

Выбор комбинированной терапии для лечения артериальной гипертензии у пациентов высокого риска

➔ О.А. Кисляк, А.В. Лабутин, М.В. Похильченко, Т.В. Латышев

Кафедра госпитальной терапии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Выбор антигипертензивных препаратов для включения в комбинацию должен быть основан на рекомендациях РМОАГ/ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр), в которых представлены наиболее эффективные и рациональные комбинации и показания к их применению. Существенно повысить эффективность лечения можно при использовании фиксированных комбинаций. В исследовании при участии пациентов высокого риска с неконтролируемой артериальной гипертензией II и III степени показано, что Нолипрел А Би-форте (фиксированная комбинация периндоприла А 10 мг и индапамида 2,5 мг) является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, позволяющим достичь целевого артериального давления у подавляющего большинства пациентов высокого и очень высокого риска. Нолипрел А Би-форте может быть рекомендован для терапии первой линии при систолическом артериальном давлении ≥ 170 мм рт. ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, пациенты высокого и очень высокого риска.

В настоящее время для лечения **артериальной гипертензии (АГ)** всё чаще используют комбинированную терапию. По данным большинства исследований, комбинированная терапия позволяет достичь более выраженного снижения **артериального давления (АД)** у большего количества пациентов, чем монотерапия. Так, в исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) снижение АД $< 140/90$ мм рт. ст. было достигнуто у 92% пациентов, причем большинству больных потребовалась комбинированная терапия. В последующем эти данные были подтверждены во многих других исследованиях. Согласно результатам исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), достижение целе-

вого АД у 9 из 10 пациентов высокого риска возможно только при использовании комбинированной терапии. Следует отметить, что усиление эффекта комбинации двух препаратов с различным механизмом действия позволяет достичь снижения АД при использовании различных доз препаратов, что дает возможность производить адекватный выбор в различных клинических ситуациях. Более того, достижение целевого АД должно осуществляться быстро, так как именно быстрое снижение АД и его поддержание в дальнейшем наиболее важно с точки зрения профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это доказано в исследовании Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE): при более быстром и значительном снижении АД отмечалось существен-

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, kisliakoa@mail.ru

ное уменьшение сердечно-сосудистого риска. Именно поэтому пациентам высокого риска необходимо снижать АД как можно быстрее, что возможно лишь при использовании комбинированной терапии.

В связи с этим в последних рекомендациях РМОАГ/ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ 2010 г. (четвертый пересмотр) указывается, что комбинированное лечение **антигипертензивными препаратами** (АГП) на начальном этапе терапии показано подавляющему числу больных АГ с высоким и очень высоким риском.

Критериями высокого и очень высокого риска являются:

- **систолическое АД (САД) ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт. ст.;**
- САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.);
- **сахарный диабет (СД);**
- **метаболический синдром;**
- **≥ 3 факторов риска;**
- **поражение органов мишеней:**
 - **гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)** по данным ЭКГ или эхокардиографии;
 - **ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (толщина интима–медии $> 0,9$ мм или атеросклеротическая бляшка);**
 - увеличение жесткости стенки артерий;
 - умеренное повышение уровня сывороточного креатинина;
 - уменьшение скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина;
 - микроальбуминурия или протеинурия;
- **ассоциированные клинические состояния.**

Комбинированная терапия должна быть рациональной, безопасной и эффективной. У препаратов, входящих в состав комбинированной терапии, должны быть различные и взаимодополняющие механизмы действия. Комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и

Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК	АК + ТД	АК + β -АБ	ТД + β -АБ
ХСН	ИБС	ХСН	ИБС	ИСАГ	ИБС	ХСН
Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Пожилый возраст	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	Перенесенный ИМ
МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	ИБС	Тахикардии	Тахикардии
ГЛЖ	ГЛЖ	ГЛЖ	Дислипидемия	ИБС	Тахикардии	Пожилый возраст
СД	Дислипидемия	СД	СД	ИСАГ	ИСАГ	
МС	СД	МС	МС	Пожилый возраст	Пожилый возраст	
Пожилый возраст	МС	Пожилый возраст	Пожилый возраст	ИБС	Беременность	
ИСАГ	Пожилый возраст	ИСАГ	ИСАГ			
	ИСАГ	Кашель при приеме ИАПФ	Кашель при приеме ИАПФ			

