

Профилактика резистентной артериальной гипертензии: как достичь целевого уровня артериального давления у пациентов с коморбидной патологией?

По материалам XVIII Национального конгресса кардиологов, 20-22 сентября, г. Киев

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) – серьезная проблема для клинициста. Однако частота истинной резистентной АГ не так уж высока, гораздо чаще врачам приходится сталкиваться с недостаточным контролем артериального давления (АД) из-за низкой приверженности к терапии или неадекватного лечения АГ.



доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Коваль.

О том, как улучшить комплаенс и достичь целевого АД у пациентов с коморбидной патологией, рассказал заведующий отделом артериальной гипертензии ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»,

По мнению экспертов Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА), критерием резистентной АГ является неэффективность одновременного приема ≥ 4 препаратов (включая хлорталидон и спиронолактон).

Распространенность резистентной АГ в популяции, по разным данным, составляет 10–35%. Однако далеко не все случаи неконтролируемой АГ связаны с резистентностью. Среди причин псевдорезистентной АГ лидирующие позиции занимают субоптимальная/неадекватная терапия и низкая приверженность пациентов к лечению.

Низкий комплаенс – это скрытый фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании Jung и соавт. (2013), в котором проводился масс-спектрометрический анализ метаболитов антигипертензивных препаратов в моче у пациентов с резистентной АГ, было показано, что 53% больных резистентной АГ не были привержены назначенной терапии, из них 30% совсем не принимали препараты. В израильском исследовании Weitzman et al. (2014) участвовали 172432 пациента с АГ. Неконтролируемая АГ наблюдалась у 36% больных. Из них 20% не назначались максимальные дозы, 9% не использовали диуретики, 48% употребляли < 3 препаратов, 20% не принимали препараты совсем. И только в 2,2% случаев патология отвечала критериям резистентной АГ.

Суммируя эти данные, можно заключить, что $\geq 20\%$ пациентов с неконтролируемой АГ вообще не используют назначенные препараты, а проблема отсутствия контроля АД часто связана не с резистентностью, а с низким комплаенсом.

Чем выше приверженность к антигипертензивной терапии среди пациентов, тем большее количество больных достигает целевых значений АД.

Это наглядно показано в работе B. Waeber и соавт. (2014).

В нашей стране наблюдается парадоксальная ситуация: комплаенс составил почти 60%, превышая таковой в Германии, Финляндии и Нидерландах, а вот целевых значений АД достигают только 10% пациентов. Объясняется эта ситуация все теми же двумя причинами: либо было назначено неадекватное лечение, либо больные не принимают рекомендованные им препараты.

Приверженность к антигипертензивной терапии напрямую зависит от количества таблеток, которые необходимо употреблять ежедневно. Если частота их приема 4 раза в день, комплаенс едва превышает 50%, использование препарата 1 раз в день увеличивает

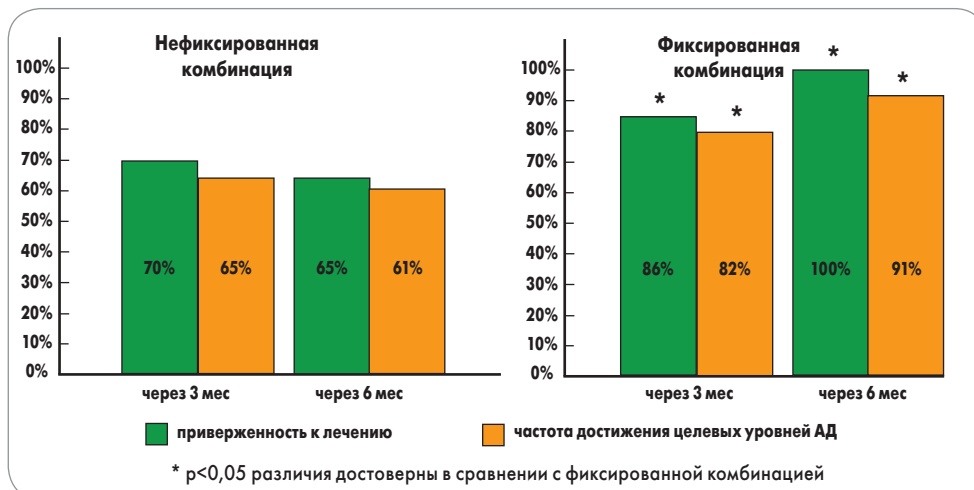


Рис. 1. Приверженность к лечению и частота достижения целевых значений АД под влиянием фиксированной комбинации Ко-Амлесса® и нефиксированной комбинации периндоприл + индапамид + амлодипин у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением

