

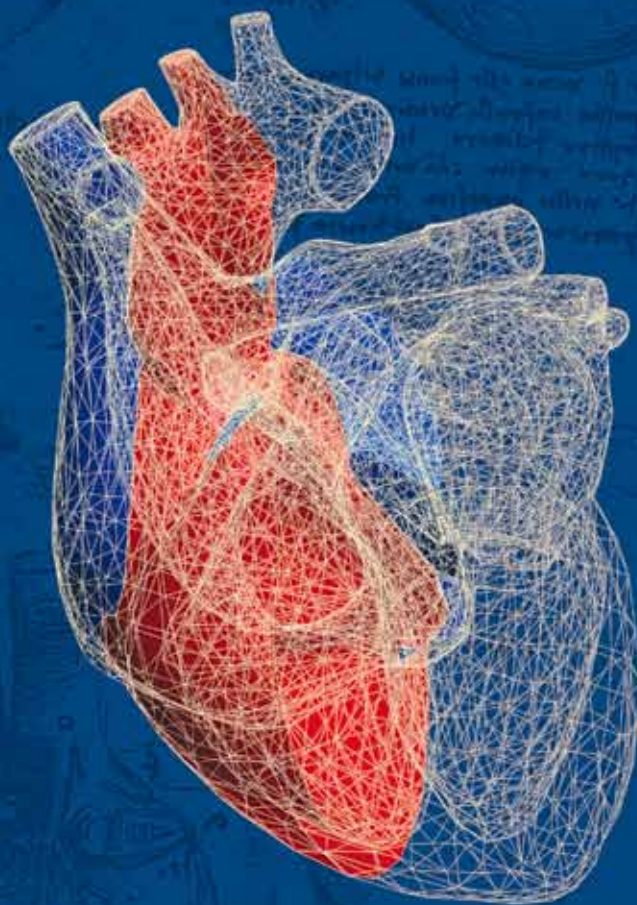
СЕРДЦЕ

РЕПРИНТ 2012

Журнал для практикующих врачей

Рецензируемый журнал Общества специалистов по сердечной недостаточности
и рабочей группы ВНОК

**МОНОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
РАЗВЕНЧАНИЕ МИФОВ**



ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ



Недогода С. В.

ГБОУ ВПО «ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ», 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

МОНОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РАЗВЕНЧАНИЕ МИФОВ

УДК 616.12–008.331.1–085

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ТЕРАПИЯ
HYPERTENSION, THERAPY

РЕЗЮМЕ

В последнее время все больший крен в лечении АГ делается в сторону раннего начала комбинированной терапии. Не ставя под сомнение ее необходимость и обоснованность, все же необходимо четко очертить круг пациентов, которым показана монотерапия, поскольку избыточность лечения столь же опасна, как и его неэффективность. Представляется, что сегодня вокруг монотерапии сформировалось несколько устойчивых мифов, которые формируют негативное отношение к ней во врачебном сообществе.

SUMMARY

Early combined therapy has been recently administered more and more often to treat hypertension. Without disputing its necessity and reasonability, it is still necessary to define exactly a circle of patients who need monotherapy, because redundant treatment is as dangerous as inefficient therapy. Monotherapy seems to be overgrown with some firm myths that make for a negative attitude to of the medical community.

В последнее время все больший крен в лечении АГ делается в сторону раннего начала комбинированной терапии. Не ставя под сомнение ее необходимость и обоснованность, все же необходимо четко очертить круг пациентов, которым показана монотерапия, поскольку избыточность лечения столь же опасна, как и его неэффективность. Представляется, что сегодня вокруг монотерапии сформировалось несколько устойчивых мифов, которые формируют негативное отношение к ней во врачебном сообществе. Поэтому для реальной клинической практики представляется чрезвычайно важным разобраться в них и «отделить зерна от плевел».

