

Комбинированная гипотензивная терапия: ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛНОДОЗОВЫХ КОМБИНАЦИЙ В ДОСТИЖЕНИИ КОМПЛАЕНТНОСТИ

И.И. Чукаева

ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва

Артериальная гипертония (АГ) – самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы и одна из главных причин смертности. По данным многочисленных рандомизированных исследований, контроль артериального давления (АД) позволяет существенно уменьшить сердечно-сосудистые заболевания и смертность.

Основной стратегической целью лечения АГ является достижение целевого уровня АД. Однако, по данным исследования [1], контроль над уровнем АД осуществляют только 28% проживающих в Европе больных АГ. То есть, несмотря на широкую распространенность и доступность эффективных гипотензивных препаратов, у большинства пациентов с гипертонией уровень АД остается неконтролируемым. Длительное лечение АГ, как и любого хронического заболевания, нередко вызывает у пациентов трудности с соблюдением режима приема препаратов. Именно поэтому главенствующую роль в прогнозе у больных АГ приобретает приверженность лечению.

Несомненно, достижению целевого АД способствует приверженность антигипертензивной терапии. Так, при приверженности более 80% количество пациентов, достигших целевого АД, составляет 43%, а при низкой приверженности (менее 50%) – 33%. Данные мета-анализа демонстрируют, что высокая приверженность пациента терапии уменьшает смертность [2]. При приверженности гипотензивной терапии менее 50% по сравнению с приверженностью более 80% клинические исходы существенно различаются: смертность и госпитализация у пациентов, страдающих АГ и сахарным диабетом (СД), отличалась до 1,4 раза [3].

В рамках проблемы приверженности лечению в кардиологии существуют два понятия: приверженность лечению (степень соблюдения пациентом назначенной схемы лечения, дозы препарата и интервала между приемами) и удержание на терапии, т.е. продолжительность времени, в течение которого пациент продолжает принимать препарат. Для больных АГ наиболее свойственно сочетание низкой приверженности и неуправления на терапии. Так, по данным многочисленных исследований [4], приверженность и удержание на терапии существенно уменьшаются через 12 мес лечения (61,8% – для удержания и 57% – для приверженно-

сти), а из тех пациентов, которые получали терапию в течение 1 года, 50% прекращают лечение в последующие 2 года.

По результатам эпидемиологических исследований в странах Европы реальное достижение целевого уровня АД наблюдалось в 37% случаев (при этом врачи считали, что это происходит в 76% случаев), 95% больных были уверены, что у них адекватно контролируется АД. Лишь в 16% случаев проводилась коррекция терапии при отсутствии адекватного контроля. Только 1/3 больных продолжала прием препаратов, остальные прекращали прием. Высказывается суждение о том, что в 58% случаях резистентная гипертония – результат неподобающего оптимально лекарственного режима.

В России приверженность лечению АГ выглядит следующим образом (по результатам Российского многоцентрового исследования РЕЛИФ – регулярное лечение и профилактика):

- 58,2% больных АГ принимают препараты только при повышении АД;
- 63,6% принимают лекарственные средства не каждый день;
- 39,7% прекращают лечение после нормализации АД;
- 32,9% пропускают прием лекарственных средств по забывчивости;
- 3,3% не допускают пропуска приема лекарственных средств.

Для эффективной борьбы за приверженность пациентов гипотензивной терапии необходимо понимать наиболее распространенные факторы ее снижения (табл. 1). Всемирная организация здравоохранения признает проблему приверженности длительной терапии и рассматривает приверженность как многокомпонентный феномен, определяемый несколькими факторами, связанными с пациентом, с заболеванием, с терапией, с системой здравоохранения, а также социально-экономическими факторами [5].

