

# ИАПФ + тиазидный диуретик в лечении АГ: фиксированная комбинация не означает уменьшения возможностей

**2009**-й, не став годом больших прорывов в сфере кардиологии, все же преподнес немало сюрпризов практическим врачам. Это в полной мере относится и к области лечения артериальной гипертензии (АГ): в 2009 г. при пересмотре европейских рекомендаций 2007 г. по диагностике и лечению этого заболевания были внесены некоторые замечания и дополнения, свидетельствующие о новой оценке значимости целевого артериального давления (АД) у пациентов определенных категорий, роли антигипертензивной терапии у пациентов старческого возраста и других аспектов. Что касается тактики использования комбинированной антигипертензивной терапии, то в этом вопросе мнение экспертов осталось неизменным, и комбинированная антигипертензивная терапия только укрепила свои позиции.



М.Н. Долженко

Некоторым аспектам использования комбинированной антигипертензивной терапии в реальной клинической практике была посвящена беседа нашего корреспондента с доктором медицинских наук, профессором кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Мариной Николаевной Долженко.

— Чаще всего в реальной клинической практике врачи назначают комбинированную антигипертензивную терапию после неудавшихся попыток эффективного снижения АД путем применения только одного препарата. Каким пациентам следует назначать данный вид терапии уже на первом этапе лечения?

— В крупнейших многоцентровых исследованиях последних лет частота применения комбинированной терапии при лечении АГ в среднем достигала 90% (ALLHAT — 62%, STOP — 66%, INVEST — 80%, LIFE — 92%, COOPER — 93%, ASCOT — 92%), что показало эффективность комбинированной антигипертензивной терапии и позволило создать доказательную базу по применению комбинаций лекарственных средств.

Следует отметить, что существует категория больных высокого сердечно-сосудистого риска, которым необходимо назначать комбинированную терапию уже начиная с первого визита к врачу, что и подчеркивается в Рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике АГ Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2007 г. и обновленных рекомендациях 2009 г.

Комбинированная терапия требуется в следующих случаях:

- при повышении уровня систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) — на 10 мм рт. ст. по сравнению с пороговым;
- при сочетании более низкого уровня АД с другими факторами риска (поражением органов-мишеней, сахарным диабетом (СД), дисфункцией почек, ассоциированной сердечно-сосудистой патологией).

В специальном алгоритме выбора терапии в этом же документе данные рекомендации сформулированы таким образом: комбинированная терапия может назначаться при АГ II-III степени, при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске, а также в тех ситуациях, когда предполагается целевой уровень АД 130/80 мм рт. ст., т. е. для больных с СД, хронической почечной недостаточностью, протеинурией, а также перенесших инсульт или инфаркт миокарда.

— Согласно обновленным европейским рекомендациям по лечению АГ, вместо

6 групп антигипертензивных препаратов, ранее рекомендованных для формирования комбинаций, на сегодня предлагается использование только 4. Что это значит для практических врачей?

— В октябре 2009 г. ESH/ESC была рекомендована новая схема комбинирования антигипертензивных препаратов (рис. 1).

Таким образом, сегодня наиболее целесообразными комбинациями антигипертензивных препаратов являются такие:

- тиазидные диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- тиазидные диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- блокаторы кальциевых каналов (БКК) и ИАПФ;
- БКК и БРА;
- тиазидные диуретики и БКК.

Применение комбинированной терапии базируется на определенных требованиях, таких как:

- наличие различных и взаимодополняющих механизмов действия;
- доказательства большей антигипертензивной эффективности комбинации по сравнению с таковой ее отдельных компонентов;
- наличие подтверждений, что взаимодополняющие механизмы уменьшают побочные эффекты.

Для практического врача существование данных комбинаций, эффективность и безопасность которых доказана в крупных многоцентровых исследованиях, с одной стороны, позволяет следовать четкому алгоритму лечения больных с АГ, с другой — дает возможность провести индивидуальный подбор терапии для конкретного больного на основе доказательной медицины, что является особенно важным при наличии полиорганной патологии у большинства больных.