Миф 1. Монотерапия потеряла свою актуальность, поскольку подавляющее большинство пациентов с АГ получают комбинированную антигипертензивную терапию

Данные реальной клинической практики показывают, что, как минимум, 25% пациентов с АГ получают на протяжении многих лет монотерапию. Так, в российском исследовании Пифагор III на монотерапии были 26% пациентов, а в исследовании КЛИП–АККОРД – 33%. В популяционном исследовании 2007 года в Италии было показано, что на монотерапии находились 81,3% пациентов [1]. В другом исследовании, в условиях реальной клинической практики, в Канаде в 2009 году антигипертензивную монотерапию получали 36% пациентов [2] (при этом необходимо подчеркнуть, что в Канаде достигнут один из лучших уровней контроля АД в мире) [3, 4]. Интересно, что в этой же стране у пациентов с АГ и СД в 73% случаев на протяжении первых двух лет от момента постановки диагноза проводится монотерапия, причем число пациентов, перешедших с монотерапии на комбинированную терапию, за этот период выросло всего с 21% в 1995 году до 32% в 2001 году [5]. У пациентов, перенесших инсульт в 2003–2006 гг., антигипертензивная монотерапия в течение первых трех месяцев проводилась в 42,5%, а через год – в 45% случаев [6].

Очень показательным в этом плане исследование ALLHAT, в котором через 5 лет наблюдения за пациентами с АГ высоко-го риска 37% пациентов продолжали получать монотерапию

и при этом имели целевой уровень АД. В недавно завершившемся исследовании HYVET монотерапия арифеном ретард обеспечила достижение целевого АД (ниже 150/80 мм рт. ст.) у каждого четвертого пациента в возрасте старше 80 лет (и это при том, что исходно средний уровень САД у них был 173 мм рт. ст.). Еще более показателен анализ результатов рандомизированных клинических исследований, которые нередко преподносятся, как бесспорный аргумент в поддержку неизбежности применения комбинированной терапии (рис. 1). Как видно из представленных данных, более 40% пациентов эффективно контролировали АД на монотерапии. Интересные данные были опубликованы CSD Patient Data GPs во Франции, согласно которым частота использования

