент получал ИАПФ, однако АД оставалось повышенным до 160–170/80 мм рт. ст.

Несмотря на перенесенный инфаркт миокарда и приступы стенокардии, ББ амбулаторно назначены не были из-за опасения их отрицательного влияния на бронхообструктивный синдром и кровоток в артериях нижних конечностей. Известно, что использование селективных ББ не только не ухудшает функцию внешнего дыхания, но и благоприятно влияет на прогноз пациентов с ХОБЛ [19]. Избегать периферического вазоспазма, в свою очередь, позволяет сочетание ББ с АК. Таким образом, в данной ситуации ФК бисопролола и амлодипина также является «средством выбора». Она позволяет эффективно снизить АД, клинические проявления стенокардии и благоприятно влияет на прогноз больного после инфаркта миокарда, а амлодипин обладает антиангинальным действием. Высоко-селективный бисопролол в сочетании с периферическим вазодилататором амлодипином безопасен в отношении ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей.

Пациенту была назначена ФК бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг. Уже через 2 нед терапии пациент отметил уменьшение частоты ангинозных приступов и нормализацию АД. При этом усугубления одышки и учащения приступов перемежающейся хромоты зафиксировано не было.

Для терапии сопутствующей ХОБЛ пациенту рекомендовано продолжить прием  $\beta_2$ -агониста длительного действия для контроля симптомов заболевания. С учетом частых (2 и более в год) обострений ХОБЛ в анамнезе пациенту добавлен ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт (Даксас) по 1 таблетке 1 раз в день для контроля хронического воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ.

Помимо описанных случаев применение комбинации бисопролола и амлодипина показано при лечении АГ у больных с нарушением функции почек, особенно у пациентов с хронической болезнью почек III стадии и скоростью

клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup> (по формуле MDRD), когда применение ИАПФ как препаратов первой линии, обладающих доказанными нефропротективными свойствами, противопоказано. Выгодный фармакокинетический профиль бисопролола позволяет применять его без снижения дозы вплоть до умеренной почечной дисфункции.

Таким образом, на сегодняшний день возможности практических врачей в лечении больных с сочетанием АГ с ИБС, метаболическим синдромом, диастолической дисфункцией при хронической сердечной недостаточности с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, хронической болезнью почек значительно расширены благодаря появлению ФК бисопролола и амлодипина. Разнообразие дозировок, в которых выпускается этот препарат (5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг), существенно облегчает задачу подбора адекватного лечения.

### Список литературы

1. РМОАГ, ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Систем. гипертен. 2010. № 3. С. 5.
2. Marshall T. // J. Hum. Hypertens. 2005. V. 19. № 4. P. 317.
3. Gradman A.H. et al.; American Society of Hypertension Writing Group // J. Am. Soc. Hypertens. 2010. V. 4. № 1. P. 42.
4. Law M. et al. // Br. Med. J. 2003. V. 326. P. 1427.
5. Sever P., Messerli F.H. // Eur. Heart J. 2011. V. 32. P. 2499.
6. Wald D. et al. // Am. J. Med. 2009. V. 122. P. 290.
7. Düsing R. // Vasc. Health Risk Manag. 2010. V. 6. P. 321.
8. Hess G. // Pharm. Ther. 2008. V. 33. P. 652.
9. Bramlage P., Hasford J. // Cardiovasc. Diabetol. 2009. V. 8. P. 18.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // JAMA. 2002. V. 288. № 23. P. 2981.
11. Dahlöf B. et al.; ASCOT Investigators // Lancet. 2005. V. 366. № 9489. P. 895.
12. Opie L.H., Gersh B.J. Drugs for the Heart. 7th ed. Philadelphia, 2009.
13. Ostergren J. et al. // Am. J. Hypertens. 1998. V. 11. № 6. Pt. 1. P. 690.
14. Neutel J. et al. // Am. J. Med. 1993. V. 94. P. 181.
15. Von Armin T. // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. V. 28. № 1. P. 20.
16. Wilenheimer R. et al.; CIBIS III Investigators // Circulation. 2005. V. 112. № 16. P. 2426.
17. Куприна А.А. и др. // Фарматека. 2007. № 19. С. 19.
18. Rana R., Patil A. // Indian Pract. 2008. V. 61. P. 225.
19. Short P.M. et al. // Br. Med. J. 2011. V. 342. P. d2549. ●



На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок. Также на сайте **atm-press.ru** **В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архив журналов “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Лечебное дело”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, переводы на русский язык руководств и популярных брошюр.