Следует также подчеркнуть, что приверженность препарату – параметр динамический. Изменение жизненных обстоятельств – переезд на новое место жительства, изменение социального статуса, даже замена лечащего врача может привести как к увеличению, так и уменьшению приверженности. Существует понятие «приверженность белому халату» – улучшение привер-

Таблица 1. Факторы риска развития неприверженности гипотензивной терапии

Связанные с заболеванием	Связанные с пациентом	Связанные с врачом	Связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> • хроническое состояние • отсутствие симптомов • нет быстрых результатов при нарушениях режима или низкой дисциплине 	<ul style="list-style-type: none"> • отрицание болезни • личные убеждения • молодой возраст • социальная изоляция • психиатрическая патология • мужской пол • низкий уровень образования • недостаток знаний о заболевании • недостаточная вовлеченность в план лечения • пропуск предписаний 	<ul style="list-style-type: none"> • нехватка времени у врача • отказ от увеличения дозы для достижения цели лечения • длительное время ожидания приема врача • длительное время ожидания приема врача • недостаточное взаимодействие врача, пациента и фармаколога • недостаток у врача специальных знаний по приверженности лечению 	<ul style="list-style-type: none"> • сложный режим дозирования • длительность лечения • некорректируемые побочные эффекты • стоимость лечения

Таблица 2. Длительность приема при применении различных классов гипотензивных препаратов

Исследование	№	Продолжительность исследования	БРА, %	ИАПФ, %	Антагонисты кальция, %	β-Блокаторы, %	Диуретики, %
Jones, 1995	10 222	6 мес	нет данных	45	41	49	41
Blooms, 1998	21 723	1 год	64	58	50	43	38
Caro, 1999	22 918	4,5 года	нет данных	53	47	49	40
Morgan, 2004	82 824	1 год	56	56	52	54	49
Perreault, 2005	21 011	3 года	59	58	58	57	48
Polluzzi, 2005	6043	3 года	52	43	39	47	23
Simons, 2008	48 690	33 мес	84	84	72	нет данных	нет данных

женности перед очередным визитом к врачу. Нельзя забывать о снижении приверженности в течение года от начала лечения (самый высокий риск у пациентов с низкой исполнительностью).

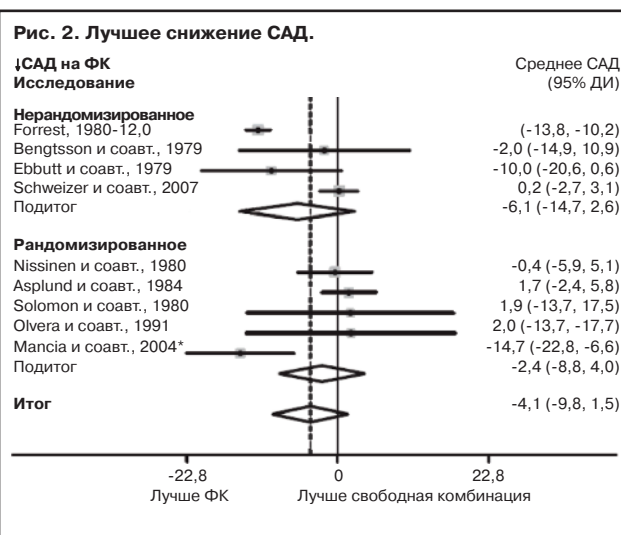
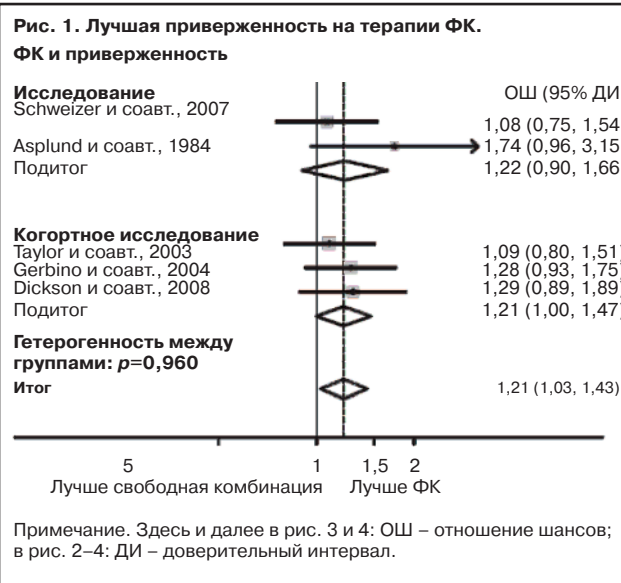
Выявление приверженности в зависимости от класса гипотензивного препарата продемонстрировало следующее:

1. Число принимающих препарат пациентов снижается со временем при применении любого класса гипотензивного препарата до 50% (проявляет себя в течение 1 года) – табл. 2.
2. Приверженность утром выше. Вечером чаще пропускаются дозы.
3. При комбинированной терапии в фиксированной дозе комплаентность на 24% выше.