Обозначения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

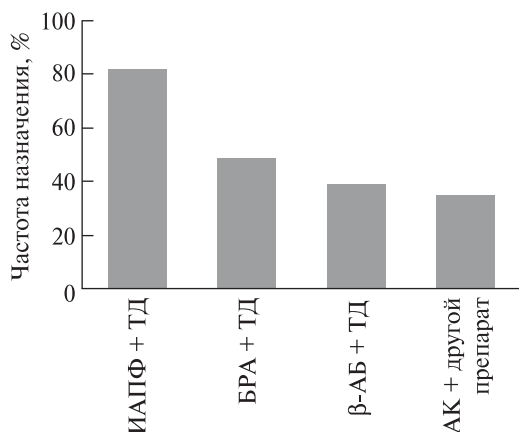


Рис. 1. Наиболее часто назначаемые комбинации АГП по данным исследования ПИФАГОР III.

улучшению переносимости по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

В соответствии с этими требованиями и результатами многочисленных исследований предложены наиболее эффективные комбинации АГП, каждая из которых имеет свои преимущественные показания (таблица):

- **тиазидный диуретик (ТД) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);**
- **ТД и блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА);**
- **антагонист кальция (АК) и ИАПФ;**
- АК и БРА;
- АК и ТД;
- **β-адреноблокатор (β-АБ) и АК (дигидропиридиновый);**
- ТД и β-АБ.

В состав большинства рекомендуемых комбинаций АГП, как правило, входят блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА). Помимо отчетливого гипотензивного эффекта оба класса препаратов обладают способностью оказывать органопротективное действие и предотвращать возникновение новых случаев СД.

В практической кардиологии чаще всего применяются комбинации ИАПФ и ТД. По данным российского фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III, результаты которого были опубликованы в 2009 г., данную комбинацию назначают 82% российских врачей (рис. 1).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента имеют наиболее длительную историю применения при АГ; у практических врачей накоплен огромный опыт их использования. Доказательная база эффективности, безопасности и положительного влияния ИАПФ на прогноз при лечении пациентов с АГ также является наиболее прочной. Выделяют следующие сердечно-сосудистые эффекты ИАПФ: системную артериальную вазодилатацию без развития рефлекторной тахикардии, венозную вазодилатацию, предотвращение дилатации желудочков сердца, обратное развитие ГЛЖ и утолщения артериальной стенки, коронарную вазодилатацию, подавление реперфузионных желудочковых аритмий, уменьшение задержки натрия и воды, увеличение содержания калия и др.

Рекомендуется проводить титрование ИАПФ до достижения доз, эффективность которых была продемонстрирована в крупных контролируемых исследованиях. Добавление ИАПФ к другим видам лечения позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД и ишемической болезнью сердца. Пациентам после инфаркта миокарда рекомендуется раннее назначение ИАПФ, так как в этом случае снижается частота повторного инфаркта миокарда и смерти (положительные эффекты связаны со свойствами данных препаратов, а также с небольшим снижением АД).

Снижение АД при применении ИАПФ достигается как за счет блокады образования ангиотензина II, так и за счет повышения уровня брадикинина. Это наряду с другими причинами объясняет тот факт, что

ИАПФ эффективны у большинства пациентов с АГ независимо от уровня ренина. Важно и то, что ангиотензин II не только оказывает прямое вазоконстрикторное действие, но и повышает уровень пресинаптического высвобождения норадреналина, поэтому ИАПФ несколько снижают симпатическую активность.

Другим компонентом самой популярной комбинации являются диуретики, которые используются для лечения АГ значительно дольше, чем другие АГП, а именно с конца 1950-х годов. За эти годы отношение к диуретикам существенно изменилось. Однако в настоящее время можно с уверенностью говорить о том, что диуретики являются одним из наиболее ценных классов АГП, на что указывают как международные, так и отечественные рекомендации по лечению АГ. Ценность этих препаратов и их положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность доказаны в многочисленных многоцентровых проспективных исследованиях. В последние годы получены важные данные о том, что по эффективности и способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний они не уступают так называемым новым препаратам.

