! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:47 Page 37

Henry A. Punzi, Trinity Hypertension and Metabolic Research Institute, Punzi Medical Center, Carrollton, TX, USA; Department of Family and Community Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

Олмесартан медоксомил* в монотерапии и в комбинации с гидрохлортиазидом: интегрированный контроль артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное заболевание, которое охватывает 29% населения США, а также важнейший модифицируемый фактор риска кардиоваскулярной патологии и смертности, инсульта и почечной недостаточности. Уровень артериального давления (АД) соотносится с риском смерти от ишемической болезни сердца и инсульта независимо от возраста; этот риск удваивается с каждым повышением систолического (САД) или диастолического АД (ДАД) на 20 или 10 мм рт. ст. соответственно. Количество пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию, в США постоянно увеличивается. Тем не менее примерно 50% больных, получающих лечение, не достигают целевых уровней АД: <140/90 мм рт. ст. – для общей популяции и <130/80 мм рт. ст. – для пациентов с сахарным диабетом (СД) или хронической болезнью почек.

Согласно современным практическим руководствам, основанным на результатах клинических исследований, для достижения контроля АД у большего количества пациентов с АГ необходимо начинать лечение до получения целевых уровней АД и интенсифицировать терапию при их недостижении.

Важной составляющей успешной антигипертензивной терапии является использование более агрессивных стратегий лечения. С помощью монотерапии целевые уровни АД достигаются только у трети больных. Соответственно, у большинства пациентов с АГ, особенно со 2 стадией заболевания, выполнение этой задачи возможно только при назначении комбинированной терапии. Кроме того, в руководствах подчеркивается, что у пациентов с уровнями АД, превышающими целевые больше чем на 20/10 мм рт. ст., лечение следует начинать сразу с комбинации антигипертензивных препаратов.

Комбинированная терапия подразумевает назначение различных классов препаратов с взаимодополняющими механизмами действия, что позволяет получить больший антигипертензивный эффект, чем применение этих средств в монотерапии при благоприятном профиле переносимости. Блокада ренин-ангиотензиновой системы с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) обеспечивает антигипертензивный эффект, который может быть усилен добавлением гидрохлортиазида (ГХТЗ). ГХТЗ действует в почках, подавляя реабсорбцию натрия и хлора в дистальной части почечных канальцев. Кроме того, ГХТЗ обладает прямым (вазодилатация) и непрямым эффектами на кровеносные сосуды, хотя точные механизмы таких эффектов остаются неясными. Применение ГХТЗ в монотерапии вызывает уменьшение объема циркулирующей крови, что компенсаторно активирует ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Синергетическое добавление блокатора РАС к ГХТЗ нивелирует этот патофизиологический ответ на диурез, благодаря чему достигается уменьшение объема при сниженной активности РАС.

БРА являются хорошо переносимым классом препаратов. Олмесартан медоксомил (ОМ) – широко используемый современный БРА, который в прямых сравнительных исследованиях продемонстрировал мощный антигипертензивный эффект, превышающий таковой более «старых» БРА, в частности лосартана, валсартана и ирбесартана. В 12-недельном рандомизированном двойном исследовании с титрацией доз пациенты получали лосартан, ОМ или валсартан (Giles et al., 2007). После 8 нед лечения снижение ДАД было более выраженным в группе ОМ 40 мг по сравнению с группой лосартана (100 мг 1 раз в сутки).

Высокая эффективность ОМ, превышающая таковую других БРА, обусловлена фармакокинетическими особенностями этого препарата, в частности более высокой аффинностью к рецепторам ангиотензина 1 типа (AT_1), более длительным периодом полувыведения и более медленной диссоциацией с AT_1-рецепторами. Настоящий обзор посвящен эффективности и безопасности комбинированной терапии ОМ и ГХТЗ в ведении АГ с учетом результатов недавно завершившихся клинических исследований.

ОМ/ГХТЗ: фармакокинетика и фармакодинамика

Олмесартан медоксомил – пролекарство, которое в гастроинтестинальном тракте гидролизируется с образованием активного метаболита – олмесартана. После абсорбции этот метаболит не подвергается дальнейшим изменениям, и 35-50% абсорбированной дозы в неизмененном виде экскретируется с мочой. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 1-2 ч; период полувыведения составляет 13 ч. При однократном приеме в сутки стабильные концентрации в плазме достигаются уже на 3-5-й день лечения. ГХТЗ не метаболизируется и быстро выводится почками; период полужизни в плазме составляет от 5,6 до 14,8 ч. При одновременном приеме значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий между ОМ и ГХТЗ не отмечается. У здоровых добровольцев фармакокинетика ОМ 20 мг + ГХТЗ 25 мг не отличалась от таковой ОМ и ГХТЗ, назначаемых в тех же дозах в монотерапии по таким параметрам, как площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и время до ее достижения (T_{max}).

ОМ селективно связывается с AT_1-рецепторами с высокой аффинностью, медленной диссоациацией и высокой степенью неконкурентного антагонизма. ОМ является более мощным ингибитором связывания рецепторов ангиотензина II, чем лосартан и его активный метаболит, и диссоциируется с AT_1-рецепторами медленнее, чем телмисартан. ОМ подавляет прессорные эффекты ангиотензина II в дозах 2,5-40 мг; это ингибирующее действие является дозозависимым. ГХТЗ при назначении с ОМ вызывает диурез начиная с 2 ч после приема с пиковым эффектом примерно через 4 ч; диуретический эффект сохраняется 6-12 ч.