Сокращение количества рекомендуемых для формирования комбинаций препаратов до 4 вместо 6 в некоторой мере облегчает процесс выбора для практического врача. При этом возможности в плане эффективного контроля АД у пациентов разных категорий не ограничиваются, поскольку, во-первых, экспертами выбраны препараты с наибольшей доказательной базой эффективности и безопасности у большинства пациентов с АГ, а во-вторых, бета-блокаторы, не вошедшие при пересмотре рекомендаций в эту четверку, по-прежнему остаются в перечне препаратов первой линии антигипертензивной терапии, особенно при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца.

— Одной из наиболее часто используемых сегодня является комбинация ИАПФ и тиазидного диуретика. В чем заключаются ее преимущества?

— Преимущества комбинаций препаратов различных классов связаны прежде всего с различными механизмами их действия, что может усиливать эффект каждого отдельного компонента. Кроме того, большое значение имеет активация физиологических компенсаторных механизмов обратной связи, возникающих при взаимодействии препаратов или развитии их побочных эффектов.

Комбинируя два взаимодействующих препарата, можно, согласно законам фармакодинамики, потенцировать их влияние на контроль АД и предотвратить развитие побочных эффектов с помощью определенных механизмов, в том числе биохимического и гемодинамического. Известно, что возможности использования ИАПФ в качестве антигипертензивных средств значительно расширяются при назначении их в комбинации с небольшими дозами диуретика. Что касается снижения выраженности побочных эффектов одного из антигипертензивных препаратов, то в случае комбинации диуретика и ИАПФ срабатывает биохимический механизм, в результате чего снижается вероятность развития гипокалиемии и других метаболических побочных эффектов, вызываемых диуретиками.

Здесь уместно сделать небольшое отступление и напомнить, по каким

причинам тиазидные диуретики все реже применяются в качестве монотерапии в лечении пациентов с АГ. Гипотензивное действие препаратов этого класса основано на блокаде обратного транспорта Na и Cl через мембрану начального сегмента дистальной части извитых канальцев, где в норме реабсорбируется до 5-8% отфильтрованного Na. Вследствие этого уменьшается объем плазмы (вместе с ионами K) и внеклеточной жидкости, а также уменьшается сердечный выброс и снижается АД. Однако длительное применение тиазидных диуретиков сопровождается компенсаторной гиперренинемией, направленной на сохранение уменьшающегося объема плазмы и внеклеточной жидкости, что может привести к клинически значимой гипокалиемии — одному из самых частых побочных эффектов этих препаратов.

Против использования монотерапии тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом (ГХТЗ) свидетельствуют недавно опубликованные результаты исследования PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study), в которых показано, что на фоне применения ГХТЗ происходит статистически значимое прогрессирование атеросклероза сонных артерий, тогда как прием ИАПФ не сопровождается такими изменениями.