Одной из наиболее эффективных комбинаций ИАПФ и ТД является комбинация периндоприла и индапамида. При проведении комбинированного анализа данных трех крупных клинических исследований (PROGRESS, ADVANCE и EUROPA) в 2009 г. были получены убедительные доказательства влияния данной комбинации на конечные точки. Результаты анализа, основанного на данных 29463 пациентов, свидетельствуют о том, что комбинация периндоприла и индапамида снижает риск смертности от всех причин и тяжелых сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$).

Указанные препараты можно использовать в виде не только свободной, но и фиксированной комбинации. В последнее время наблюдается значительное увеличение

частоты использования фиксированных комбинаций АГП для лечения АГ. Это связано прежде всего с тем, что их применение позволяет снизить АД у большего количества пациентов, сократить время, необходимое для достижения целевого уровня АД, повысить ответ на терапию и уменьшить частоту возникновения побочных эффектов. Результаты метаанализа 15 клинических исследований, в которых сравнивались свободные и фиксированные комбинации, свидетельствуют о том, что нормализация САД и ДАД достоверно чаще наблюдалась при применении фиксированных комбинаций АГП. Кроме того, на фоне использования фиксированных комбинаций отмечена более высокая приверженность пациентов к лечению и меньшее количество побочных эффектов и госпитализаций.

Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида в трех вариантах (Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте) привлекательна еще и потому, что позволяет дифференцированно подходить к назначению этих препаратов у пациентов с высоким и очень высоким риском и разной степенью АГ. Как показывает практика, у пациентов с АГ I степени и, в некоторых случаях, с АГ II степени эффективный контроль АД может быть достигнут при использовании Нолипрела А и Нолипрела А форте, а при неконтролируемой АГ II и III степени часто возникает необходимость в назначении данной комбинации в высокой дозе — Нолипрела А Би-форте (периндоприл А 10 мг и индапамид 2,5 мг).

Для оценки эффективности и безопасности препарата Нолипрел А Би-форте у пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени в центре РНИМУ было проведено клиническое исследование. Основанием для выполнения данной работы стали результаты исследования СТРАТЕГИЯ А, согласно которым 22,3% пациентов с неконтролируемой АГ II степени потребовалось назначение именно такой высокодо-

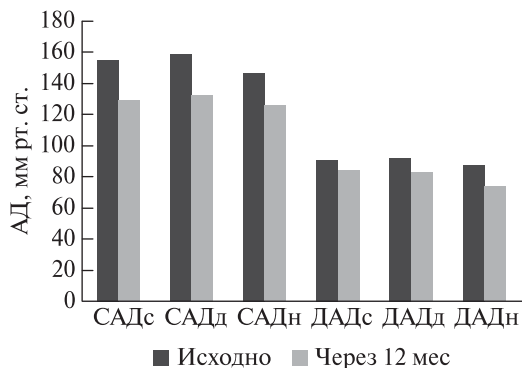


Рис. 2. Динамика АД по данным СМАД при лечении Нолипрелом А Би-форте. с – сутки, д – день, н – ночь.

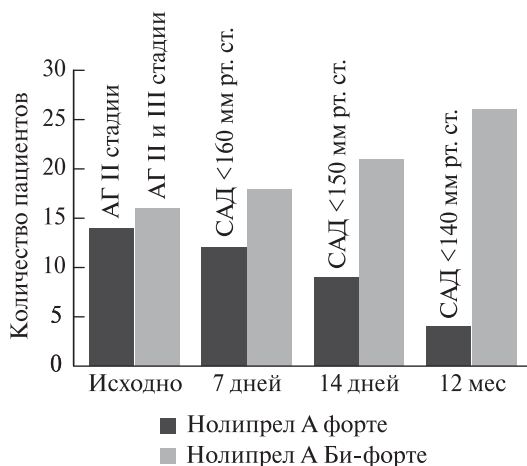


Рис. 3. Лечение пациентов с АГ II и III степени Нолипрелом А форте и Нолипрелом А Би-форте.