Последние европейские и американские руководства рекомендуют в качестве стартовой терапии у большинства пациентов с гипертонией для достижения лучшего контроля за уровнем АД комбинацию из двух или более гипотензивных препаратов.

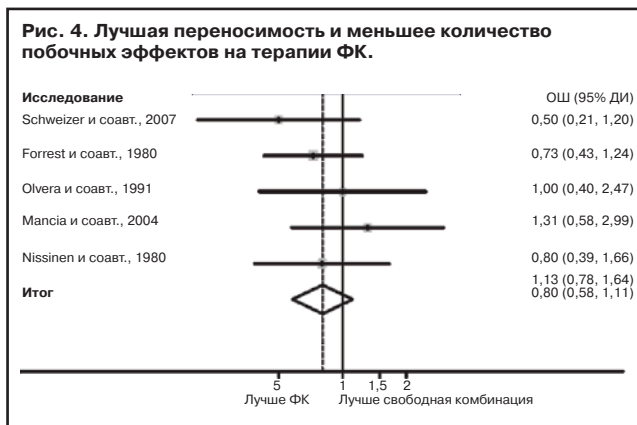
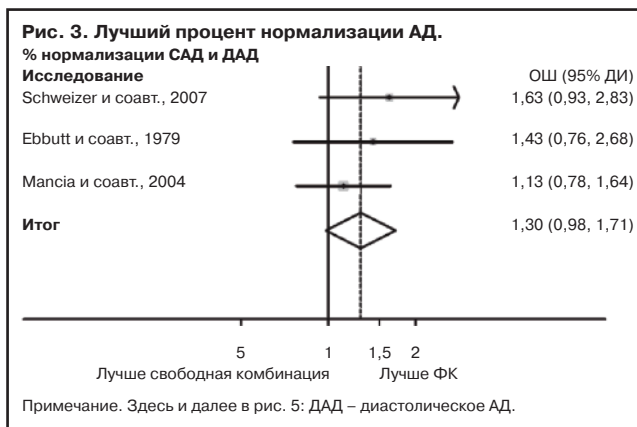
Совместное назначение антигипертензивных препаратов разных классов снижает АД через различные механизмы, что увеличивает эффективность лечения. При сопоставлении влияния на частоту достижения целевого давления монотерапии с увеличением дозы с возможностью добавления другого препарата с комбинацией на старте продемонстрировано существенное преимущество комбинированной терапии. Например, в исследовании STRATHE, рандомизированном контролируемом исследовании на пациентах с неосложненной эссенциальной АГ, 9 мес терапии Нолипрелом форте обеспечило снижение систолического АД (САД) на 26,6 мм рт. ст. и привело к нормализации АД у 62% пациентов (47% – при монотерапии). Этот подход к лечению показал заметно большую эффективность, чем использованные стратегии «шаг за шагом» и «непрерывная стратегия», с которыми проводилось сравнение [6].

Общепризнано, что основной целью терапии АГ является эффективное снижение АД при условии сохранения оптимального для пациента качества жизни. Именно поэтому все чаще отдается предпочтение комбинированной терапии с характерными для антигипертензивных препаратов фиксированных комбинаций (ФК) эффективностью, стоимостью, удобством, меньшими нежелательными явлениями. У большинства пациентов с АГ лечение назначается пожизненно, поэтому наряду с эффективностью не менее значима безопасность лечения. Количество побочных эффектов большинства антигипертензивных препаратов носит дозозависимый характер. Стратегия назначения ФК представляет собой применение антигипертензивных препаратов в меньших дозах без ущерба для эффективности и безопасности лечения, так как совместное применение различных по механизму действия препаратов часто предотвращает характерные для монотерапии нежелательные явления. Например, нежелательные ме-



таблические эффекты диуретиков нивелируются при совместном их применении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7].