приверженность к лечению до 75–80% (Mancia G. et al., 2015). Современные подходы к антигипертензивной терапии требуют комбинированного лечения у пациентов с АГ 2–3 степени. Это значит, что для достижения целевого АД может потребоваться ежедневный прием 2–4 препаратов. В исследовании ALLHAT 24% больных, исходя из получавшим диуретик, 41% пациентов, изначально принимавшим ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и 31% участников, в качестве стартовой терапии употреблявшим блокатор кальциевых каналов, потребовалось назначение ≥ 3 препаратов для контроля АД (Wright J.T. et al., 2005). В испытании ACCOMPLISH для достижения контроля АД к концу наблюдения у 32% больных АГ появилась необходимость добавления третьего препарата к начальной терапии (Jamerson K. et al., 2007); на момент завершения исследования SCOPE 49% больных находились на поликомпонентной (≥ 3) терапии (Lithell H. et al., 2003); в испытании INVEST примерно половина больных АГ в сочетании с ИБС к концу двухлетнего наблюдения принимали ≥ 3 препаратов (Pepine J. et al., 2003). В исследовании STITCH необходимость трехкомпонентной терапии регистрировалась примерно у половины больных неосложненной и нетяжелой АГ.

Становится понятным, что сократить количество принимаемых препаратов для повышения комплаенса нельзя. Но можно уменьшить число принимаемых таблеток, используя фиксированные комбинации антигипертензивных средств. Метаанализ 9 исследований, в которых сравнивалось назначение комбинаций в фиксированной форме или в виде отдельных компонентов, показал, что использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить комплаенс на 26% (Bangalore S. et al., 2007) и значительно уменьшить затраты на лечение (Ambrosioni E., Borghi C., 2014).

Трехкомпонентная комбинация антигипертензивных препаратов – ингибитора АПФ, тиазидоподобного диуретика и блокатора кальциевых каналов дигидропиридинового ряда длительного действия – является, согласно современным представлениям, наиболее перспективной (Mancia G. et al., 2014; Barghi C. et al., 2017). Сочетание трех компонентов в одной таблетке усиливает антигипертензивное

действие, снижает частоту побочных эффектов, а также упрощает режим приема, что, несомненно, повышает приверженность пациентов к лечению и значительно удешевляет его (Лутай М.И., 2016).

Одним из таких препаратов является Ко-Амлесса® – фиксированная трехкомпонентная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина. Лекарственное средство Ко-Амлесса® показано пациентам с АГ 2–3 степени в качестве базовой терапии, при неконтролируемой и резистентной АГ, пациентам с коморбидной патологией (СД, метаболический синдром, ИБС, заболевания периферических артерий, ХБП, хроническое обструктивное заболевание легких, СОАС).

Ко-Амлесса® имеет 4 варианта дозирования, что облегчает подбор необходимой дозы для пациента:

1. Периндоприла терт-бутиламин – 4 мг; индапамид – 1,25 мг; амлодипин – 5 мг.
2. Периндоприла терт-бутиламин – 4 мг; индапамид – 1,25 мг; амлодипин – 10 мг.
3. Периндоприла терт-бутиламин – 8 мг; индапамид – 2,5 мг; амлодипин – 5 мг.
4. Периндоприла терт-бутиламин – 8 мг; индапамид – 2,5 мг; амлодипин – 10 мг.

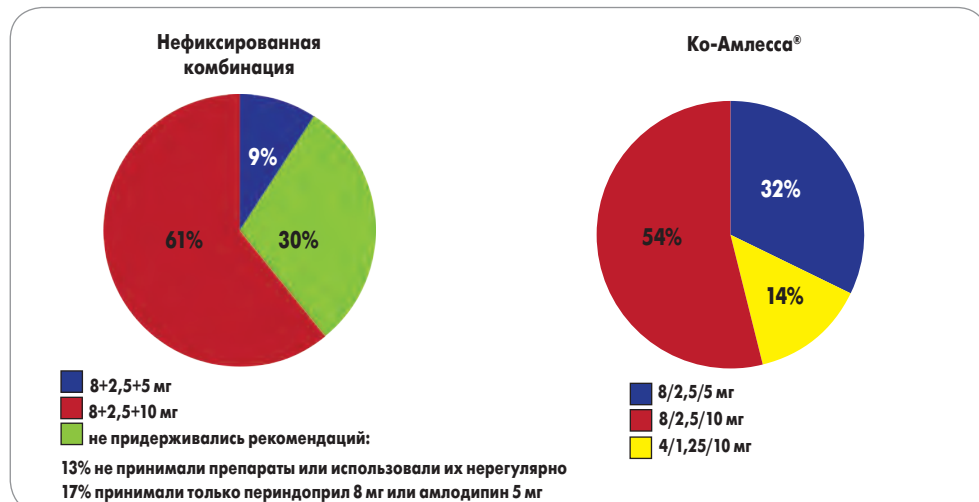


Рис. 2. Частота использования различных дозировок нефиксированной комбинации периндоприл + индапамид + амлодипин и фиксированной комбинации Ко-Амлесса® через 6 мес терапии у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением

На базе нашей клиники было выполнено собственное исследование эффективности препарата Ко-Амлесса® у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением. Все участники были разделены на две группы: в основной – пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина Ко-Амлесса®, в группе сравнения – нефиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина в виде трех разных препаратов. Результат оценивали через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Целевых значений АД через 3 и 6 месяцев достигли 65 и 61% пациентов соответственно, принимавших нефиксированную комбинацию, и 82 и 91% больных, которые получали препарат Ко-Амлесса®.