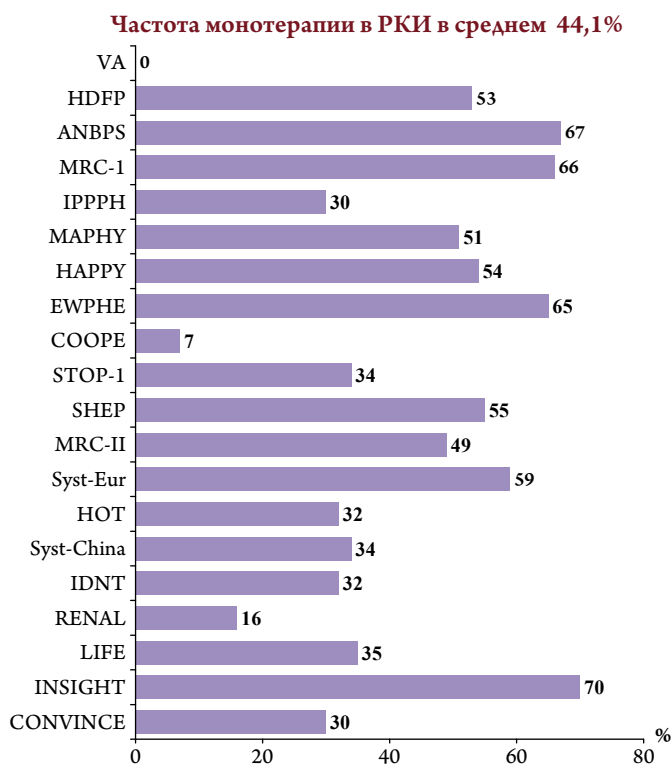


Рисунок 1. Частота монотерапии в РКИ

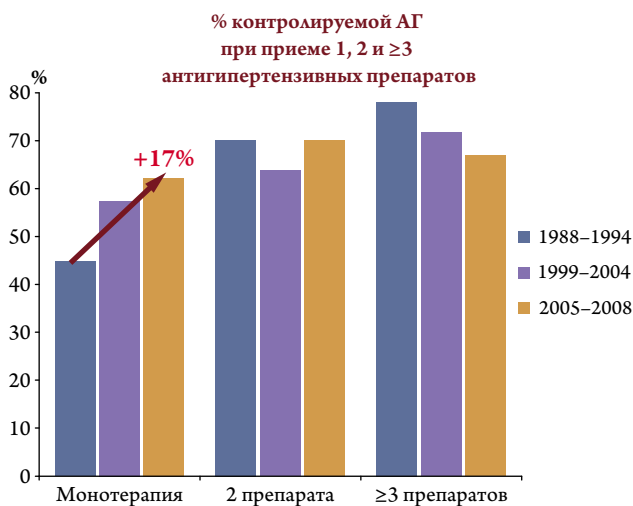


Рисунок 2. Монотерапия становится более эффективной

монотерапии в период с июля 2010 года по июнь 2011 года выросла на 2% и составила 40%. Но, пожалуй, самыми важными на данном этапе являются результаты исследования Egan В. с соавт. [7], которые показали увеличение числа пациентов на монотерапии в 2008 году по сравнению с 1994 годом на 17%; и при этом необходимо особо подчеркнуть, что у них также было достигнуто целевое значение АД (рис. 2).

Итак, монотерапия не только сохранила, но и укрепила свои позиции (что в значительной мере обусловлено появлением внутри классов новых и более эффективных препаратов, в частности, периндоприла, индапамида, телмисартана, лерканидипина и т. д.), и в ней нуждается, как минимум, четвертая часть (а может быть, и значительно больше) пациентов с АГ.

Миф 2. Монотерапия потеряла свою актуальность как терапия первой линии

В наиболее концентрированном виде эту позицию сформулировал Björn Dahlöf (Professor of medicine, Göteborg University Department of Medicine, director Clinical Trials Unit, Sahlgrenska University Hospital/Östra, and vice-president Scandinavian CRI AB, Göteborg, Sweden): «Мы должны рассматривать комбинированную терапию как терапию первой линии, поскольку большинство пациентов все равно заканчивают лечение ею. Нам необходимо знать, какие комбинации являются лучшими, но, к сожалению, данные о влиянии фиксированных комбинаций на заболеваемость и смертность отсутствуют».

Если проанализировать наиболее авторитетные рекомендации по диагностике и лечению АГ последних лет, то можно констатировать, что однозначной позиции по использованию комбинированной антигипертензивной терапии на первой линии нет. Европейские рекомендации ЕОГ-ЕОК (2007 г. с пересмотром 2009 г.), JNC-VII и четвертый пересмотр Национальных российских рекомендаций Комитета экспертов ВНОК (2010 г.) указывают на необходимость использования комбинации из двух препаратов в низкой дозе у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска. Необходимо сделать акцент на том, что речь идет именно о низкодозовых комбинациях, которых в России в настоящее время зарегистрировано всего две (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг и бисопролол 2,5 мг + 0,625 мг гидрохлортиазид). Однако в рекомендациях NICE и BHS

в 2011 г. комбинированная терапия на первой ступени лечения отсутствует (<http://guidance.nice.org.uk/CG127>). Аналогичным образом ее нет в алгоритме нефропротекции при СА 2 типа (National Kidney Foundation Algorithm for Achieving Target BP Goals in Hypertensive Diabetic Patients). В рекомендациях Canadian Hypertension Educational Program (СНЕР) от 2010 года в качестве стартовой комбинация из двух препаратов рассматривается, если САД более чем на 20 мм рт. ст. и ДАД на 10 мм рт. ст. выше целевого уровня (<http://www.cfp.ca/content/56/7/649.full.pdf+html>). Последнее утверждение фактически и является, бесспорно, согласованной позицией.

Таким образом, можно сделать один главный вывод – именно монотерапия, а не использование низкодозовых комбинаций, является общепризнанным подходом при стартовой терапии АГ.

Миф 3. В реальной клинической практике нет пациентов для монотерапии

Если даже максимально жестко следовать имеющимся рекомендациям по лечению АГ, то в настоящее время в России приблизительно трети пациентов с АГ показана монотерапия. Так, по данным С. А. Шальной, среди мужчин значительно больше лиц с низким добавочным риском по сравнению с женщинами – 40,5% против 23,0% соответственно. Причем в молодом возрасте среди мужчин число лиц с низким добавочным риском преобладает по сравнению со средним, тогда как среди женщин, напротив, чаще встречаются лица, не обремененные ФР. Согласно классификации лица с низким добавочным риском имеют либо АГ I степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.), либо нормальное или высокое нормальное АД и один или два дополнительных ФР [8].