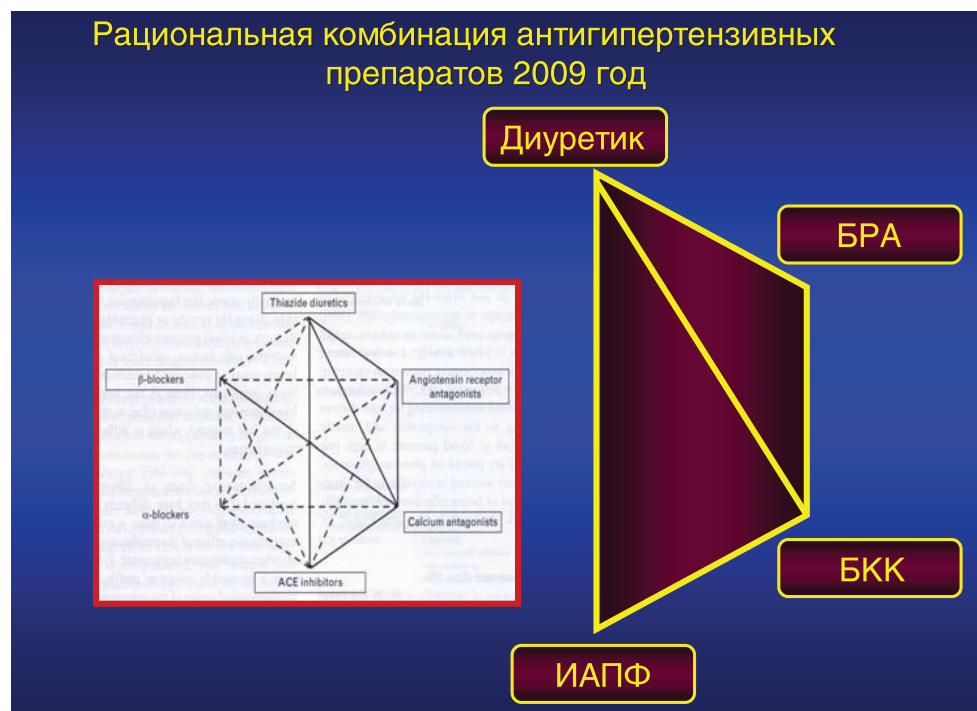


Рис. 1

Таблица. Преимущества и недостатки моно- и комбинированной терапии АГ			
Тип терапии	Монотерапия	Комбинированная терапия	
		Обычными формами	Фиксированные комбинации
Частота положительного ответа	Низкая	Высокая	Высокая
Сложность для приема	Простая	Сложная	Простая
Возможность титрования доз	Высокая	Высокая	Высокая
Частота побочных эффектов	Средняя	Низкая	Средняя
Комплаенс	Средний	Средний	Высокий
Цена	Средняя	Высокая	Низкая
Контроль АГ	Низкий	Средний	Высокий



Рис. 2

Кроме того, в исследовании ALLHAT на фоне лечения тиазидным диуретиком была отмечена высокая частота развития гипокалиемии, что требовало применения препаратов калия. В группе хлорталидона гипокалиемия (концентрация калия в плазме крови <3,5 мэкв/л) через 2 года отмечалась примерно у 13% больных, а к 5-му году терапии 8% пациентов были вынуждены принимать препараты калия.

**— Какие представители ИАПФ доказали свою эффективность и безопасность в лечении больных высокого кардиоваскулярного риска?**

— У пациентов с АГ и наличием сопутствующих патологий (метаболического синдрома, СД, ИБС или сердечной недостаточности) необходимо подбирать соответствующий ИАПФ, чтобы избежать развития побочных эффектов данного препарата на сопутствующее заболевание. Поэтому ИАПФ, применяющийся у таких больных, должен обладать прежде всего метаболической инертностью и выраженными органопротекторными свойствами. Это в полной мере относится к ИАПФ лизиноприлу, применение которого в исследовании ALLHAT приводило к статистически значимому снижению частоты развития новых случаев СД по сравнению с тиазидным диуретиком. Кроме того, лизиноприл прочно занял свое место в схемах лечения больных АГ с ИБС и хронической сердечной недостаточностью.

Особо следует отметить отсутствие необходимости первичной метаболической активации препарата в печени. По этому критерию лизиноприл находится вне конкуренции с другими ИАПФ (за исключением короткодействующего каптоприла), являющимися пролекарствами и требующими печеночной активации.

Независимость лизиноприла от печеночного метаболизма значительно расширяет возможности его комбинированного применения с другими кардиоваскулярными препаратами, большинство из которых активируются или разрушаются в печени.

**— В чем, на Ваш взгляд, заключаются преимущества лизиноприла перед другими ИАПФ?**

— Преимущества лизиноприла (Диротона, «Рихтер Гедеон») обусловлены его фармакокинетическими особенностями. В химической структуре

этого препарата присутствует карбоксильная группа, которая и связывает цинксодержащий домен АПФ. В отличие от большинства ИАПФ лизиноприл не является пролекарством. Всасываясь в желудочно-кишечном тракте, он не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и выводится в неизменном виде почками. Биодоступность препарата значительно варьирует — от 6 до 60%. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через час после приема внутрь, пик эффекта наблюдается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч, что обеспечивает удобный режим приема — однократно в сутки.

Что касается режима назначения лизиноприла, то на сегодня имеются данные, согласно которым наиболее предпочтительным является прием препарата в 22.00. Такой вывод был сделан на основании результатов исследования, в котором с помощью суточного мониторинга АД было проведено сравнение трех режимов назначения лизиноприла. Препарат назначался однократно в дозе 20 мг/сут. При этом 1-я группа больных принимала препарат утром в 8.00, 2-я — днем в 16.00, а 3-я — вечером в 22.00. Степень снижения АД и продолжительность антигипертензивного эффекта была одинаковой во всех трех группах лечения. Применение препарата в 22.00 в наибольшей степени способствовало предотвращению утреннего повышения АД, связанного с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений (Г.А. Сулимова, 2007).