зовой комбинации периндоприла А и индапамида.

В ходе исследования проведена оценка эффективности и переносимости препарата Нолипрел А Би-форте (периндоприл А 10 мг и индапамид 2,5 мг) у 30 пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени на фоне предшествующей терапии свободными комбинациями блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и диуретиков. Средний возраст пациентов со-

ставил $58,9 \pm 6,7$ года. Все участники исследования были пациентами высокого и очень высокого риска. Пациентов разделили на две группы: в 1-ю группу вошло 16 пациентов с АГ II и III степени, которым вместо предшествующей терапии был назначен Нолипрел А Би-форте; во 2-ю группу вошло 14 пациентов с АГ II степени, которым был назначен Нолипрел А форте. На 7-й (САД ≥ 160 мм рт. ст.) и 14-й (САД ≥ 150 мм рт. ст.) день исследования пациентам 2-й группы назначали Нолипрел А Би-форте.

На фоне терапии отмечено существенное снижение клинического АД в обеих группах к 14-му дню и по истечении 12 нед от начала лечения, а также значительное снижение САД и ДАД за сутки, день и ночь при проведении **суточного мониторинга АД (СМАД)**. Наиболее существенная динамика САД и ДАД по данным СМАД была выявлена в группе пациентов, получавших Нолипрел А Би-форте (рис. 2).

Поскольку в 1-й группе у большинства пациентов была неконтролируемая АГ III степени, то при исходном СМАД у них наблюдались особенно высокие средние значения САД и ДАД. В этой группе медиана САД за сутки составила 158 (136; 168) мм рт. ст., среднее значение – $155,06 \pm 10,65$ мм рт. ст., а в группе, исходно получавшей Нолипрел А форте, – 151 (127; 162) и $149,64 \pm 11,90$ мм рт. ст. соответственно.

Целевое САД было достигнуто у 83,4% участников исследования, целевое ДАД – у 96,7%. В 1-й группе целевое САД достигнуто у 90,5% пациентов, целевое ДАД – у 100%, во 2-й – у 71,5 и 92,9% пациентов соответственно, причем в процессе лечения 10 пациентов 2-й группы были переведены на Нолипрел А Би-форте. Через 12 нед лечения Нолипрел А Би-форте был рекомендован 87,6% пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени (рис. 3). Через 12 нед лечения Нолипрелом А Би-форте динамики лабораторных показателей и серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Нолипрел® А Би-форте

180/100

160/95

10 мг / 2.5 мг

ВТ

ср

ЧТ

Нолипрел® А

Би-форте 10 мг + 2.5 мг

Периндоприла аргинин + Индапамид
таблетки, покрытые пленочной
оболочкой

160/95

160/95

На правах рекламы

122NO.LBR409 Материал предназначен для врачей

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

Результаты исследования свидетельствуют о том, что Нолипрел А Би-форте (фиксированная комбинация периндоприла А 10 мг и индапамида 2,5 мг) является эффективным и безопасным АГП, позволяющим достичь целевого АД у подавляющего большинства пациентов высокого и

очень высокого риска с неконтролируемой АГ II и III степени, и может быть рекомендован для терапии первой линии при САД ≥ 170 мм рт. ст.

*С рекомендуемой литературой
вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Combination Antihypertensive Therapy in High-Risk Patients

O.A. Kislyak, A.V. Labutin, M.V. Pokhilenko, and T.V. Latyshev

Combination antihypertensive therapy should be chosen in accordance with the 2010 Russian Medical Society for Arterial Hypertension/Society of Cardiology of the Russian Federation Guidelines. They include the most effective and rational combinations and indications for their administration. Fixed-dose combinations can significantly improve the efficacy of the treatment. The study of high-risk patients with uncontrolled arterial hypertension of 2–3 degree showed that Noliprel A Bi-forte (perindopril arginine 10 mg/indapamide 2.5 mg) was safe and effective and allowed to achieve target blood pressure in the vast majority of high- and very high-risk patients. Noliprel A Bi-forte can be recommended as a first-line therapy for patients with systolic blood pressure ≥ 170 mm Hg.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, fixed-dose combination, high-risk patients, very high-risk patients.