Уровни приверженности к лечению фиксированной комбинацией Ко-Амлесса® были значительно выше, чем в группе сравнения (рис 1.). Этим можно объяснить лучшую эффективность лечения в основной группе.

Пациентам, принимавшим нефиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов, требовались более высокие дозы для достижения целевого АД. Почти треть больных из этой группы вообще не употребляли назначенное лечение, еще столько же – использовали препараты нерегулярно или самостоятельно сокращали терапию до 1–2 препаратов в день (рис. 2).

Данные суточного мониторингирования АД подтвердили более высокую эффективность антигипертензивной терапии в основной группе. Так, у пациентов, принимавших препарат Ко-Амлесса®, среднесуточное САД было в среднем на 10 мм рт. ст., а среднесуточное ДАД – приблизительно на 5 мм рт. ст. ниже, чем в группе сравнения.

Таким образом, для достижения целевого уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ необходимо улучшать приверженность к терапии. Хорошим способом повышения комплаенса является применение фиксированных комбинаций, имеющих доступную стоимость. Фиксированная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина Ко-Амлесса® может быть рекомендована пациентам, которые не достигают целевых значений АД на фоне приема 2 антигипертензивных средств, а также лицам, получающим ≥ 3 антигипертензивных препаратов, на фоне сниженного уровня переносимости и недостаточного комплаенса.

Лечение препаратом Ко-Амлесса® – эффективно потому, что удобно.



Доверие к препаратам КРКА — это доверие
к европейским инновациям и высокому качеству

КО-ПРЕНЕССА®

периндоприл и индапамид

2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА®

периндоприл, амлодипин и индапамид

4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕССА®

периндоприл 4 мг и 8 мг



АМЛЕССА®

периндоприл и амлодипин

4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренесса. Состав: действующее вещество: периндоприла терт-бутиламин; 1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламина. Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца. Долгосрочное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»). Предотвращение возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. **Фармакологические свойства:** периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое АД как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл снижает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению системного артериального давления. Увеличение периферического кровообращения происходит практически без изменения частоты сердечных сокращений. Как правило, увеличивается почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации практически не меняется. **Побочные реакции:** нарушение сна и перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия. Очень редко: помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, васкулит, кашель, одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, нарушения пищеварения, диарея, запор, сухость во рту, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, высыпания, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница, полиморфная эритема, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, снижение уровня гемоглобина и гемокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, случай агранулоцитоза и панцитопения, повышение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, возникновение обратной гиперкальциемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией. Редко: повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Ко-Пренесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид; 1 таблетка содержит 2 мг периндоприла терт-бутиламина и 0,625 мг индапамида, или 4 мг периндоприла терт-бутиламина и 1,25 мг индапамида. Ко-Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл и диуретики. Код АТХ C09B A04. **Клинические характеристики. Показания:** эссенциальная гипертензия. **Фармакологические свойства.** Ко-Пренесса® — это комбинация периндоприла терт-бутиламина и индапамида, сульфонамидного диуретика. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом. Фармакологический механизм действия, связанный с препаратом Ко-Пренесса®: у пациентов любого возраста с артериальной гипертензией препарат, в зависимости от дозы, оказывает антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя. Это антигипертензивное действие длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахикардии; прекращение лечения не вызывает повышения артериального давления. В ходе клинических исследований сопутствующий прием периндоприла и индапамида вызвал антигипертензивный эффект синергической природы в отличие от эффекта, полученного при приеме каждого компонента по отдельности. Связь с периндоприлом: периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4–6 часов после однократного приема препарата и длится не менее 24 часов; окончательные эффекты составляют примерно 80%. У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит в среднем, в течение одного месяца лечения и поддерживается без появления тахикардии. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и улучшает эластичность крупных артерий, корректирует структурные изменения в артериях и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ и тиазида уменьшает риск гипокальциемии, вызванной диуретиком, в отличие от действия, производимого только одним компонентом. Связь с индапамидом: индапамид в качестве монотерапии имеет антигипертензивное действие, которое длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект является слабым. Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению состоянию артерий и снижает общую и артериальную сосудистую резистентность. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка. При увеличении дозы тиазидного диуретика и тиазидоподобных диуретиков противогипертензивный эффект достигает максимума при продолжающемся усилении побочных эффектов. Если лечение неэффективно, дозу не следует увеличивать. Более того, было доказано, что при кратковременном, среднем и долгосрочном лечении пациентов с артериальной гипертензией индапамид не влияет на метаболизм жиров (триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности) и углеводов, даже у пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией. **Побочные реакции:** тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Об анемии сообщалось во время лечения ингибиторами АПФ при особых обстоятельствах (у пациентов с пересаживаемой почкой и проходивших сеансы гемодиализа). Нарушение сна или перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия, помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, ортостатическая или артериальная гипотензия, аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, дрожь предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда вследствие внезапного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска. О сухом кашле сообщалось при применении ингибиторов АПФ. Одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, запор, сухость во рту, тошнота, эпигастриальная боль, абдоминальная боль, расстройство вкуса, рвота, диспепсия, диарея, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии, зуд, высыпание, макулопупулезная сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница; реакции повышенной чувствительности, главным образом дерматологические, у пациентов с этим предрасположенности; аллергические и астматические реакции; пурпура; возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки; полиморфная эритема, токсический некролиз эпидермиса, синдром Стивенса–Джонсона, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, повышение уровня кальция в плазме.