Помимо потенциальной пользы, связанной с фармакологическим и физиологическим действием ФК из двух различных классов препаратов, такая стратегия может улучшить комплаентность по сравнению с приемом двух отдельных препаратов [8]. Ведь чем удобнее пациенту принимать препарат, тем точнее он будет следовать рекомендациям врача и тем о более высокой комплаентности данного препарата можно говорить. Метаанализ, проведенный в 2009 г. [9], показал: применение комбинированных препаратов с фиксирован-



ной дозой было ассоциировано со значительно большей комплаентностью, чем при применении препаратов по отдельности (рис. 1).

Применение ФК ассоциировалось с более выраженным антигипертензивным действием и большим процентом достижения целевых уровней АД (рис. 2, 3).

Было также отмечено улучшение фармакологического эффекта и снижение числа побочных эффектов (рис. 4).

Данное исследование ярко продемонстрировало преимущества применения комбинированных антигипертензивных препаратов с фиксированной дозой перед использованием нескольких препаратов по отдельности. Во-первых, показано улучшение показателей приверженности и удержания на препарате соответственно на 21 и 54%. Во-вторых, использование комбинированных препаратов с фиксированной дозой при лечении пациентов с АГ приводит к заметному и важному снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, согласно представленным данным возможно положительное влияние на уровень АД и менее частое развитие побочных эффектов.

Широко известные европейские и американские руководства по лечению АГ позиционируют комбинированные антигипертензивные препараты с фиксированной дозой в качестве препаратов выбора при лечении пациентов с АГ. В настоящее время все рекомендации делают упор на то, что терапевтические стратегии должны основываться не только на измерении АД, но и на оценке сердечно-сосудистого риска, и что комбинированная терапия должна использоваться в качестве терапии первой линии для пациентов с высоким сердечно-сосудистым и метаболическим риском, СД и выраженной сердечной или почечной недостаточностью; и что требуется обращать внимание на нефропротективное действие ингибиторов РААС, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) при выборе препаратов гипотензивной терапии для пациентов с высоким риском.

Согласно рекомендациям Европейского общества по лечению АГ и Европейского общества кардиологов целесообразно использование низкодозовых комбинаций антигипертензивных средств в качестве альтернативы монотерапии для начального лечения, а для продолжения лечения доза может увеличиваться. Для пациентов с дополнительными факторами риска, СД и сердечной/почечной недостаточностью в анамнезе рекомендована стартовая терапия комбинированным препаратом с фиксированными дозами. Такой подход к лечению АГ получил поддержку после публикации результатов крупнейшего клинического исследования ADVANCE, в котором на большом клиническом материале (более 11 тыс. пациентов с СД типа 2) было показано, что назначение Нолипрела форте, комбинированного препарата с фиксированными дозами ИАПФ периндоприла аргинина и метаболически нейтрального диуретика индапамида, на фоне традиционной антигипертензивной терапии позволило снизить риск общей смертности на 14%, кардиоваскулярной смертности – на 18% и риск развития почечных осложнений СД – на 21%. Комбинированный препарат Нолипрел был зарегистрирован еще в 1987 г. и с тех пор с успехом использовался в низкой дозировке в качестве терапии первой линии и в средней дозировке как терапия второй линии. Лечение комбинированным препаратом в принятых в настоящее время дозах Нолипрел А (периндоприла аргинин 2,5 мг/индапамид 0,625 мг), Нолипрел А форте (периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг) показало эффективность в отношении нормализации повышенного АД, защите органов-мишеней и снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у большого количества пациентов, включая пациентов с эссенциальной неосложненной АГ, АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), у пациентов с АГ, альбуминурией и СД и у пациентов с СД вне зависимости от их изначального АД. Эффективность данной комбинации, включая использование новой дозировки Нолипрела А Би-форте (10 мг периндоприла аргинина и 2,5 мг индапамида) была изучена в многочисленных клинических исследованиях.

В проспективном исследовании SKIF-2, последовавшем за крупным эпидемиологическим исследованием SKIF, в котором принимали участие 1692 больных АГ с сопутствующим СД типа 2 и изменением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), было убедительно показано, что при терапии Нолипрелом форте увеличение дозы до 2 таблеток 1 раз в день позволило достичь целевого давления через 8 нед у 55,9%, а через 12 нед – у 73,3%. Кроме того, отмечалось возрастание СКФ, причем эти изменения не зависели от исходной величины АД. Таким образом, по результатам исследования SKIF-2 можно утверждать, что у больных СД типа 2 назначение полнодозовой комбинированной терапии (Нолипрел форте в дозе 1–2 таблетки в день однократно) позволяет достичь целевых значений АД у большинства пациентов с одновременным улучшением функционального состояния почек (рис. 5, 6).