Кроме того, необходимо четко представлять себе круг пациентов, у которых изначально применение комбинированной антигипертензивной терапии, способной вызвать быстрое и существенное снижение АД, представляется потенциально опасным. К ним относятся пациенты, у которых имеются: ИБС, инсульт/ТИА, ХСН, ИМ, пожилой возраст, патология почек, синкопальные состояния.

Миф 4. Двухкомпонентная комбинированная антигипертензивная терапия всегда и значительно эффективнее монотерапии

Прежде всего необходимо констатировать, что между различными антигипертензивными комбинациями имеются существенные отличия по антигипертензивной активности. Так, максимальное/минимальное снижение САД на различных комбинациях иАПФ/АРА + амлодипин (периндоприл + амлодипин, рамиприл + амлодипин, беназеприл + амлодипин, валсартан + амлодипин, телмисартан + амлодипин, олмесартан + амлодипин) составляет 42/19 мм рт. ст. При использовании комбинаций иАПФ/АРА + гидрохлортиазид (ГХТЗ) или тиазидоподобный диуретик (периндоприл + индапамид, рамиприл + ГХТЗ, валсартан + ГХТЗ, лозартан + ГХТЗ) максимальное/минимальное снижение САД составляет 27/18 мм рт. ст. При этом, если воспользоваться результатами анализа 72 исследований с участием 9 100 пациентов [9], то лидер по снижению САД – арифон ретард обеспечивает его снижение на 22,2 мм рт. ст., превосходя по эффективности АСа²⁺ и сартаны соответственно на 6 и 8–10 мм рт. ст. Более

того, оказывается, что препараты-«лидеры» в своих классах обеспечивали снижение САД в среднем на 15,6 мм рт. ст., то есть разница между «хорошей» монотерапией и «плохой» двухкомпонентной комбинированной терапией составляет всего 3,4 и 2,4 мм рт. ст. Причем этот вывод имеет и другие подтверждения. Так, комбинации олмесартана 20 мг/кандесартан 8 мг/ирбесартана 150 мг/лозартана 50 мг/валсартана 80 мг с 12,5 мг ГХТЗ в среднем снижает САД на 18,6 мм рт. ст., что всего на 3 мм рт. ст. лучше эффективной монотерапии [10]. При этом количество респондеров (достигшие целевого АД) на этих комбинациях составляет в среднем 67,4%, а за вычетом эффекта плацебо 45,2%. Если сравнить эти данные с эффективностью монотерапии, то эти цифры соответственно будут 58 и 28%. При этом необходимо особо отметить, что препаратами сравнения были клонидин, атенолол, ГХТЗ, каптоприл, празозин и диализем (естественно, все они являются «устаревшими» препаратами) [11]. Для сравнения: по результатам прямых сравнительных исследований, количество респондеров на наиболее эффективном среди иАПФ периндоприле против каптоприла составляет соответственно 74 и 49% [12].

Миф 5. Двухкомпонентная комбинированная антигипертензивная терапия позволяет быстрее достичь целевого АД

Надо сразу оговориться, что более быстрое достижение целевого АД невозможно при использовании низкодозовых комбинаций [13]. Поэтому важно понять, что в этом плане нам дают полнодозовые комбинации. Исследование VALUE [14] стало одним из основополагающих аргументов в пользу возможно более быстрого снижения АД в первые 6 месяцев от начала лечения, так как это приводит к достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно протоколу исследования монотерапия валсартаном 80–160 мг/день и амлодипином 5–10 мг в день проводилась в течение первых двух месяцев лечения, а затем добавлялся ГХТЗ (с 3-го по 6-й месяц лечения). Монотерапия на протяжении исследования была у 39,7% пациентов, при этом на ней был достигнут контроль АД у 75%; комбинация же с ГХТЗ применялась у 26,6% пациентов и обеспечила достижение целевого АД у 56,1%. Из этого следует, что достижение контроля АД в течение первых 6 месяцев лечения, к чему призывают результаты исследования VALUE, возможно у 4 из 10 пациентов при использовании монотерапии и у 3 из 10 пациентов при использовании двухкомпонентной комбинации валсартана 160 мг/амлодипин 10 мг + ГХТЗ 12,5–25 мг в сутки.

Таким образом, с позиции эффективного контроля АД в первые полгода от начала лечения и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений монотерапия оптимальна почти у 40% пациентов.