Амлесса. Состав: действующие вещества: 1 таблетка содержит 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата) или 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бесилата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата); вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят, кальция хлорид, гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ C09B B04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином). **Побочные реакции:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью фермента G-6PDH, уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита, аллергическая реакция (крапивница), гипергликемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела, бессонница, изменения настроения, нарушение сна, сонливость, головокружение, головная боль, тремор, гипостезия, парестезия, периферическая нейропатия, спутанность сознания, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, синкопе, ангинозные боли, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска, артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией); вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска возможен инсульт; васкулит, одышка, ринит, кашель, бронхоспазм, боль за грудной, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, сухость во рту, дисгевзия, нарушение вкуса, диарея, запор, панкреатит, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели и/или гортани, мультиформная эритема, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, высыпание, синдром Стивенса–Джонсона, артралгия, миалгия, судороги, боль в спине, нарушения мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, гинекомастия, периферический отек, утомляемость, боль в груди, астеня, беспокойство, повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ (в большинстве случаев, связанных с холестазом), повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкальциемия, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов. **Фармакологические свойства.** Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина в виде монопрепаратов, так и в составе препарата Амлесса, существенно не отличаются. Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин в ангиотензин II. Превращающий фермент, или киназа, является ферментом, который превращает ангиотензин в ангиотензин II, а также способствует распаду вазодилаторного агента брадикинина с образованием неактивного гептапептида. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем самым, к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ относительно снижению артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашель). Амлодипин — антагонист ионов кальция, блокирующий поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что есть два пути уменьшения амлодипином ишемии миокарда. 1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), которое преодолевает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. 2. Механизм действия амлодипина также, возможно, приводит к расширению основных коронарных артерий и коронарных артериол. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. Дозировка при артериальной гипертензии 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки продлевает общее активное время, время до начала стенокардии и время до депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардии и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина. Информация Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Ко-Амлесса. Состав: действующие вещества: периндоприл терт-бутиламин, индапамид, амлодипин. **Лекарственная форма:** таблетки — 2 мг/0,625 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг; 8 мг/2,5 мг/10 мг; **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и АПФ), другие комбинации. Периндоприл, индапамид и амлодипин. Код АТХ C09B X01. **Фармацевтические свойства. Фармакодинамика.** Ко-Амлесса — это комбинация из трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Периндоприл терт-бутиламин — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, индапамид — сульфонамидный диуретик, амлодипин — ингибитор тока ионов кальция, относящийся к группе дигидропиридинов. Фармакологическое действие препарата Ко-Амлесса обусловлено свойствами каждого из этих компонентов в отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл/индапамид имеет аддитивный, синергический эффект двух антигипертензивных компонентов. **Клиническая характеристика. Показания:** Ко-Амлесса показана для лечения артериальной гипертензии пациентам, которым необходимо лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином в таких дозах, которые имеются в фиксированной комбинации Ко-Амлесса. **Побочные реакции.** Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности: головокружение, головная боль, парестезия, сонливость, нарушение зрения, звон в ушах, пальпитация, приливы, артериальная гипотензия (и связанные с ней симптомы), кашель, одышка, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота), сухость в полости рта, нарушение перистальтики кишечника, гиперплазия десен), зуд, кожные высыпания, макулопупулезные высыпания, судороги мышц, астеня, лодыжки и других частей тела, усталость. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата.

KRKA | 25 лет