
Комбинированная терапия артериальной гипертонии— приоритетное направление в коррекции распространенного фактора риска

Ю.А. Карпов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс”. Москва, Россия

В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению артериальной гипертонии (АГ) наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) для достижения целевого уровня [1,2]. Для изучения позиции врачей недавно было проведено исследование ПИФАГОР III (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии Ограниченного России) [3], результаты которого сопоставлены с предшествующим этапом исследования ПИФАГОР I в 2002г [4]. В ходе опроса врачей проводился анализ тактики лечения. В сравнении с 2002г подавляющее большинство (~ 70%) врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых комбинаций (29%), а 28% продолжают применять тактику монотерапии. Среди комбинаций антигипертензивных препаратов 90% врачей предпочитают назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком. Среди фиксированных комбинированных препаратов врачи назвали 32 торговых наименования, чаще всего Нолипрел (40%).

Зарегистрирован новый препарат для лечения АГ— Нолипрел А. История вопроса

Недавно уже сообщалось о появлении в аптеках страны новой соли периндоприл аргинина, получившей название Престариум® А [5]. Это связано с тем, что ИАПФ периндоприл является одним из наиболее эффективных средств для лечения целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вследствие расширения показаний для назначения периндоприла на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, его высокой эффективности и отличной переносимости препарат становится все более и более популярным во многих странах.

Когда Престариум® впервые появился на фармацевтическом рынке в 1988г, терт-бутиламинавая соль была выбрана для производства препарата, поскольку ее можно легко выделить во время фазы кристаллизации. Срок хранения терт-бутиламинавой соли перин-

доприла был ограничен 2 годами в странах с умеренным климатом; в странах с жарким климатом и высокой влажностью требовалась специальная упаковка. В этой ситуации компания “Сервье”, в лабораториях которой был создан периндоприл, и в дальнейшем детально изучен в многочисленных клинических исследованиях, решила улучшить препарат путем увеличения срока его хранения и стабильности. Это весьма важно для глобального лекарственного рынка, поскольку сильно изменяющиеся условия транспортировки, хранения и поставки в различные регионы мира, с широким диапазоном колебания температуры и влажности, могут влиять на стабильность и менять его эффективность.

В настоящее время соль аргинина была выбрана потому, что она обеспечивает оптимальное соотношение между стабильностью и гигроскопичностью. Стабильность новой соли периндоприла исследовалась в аналогичных температурных условиях в закрытых и открытых контейнерах. Оказалось, что по всем параметрам аргининовая соль периндоприла продемонстрировала преимущество над терт-бутиламинавой, а самое главное— при замене соли терт-бутиламина на соль аргинина срок хранения препарата увеличивается с 2 до 3 лет независимо от температурного режима.

Модификации в образовании соли препарата неизбежно приводят к изменению количества субстанции на единицу дозы из-за изменения молекулярного веса. Молекулярный вес периндоприл аргинина (542 680) на ~ 25% больше, чем периндоприл терт-бутиламина (441 615) с соответствующим изменением дозы. Для достижения одинаковых молярных количеств и концентрации периндоприлата в плазме предлагается доза периндоприл аргинина 5 мг вместо периндоприл терт-бутиламина 4 мг и доза периндоприл аргинина 10 мг вместо периндоприл терт-бутиламина 8 мг.

Фармакокинетические свойства двух солей периндоприла сравнивались в эксперименте с демонстрацией одинаковой биодоступности, а затем биоэквивалентность изучалась в открытом, рандомизированном, перекрестном, фармакокинетическом исследовании.

© Карпов Ю.А., 2009
Тел.: (495) 414-68-46
e-mail: karpov.cardio@mtu.net.ru

[Карпов Ю.А. — директор, Председатель секции доказательной гипертензиологии ВНОК].

довании. Была получена полная биоэквивалентность двух солей периндоприла с одинаковым снижающим действием на артериальное давление (АД) и без клинических изменений других изученных показателей.

Следовательно, все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее в многочисленных, крупномасштабных исследованиях остаются применимыми к периндоприлу аргинину [6].

Нолипрел А— гарантия высокой эффективности при АГ

После 10 лет применения Нолипрела предлагается Нолипрел А и Нолипрел А форте. Теперь в состав Нолипрела А входит новая соль— периндоприл аргининовая, а переход на Нолипрел А— закономерный процесс для препарата, в состав которого входит периндоприл.