Миф 6. Двухкомпонентная комбинированная антигипертензивная терапия обладает большей органопротекцией

Ограниченные возможности низкодозовых комбинаций в органопротекции стали очевидными, что и послужило причиной появления полнодозовых комбинаций на их основе [15]. Поэтому имеет смысл сравнить именно их эффективность по защите органов-мишеней с монотерапией, хотя необходимо сразу оговориться, что прямых сравнительных исследований по этому направлению не было.

По данным мета-анализов, возможности монотерапии в уменьшении гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) находятся в пределах около 10%. Рандомизированные клинические исследования дают для эналаприла (PICXEL + REASON + LIVE) – 3,3%, индапамида (LIVE) 8,4% и периндоприла 14,4% [12]. В то же время комбинация лозартана и ГХТЗ аналогичный показатель уменьшает на 9,5% [16], а комбинация трандалоприла и верапамила – на 9,9% [17].

Сходная ситуация наблюдается и в отношении нефропротекции. Рандомизированные клинические исследования говорят об уменьшении альбуминурии на эналаприле (PREMIER + NESTOR) на 33,3%, на индапамиде (NESTOR) – 35% и на периндоприле 58,6% [12, 18]. В то же время, комбинация телмисартана и амлодипина (соответственно 40 мг + 7,5 мг и 120 мг + 2,5 мг) уменьшает аналогичный показатель на 37 и 63% [19], комбинация трандалоприла и верапамила – на 62% [20], а атенолола и хлорталидона – на 12% [21].

Из приведенных данных можно сделать два бесспорных вывода: во-первых, как внутри классов препаратов, так и между комбинациями, по силе органопротекции имеются существенные различия (наиболее наглядно сравнение периндоприла и эналаприла) и, во-вторых, обязательной победы комбинаций над монотерапией, если это препараты-«лидеры» (периндоприл, индапамид), нет.

Совершая тот или иной поступок, мы, так или иначе, оглядываемся на сложившееся в данный момент времени мнение экспертного сообщества, надеясь на его поддержку и опасаясь осуждения. Тем самым часто устанавливаются рамки, которые заставляют нас не только действовать по сложившимся стереотипам, но в угоду моде искажают объективную реальность. В этой связи важно ответить на ключевой вопрос – почему сегодня мы вновь говорим о монотерапии АГ?

Первая и, наверное, самая главная причина состоит в том, что приходит понимание того, что чрезмерное, как по силе, так по скорости, снижение АД таит в себе большую потенциальную угрозу в виде роста сердечно-сосудистых осложнений (U- или J-образная кривая [22]). Впервые в мире четвертый пересмотр Национальных российских рекомендаций Комитета экспертов ВНОК (2010 г.) не только ставит вопрос о нижней допустимой границе снижения АД, но дает его конкретные значения.

Вторая причина состоит в том, что в течение последнего года появилось несколько публикаций о большой потенциальной опасности так называемого «высокого нормального» АД. Более привычным для отечественного врача термином является «пограничная» АГ, [23–29] и у этой категории пациентов есть все шансы стать одной из основных групп для антигипертензивной монотерапии [30].

Третья причина состоит в том, что арсенал антигипертензивных препаратов существенно расширился и возможности препаратов-«лидеров» в своих классах открывают принципиально новые перспективы.

При этом очень важно не дискредитировать вновь саму идею монотерапии. Для этого представляется важным следовать трем простым принципам. Во-первых, не назначать монотерапию в тех случаях, когда САД и ДАД на 20/10 мм рт. ст. выше целевого уровня. Во-вторых, иметь выдержку и терпение, поскольку для средств, влияющих на активность РААС, необходимо не менее 3–4 недель для реализации их терапевтического эффекта. В-третьих, использовать препара-

ты-«лидеры» в своих классах. Так, по данным нескольких крупных исследований (ACT, PEACH, PRIMERA, PREFER, CONFIDENCE), выполненных в условиях реальной клинической практики, среднее снижение САД и ДАД при терапии периндоприлом составило 24,1/13 мм рт. ст., что существенно выше, чем для других антигипертензивных препаратов.

В-четвертых, по возможности использовать оригинальные препараты. Наиболее ярким примером стали результаты

исследования ОРИГИНАЛ, в котором перевод с дженериков индапамида на арифон ретард обеспечил дополнительное снижение АД на 29/15 мм рт. ст.