Защита органов-мишеней является важной частью любой стратегии лечения АГ. Словно в подтверждение рекомендаций ESH/ESC об использовании комбинированных препаратов в качестве терапии выбора у пациентов с АГ и поражением органов-мишеней результаты одного из крупнейших исследований PICXEL продемонстрировали обратимость ГЛЖ под влиянием комбинированного препарата Нолипрел А форте. Причем уменьшение ГЛЖ только частично зависело от снижения АД. Кроме того, положительное влияние терапии комбинацией периндоприл/индапамид на ремоделирование миокарда было отмечено в исследовании REASON, проходившем на пациентах с АГ и ГЛЖ (рис. 7).

Органопротективные свойства комбинации в дозировке 10/2,5 (Нолипрел А Би-форте) были подтвержде-

Рис. 5. Снижение САД на терапии Нолипрел А Би-форте (СКИФ-2).

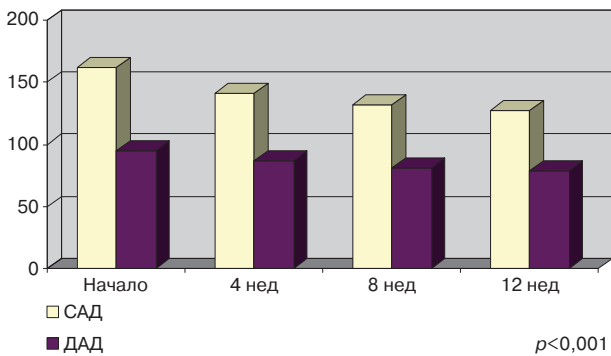
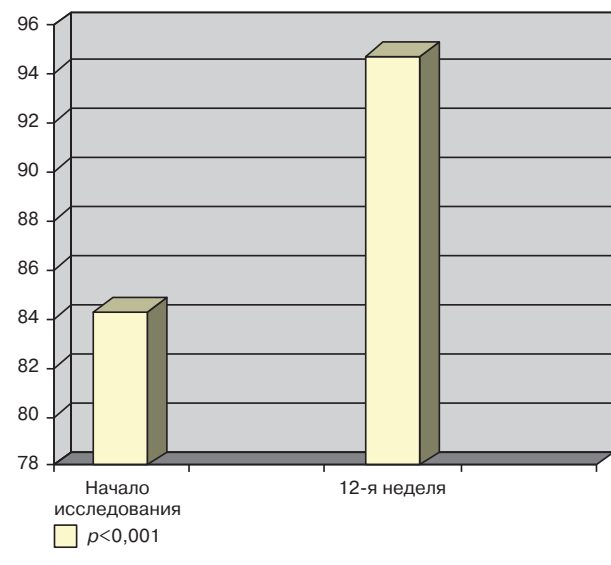


Рис. 6. Увеличение клубочковой фильтрации на терапии Нолипрел А Би-форте (СКИФ-2).



ны результатами и других клинических исследований. В двух отдельных исследованиях при эмиссионной томографии, например при оценке коронарной перфузии, микроциркуляция улучшалась в ходе терапии Нолипрелом. В исследовании REASON при оценке влияния терапии Нолипрелом в течение 12 мес по сравнению с терапией ателололом выявлено снижение скорости пульсовой волны и уменьшение индекса пророста отраженной волны в группе Нолипрела А наряду с достоверно более выраженным снижением систолического АД, пульсового давления и среднего АД, что свидетельствует о влиянии препарата на уровень микроциркуляторного русла.

Отдельного внимания заслуживает нефропротективный эффект, оказываемый комбинацией периндоприла аргинина / индапамида. В уже упоминавшемся исследовании ADVANCE была доказана способность Нолипрела снижать риск развития почечных осложнений диабета у больных СД (снижение частоты развития всех почечных событий на 21%, риска развития новых случаев или ухудшения течения имеющейся диабетической нефропатии на 18%). В исследовании PREMIER также была отмечена нефропротективная активность этого препарата, в том числе в дозировке 10/2,5 (Нолипрел А Би-форте) – рис. 8).