Эффективность Нолипрела была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях. Одно из них— российское исследование СТРАТЕГИЯ (Сравнительная Программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления). Исследование СТРАТЕГИЯ было посвящено оптимальному решению задачи улучшения контроля за АД с достижением его целевого уровня. В исследовании изучалась эффективность Нолипрела и Нолипрел форте у 1726 больных АГ с недостаточным контролем АД [7]. В ходе лечения у всех больных отмечалось достоверное снижение АД в среднем со 157/94 до 131/81 мм рт.ст. к 4 мес. лечения, что позволило в большинстве случаев достичь целевого уровня АД. Антигипертензивная стратегия, основанная на Нолипреле, позволяет достичь целевого уровня АД у большинства больных независимо от проводимой терапии, с различной степенью сердечно-сосудистого риска, включая пожилых больных, больных сахарным диабетом (СД) с поражением органов-мишеней.

Целью наблюдательного фармако-эпидемиологического исследования OPTIMAX II (OPTImiser le tAuX de normalisation tensionnelle grace a la pluritherapie de premiere intention) была оценка влияния метаболического синдрома (МС) по критериям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) на контроль АД у больных АГ, получающих Нолипрел А [11]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес. были включены 24069 больных: 56% мужчин, средний возраст 62 года, 18% имели СД, МС имелся у 30,4%, среднее АД при включении — 162/93 мм рт.ст. Были сформированы три терапевтические группы: группа А— ранее нелеченные больные, которым комбинированная терапия была назначена в качестве стартовой, группа В— пациенты, ранее получавшие недостаточно эффективную/плохо переносимую монотерапию, которые были переведены с предшествующей терапии на Нолипрел А, группа С— пациенты, ранее получавшие хорошо переносимую терапию, но не достигшие контроля АД, которым

Нолипрел А был назначен дополнительно к ранее получаемой терапии.

Частота нормализации АД составила 70% в группе А, 68% в группе В и 64% в группе С. Наличие МС не повлияло на эти показатели: снижение систолического/диастолического АД составило 23/12 мм рт.ст. у больных без МС и 23/12 мм рт.ст. у больных с МС.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность Нолипрела А по снижению АД независимо от того, в каком режиме лечения он использовался— как начальная терапия, замена или дополнительная терапия, и независимо от наличия МС.

Адекватный контроль за уровнем АД с помощью Нолипрела А обеспечивает органопroteкцию, особенно в плане уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка, как было показано в исследовании PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril) [8], и альбуминурии, как было показано в исследовании PREMIER (PREterax in albuMInuria rEgRession) [9]. Применение фиксированной комбинации Нолипрела А у больных СД 2 типа в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть [10]. Улучшение контроля за АД с помощью Нолипрела А у больных СД 2 типа приводит к реальному снижению смертности. Поэтому в странах, где был зарегистрирован комбинированный препарат Нолипрел, Нолипрел А, имеющий в составе периндоприл аргинин, гарантированно имеет те же самые показания для применения— АГ. Более высокая стабильность новой соли препарата означает, что одинаково простые и более удобные упаковки могут использоваться в разных климатических зонах мира. Новая упаковка Нолипрела А— флакон с адсорбером и дозатором,— является более удобной и практичной. Предпочтение больных в пользу новой упаковки Нолипрела А может оказать положительное влияние на приверженность лечению.

Нолипрел А: действия врачей

С октября 2009г прекратятся продажи Нолипрела в России. Одновременно повсеместно в аптечной сети появится Нолипрел А, в котором аргининовая соль периндоприла будет в дозе 2,5 мг (Нолипрел А) и 5 мг (Нолипрел А форте) в комбинации с индапамидом 0,625 мг и 1,25 мг, соответственно. Всем больным с впервые выявленной или ранее нелеченной АГ рекомендуется назначать комбинированный препарат Нолипрел А. Больных, которые ранее принимали Нолипрел, следует перевести на Нолипрел А или Нолипрел А форте. Следует отметить, что периндоприл аргинин/индапамид (Нолипрел А) включен в список жизненно необходимых и эффективных лекарственных средств Минздравсоцразвития в 2009г.

Эксперты общества: *Архипов М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Волкова Э.Г., Галявич А.С., Карпов Ю.А. (председатель секции доказательной гипертензиологии), Маколкин В.И., Мартынов А.И., Неберидзе Д.В., Недогода С.В., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Смоленская О.Г., Шальнова С.А., Чазова И.Е (президент).*

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение 2).
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
3. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качест клин практ 2002; 3: 47-53.
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III).
5. Карпов Ю.А. Периндоприл аргинин: новая соль ингибитора АПФ расширяет возможности применения. Кардиоваск тер профил 2008; 6: 64-72.
6. Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease. Edited by Ferrari F.& Fox KM. Volters Kluwer, 2008, 154p.
7. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск тер профил 2007; 6(8): 21-7.
8. Dahlf B, Gosse P, 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; 23: 2063-70.
9. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41: 1063-71.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828-40.
11. OPTIMAX. Vascular Health Risk Manag 2007; 1-8.

Поступила 30/09-2009