Сегодня, применительно к монотерапии АГ вполне можно вспомнить высказывание Ч. Лайея: «Когда открывается новая, поразительная истина, люди сперва говорят: «это неправда», потом: «это противоречит религии» и наконец: «это старая истина»».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58 (4):566–572.
- Houlihan SJ, Simpson SH, Cave AJ et al. Hypertension treatment and control rates: chart review in an academic family medicine clinic. *Can Fam Physician*. 2009;55 (7):735–741.
- Chobanian AV. Major improvements in the control of hypertension in Canada. *CMAJ*. 2011;183 (9):996–997.
- McAlister FA, Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ*. 2011;183 (9):1007–1013.
- McAlister FA, Campbell NR, Duong-Hua M et al. Antihypertensive medication prescribing in 27,822 elderly Canadians with diabetes over the past decade. *Diabetes Care*. 2006;29 (4):836–841.
- Khan NA, Yun L, Humphries K, Kapral M. Antihypertensive drug use and adherence after stroke: are there sex differences? *Stroke*. 2010;41 (7):1445–1449.
- The impact of initial treatment of hypertension on control in the first year: Comparison of initial monotherapy, free-dose combination, and fixed-dose combinations. *ASH 2011*; Abstract PO-142. Available at: <http://www.ash-us.org/documents/ASH-2011-Achievements-in-Hypertension-Control-110522.pdf>
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В. и соавт. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001;2:3–7.
- Baguet JP, Robitail S, Boyer L et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5 (2):131–140.
- Greathouse M. Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2 (4):401–409.
- Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med*. 2000;160 (10):1449–1454.
- Hurst M, Jarvis B. Perindopril. *Perindopril: an updated review of its use in hypertension*. *Drugs*. 2001;61 (6):867–896.
- Недогода С. В. Монотерапия артериальной гипертонии: конец главы или продолжение следует? *Consilium medicum*. 2011;13 (1):3–11.
- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003;16 (7):544–548.
- Mourad JJ, Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2009;25 (9):2271–2280.
- Синицин В. Е., Стукалова О. В., Чазова И. Е. и др. Влияние длительной терапии комбинацией лозартана и гидрохлоротиазида на суточный профиль артериального давления и гипертрофию левого желудочка у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Кардиология* 2003;53 (10):60–65.
- Aepfelbacher FC, Messerli FH, Nunez E, Michalewicz L. Cardiovascular effects of a trandolapril/verapamil combination in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1997;79 (6):826–828.
- Mazerska M, Rydzewski A, Poplawska A et al. Effects of antihypertensive treatment on microalbuminuria and fibrinolytic activity in type II diabetic patients. *Fibrinolysis*. 1996;10 (Suppl 3):123.
- Fogari R, Derosa G, Zoppi A et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2007;20 (4):417–422.
- Hayakawa H, Coffee K, Raj L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effect of antihypertensive therapy. *Circulation*. 1997;96 (7):2407–2413.
- Schneider M, Lerch M, Papiiri M et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. *J Hypertens*. 1996;14 (5):669–677.
- Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J*. 2010;31 (23):2837–2840.
- Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59 (2):198–204.
- Lee M, Saver JL, Chang B et al. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology*. 2011;77 (14):1330–1337.
- Raise a red flag – prehypertension and prediabetes together boost CVD risk. Available at: <http://www.hiirc.org.nz/page/17803/raise-a-red-flag-prehypertension-and-prediabetes/?contentType=251§ion=10790>
- Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305 (9):913–922.
- Towfighi A, Kelley G. The (pre) hypertension limbo: Is it time to lower the treatment bar? *Neurology*. 2011;77 (14):1322–1323.
- Ventura HO, Lavie CJ. Antihypertensive therapy for prehypertension: relationship with cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2011;305 (9):940–941.
- Verdecchia P, Mazzotta G, Angeli F, Reboldi G. Above which blood pressure level does the risk of atrial fibrillation increase? *Hypertension*. 2012;59 (2):184–185.
- Julius S, Nesbitt S, Egan B, Eric Michelson E. Trial Of Preventing Hypertension: Main results. ACC.06, the 55th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. Late Breaking Clinical Trials, Tuesday, March 14, 2006. Abstract 418–419.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 15/02/2012

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



ПРЕСТАРИУМ А – ГАРАНТИЯ ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



на правах рекламы