Таким образом, в трех крупных исследованиях (PREMIER, PICXEL, ADVANCE) с применением комбинированного препарата с фиксированной дозой показано улучшение контроля над АД и повышение органопротективных свойств при увеличении дозы препарата до

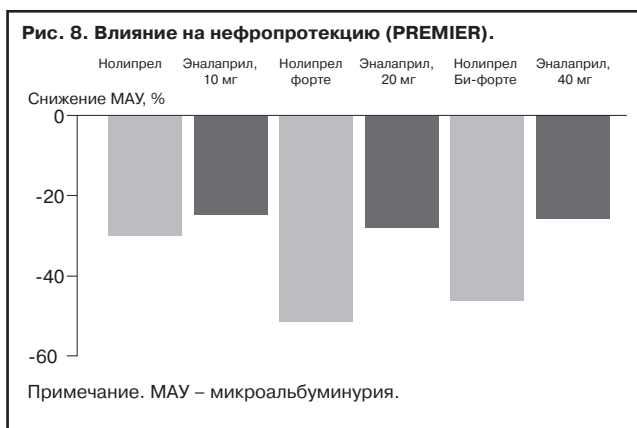
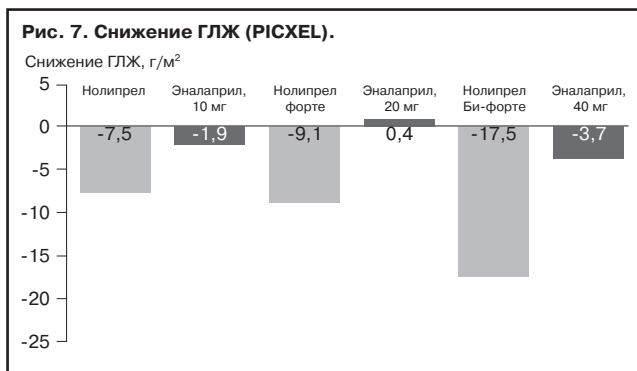


**МОЩНЫЙ ОТВЕТ
ГИПЕРТОНИИ!**



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10.



полной терапевтической – Нолипрела А Би-форте (10 мг периндоприла аргинина и 2,5 мг индапамида). При этом снижение АД наблюдалось во всех программах исследования этой комбинации, побочные же эффекты возникали редко, носили обратимый характер, как правило, не требовали прекращения лечения. В исследованиях по поиску дозы, PICXEL и PREMIER убедительно показано преимущество более высокой дозы данной комбинации в качестве стратегии первого выбора в терапии пациентов с дополнительными факторами риска (ГЛЖ, диабетическая нефропатия).

Результаты проведенных исследований убедительны для рекомендации применения полных терапевтических доз комбинации периндоприла аргинина и индапамида у пациентов с высоким риском. Данная стратегия может улучшить терапевтические возможности при лечении пациентов, уже получающих комбинированный препарат, или упростить терапию и повысить приверженность у пациентов с высоким риском, получающих препараты по отдельности. Назначение Нолипрела А Би-форте в виде простого однократного суточного приема, заметно лучший контроль уровня АД и, что немаловажно, большее количество пациентов, ответивших на терапию, а также низкий уровень побочных эффектов и хорошая переносимость, безусловно, подразумевает увеличение приверженности лечению и удержание на терапии. Учитывая невысокий охват контролем АД в общей популяции на сегодняшний день, эта информация, несомненно, важна для поддержания общественного здоровья.

Литература

1. Kjeldsen SE et al. *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
2. Simpson et al. *BMJ* 2006; doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.
3. Ho et al. *Arch Int Med* 2006.
4. Benedict et al. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl. 4): S140; Cramer et al. *Value Health Suppl* 2006; 9: A364.
5. World Health Organization 2003; http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf.
6. Mourad J, Waeber B, Zimad F et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22 (12): 2379–86.
7. Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 343–9.
8. Khan NA, McAlister FA, Lewanczuk RZ et al. The 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part II: therapy. *Can J Cardiol* 2005; 21: 657–72.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dos combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55 (2): 399–407.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат:
периндоприл аргинин + индапамид:
НОЛИПРЕЛ А (Лаборатории Сервье)