Хорошо известны и органопротекторные свойства лизиноприла, в том числе у пациентов с СД и диабетической нефропатией и при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), что было доказано в исследованиях EUCLID и SAMPLE. В исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation) изучалось воздействие лизиноприла на параметры мониторинга АД и ГЛЖ у больных АГ. Пациенты в течение года получали терапию лизиноприлом в дозе 20 мг/сут, при необходимости — в комбинации с ГХТЗ в дозе 12,5 или 25 мг/сут. Согласно результатам исследования, лизиноприл не только достоверно снижал АД как по данным офисного измерения, так и по данным суточного мониторинга

АД, но и вызывал обратное развитие ГЛЖ.

**— Преимущества фиксированных антигипертензивных комбинаций на сегодня хорошо известны. Однако их применение имеет и определенные недостатки, например, невозможность увеличения дозы отдельных компонентов при необходимости...**

— Напомню, что к преимуществам фиксированных комбинаций относятся: простота назначения, потенцирование фармакодинамического эффекта, повышение эффективности лечения, уменьшение частоты побочных эффектов. К этому следует добавить уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме, отсутствие необходимости титрования дозы и уменьшение стоимости лечения. Кроме того, внедрение таких фиксированных комбинаций существенно повышает приверженность больных к длительной антигипертензивной терапии. Установлено, что применение комбинированных антигипертензивных препаратов с фиксированными дозами компонентов увеличивает частоту выполнения больными предписанной схемы лечения по сравнению с терапией двумя препаратами по отдельности. Это способствует не только повышению клинической эффективности, но и снижению общей стоимости лечения (табл.).

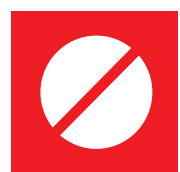
Фиксированные дозы компонентов в некоторых случаях действительно можно рассматривать как недостаток, однако применительно к комбинации ИАПФ и тиазидного диуретика эти опасения вряд ли можно считать обоснованными, поскольку на современном этапе рациональными комбинациями ИАПФ и диуретиков для лечения

неосложненных форм АГ считаются те, которые содержат низкие дозы диуретиков. Повышение дозы диуретика требуется не так часто; у большинства же пациентов с неосложненной АГ можно достичь желаемого результата с помощью применения стандартных доз препаратов, входящих в состав фиксированных комбинаций. Кроме того, сегодня на отечественном рынке представлены комбинации ИАПФ и тиазидных диуретиков, которые содержат разные дозы ИАПФ. Например, препарат Ко-Диротон («Рихтер Гедеон»), представляющий собой фиксированную комбинацию лизиноприла и ГХТЗ, выпускается с двумя дозировками лизиноприла: 10 и 20 мг. При этом доза ГХТЗ в обоих случаях остается неизменной — 12,5 мг, поскольку это оптимальная доза, позволяющая достичь необходимого гипотензивного эффекта и предотвратить развитие побочных явлений. Таким образом, использование препарата Ко-Диротон позволит достичь всех необходимых целей при лечении пациентов с АГ даже при наличии серьезных сопутствующих заболеваний.

О том, что ИАПФ и содержащие их фиксированные комбинации завоевали сегодня доверие врачей и пациентов во всем мире, свидетельствуют и данные продаж ИАПФ и комбинированных препаратов, содержащих ИАПФ. В ряде развитых стран наибольший объем продаж в 2008 г. и наилучшие перспективы на 2009 г. в количестве проданных упаковок отмечались именно у лизиноприла и его фиксированных комбинаций с ГХТЗ (рис. 2).

Подготовила Наталья Очеретяная

3



# Ко-ДИРОТОН

лизиноприл + гидрохлоротиазид

**Двойная защита**

- Оптимальное сочетание иАПФ и диуретика
- Дополнительное снижение АД на 10-20 мм рт. ст.
- Достижение целевого уровня АД у 80,2% пациентов
- Удобство приема



Рихтер Гедеон

Создан в 1951 году  
www.richter.com.ua

Рег. свид. № UA663401/01; № UA663401/02 от 15.07.2008 г.