Эффективность комбинированной терапии ОМ и ГХТЗ

Эффективность комбинации ОМ и ГХТЗ в нормализации и достижении целевых уровней АД продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях (табл.).

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании 502 пациента получали плацебо, ОМ – в монотерапии (10, 20 или 40 мг/сут), ГХТЗ – в монотерапии (12,5 или 25 мг) или комбинацию ОМ/ГХТЗ (10/12,5, 10/25, 20/12,5, 20,25, 40/12,5 или 40/25 мг). Во всех шести группах комбинированной терапии ОМ + ГХТЗ наблюдалось статистически значимое снижение АД по сравнению с плацебо, при этом все дозовые сочетания ОМ и ГХТЗ обеспечивали более выраженный антигипертензивный эффект, чем монотерапия одним или другим препаратом. Снижение АД, достигаемое на максимальных дозах ОМ/ГХТЗ (40/25 мг), составило 26,8/21,9 мм рт. ст. от исходных 153,6/103,4 мм рт. ст., при этом целевого уровня САД <140 мм рт. ст. с помощью этой дозы достигли 87,2%, а целевого уровня ДАД <90 мм рт. ст. – 79,5% пациентов (Chrysant et al., 2004).

В ходе многоцентрового двойного слепого исследования, проведенного Kereiakes и соавт. (2007), 191 пациент с АГ 2 стадии рандомизировали для получения комбинированной терапии ОМ/ГХТЗ или беназеприлом (БЕН)/амлодипином (АМЛ) на протяжении 12 нед. Лечение начинали с монотерапии ОМ или БЕН, и если уровень АД составлял ≥120/80 мм рт. ст., дозировки постепенно повышали. В группе ОМ титрация проводилась по схеме: ОМ 20 мг → ОМ 40 мг → ОМ/ГХТЗ 40/12,5 мг → ОМ/ГХТЗ 40/25 мг, в группе сравнения – БЕН 10 мг → БЕН 20 мг → БЕН/АМЛ 20/5 мг → БЕН/АМЛ 20/10 мг. Терапия ОМ и ГХТЗ ассоциировалась с более выраженным снижением САД по сравнению с исходным уровнем, чем прием БЕН и АМЛ (на 32,5 vs 26,5 мм рт. ст.; p<0,024). Целевое АД <140/90 мм рт. ст. было достигнуто у 66,3% пациентов группы ОМ + ГХТЗ по сравнению с 44,7% больных, которые принимали БЕН и АМЛ (p<0,006).

BENIFORCE – 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролированное исследование с титрацией доз, включившее 276 пациентов с АГ 1-2 стадии (Oparil et al., 2008). Участников рандомизировали для получения плацебо или ОМ на протяжении 12 нед. После этого периода, если АД составляло ≥120/80 мм рт. ст., лечение постепенно интенсифицировали по следующей схеме: ОМ 20 мг → ОМ 40 мг

Таблица. Клинические исследования, в которых оценивалась антигипертензивная эффективность комбинированной терапии ОМ/ГХТЗ

Исследование	Пациенты, n	Дозировка (в сутки)	Исходное САД (мм рт. ст.)[а]	Снижение САД/ДАД (мм рт. ст.)[а]	Пациенты, достигшие целевого САД[а], %
Chrysant et al., 2004	502	Плацебо ОМ 40 мг ГХТЗ 25 мг ОМ/ГХТЗ 40/25 мг	152,1/103,4 152,9/102,6 155,9/104,4 153,6/103,4	3,3/8,2 16,0/14,6 17,1/12,9 26,8/21,9	САД <140 мм рт. ст. 33,3 60,0 67,4 87,2
Kereiakes et al., 2007	191	БЕН/АМЛ 20/10 мг ОМ/ГХТЗ 40/25 мг	169,6/101,4 167,0/101,7	26,5/[б] 32,5/[б]	АД <140/90 мм рт. ст. 44,7 66,3
Oparil et al., 2008	278	Плацебо ОМ/ГХТЗ 40/25 мг	155,3/93,7 156,9/94,2	0,1/+0,8 22,3/12,1	АД <140/90 мм рт. ст. 30,7 74,1
Kereiakes et al., 2009	178	ОМ/ГХТЗ 40/25 мг	165,5/87,7	25,4/10,5	АД <140/90 мм рт. ст. 67,0
Rump et al., 2011	1226	ОМ/ГХТЗ 40/25 мг	155,4/98,0[в]	30,3/19,0	АД <140/90 мм рт. ст. (при СД 2 типа <130/80 мм рт. ст.) 42,1
Kereiakes, Neutel, 2011	192[г]	ОМ/ГХТЗ 40/25 мг	158,1/90,0	21,8/9,9	АД <130/80 мм рт. ст. 41,1

Примечания: [а] измеренное в положении сидя; [б] снижение ДАД не указывалось; [в] в конце вводного периода с приемом ОМ в дозе 40 мг; [г] все пациенты с СД 2 типа.
БЕН – беназеприл, АМЛ – амлодипин.

*** В Украине зарегистрирован препарат олмесартан медоксомил – Кардосал® «Берлин-Хеми».**

Продолжение на стр. 38.

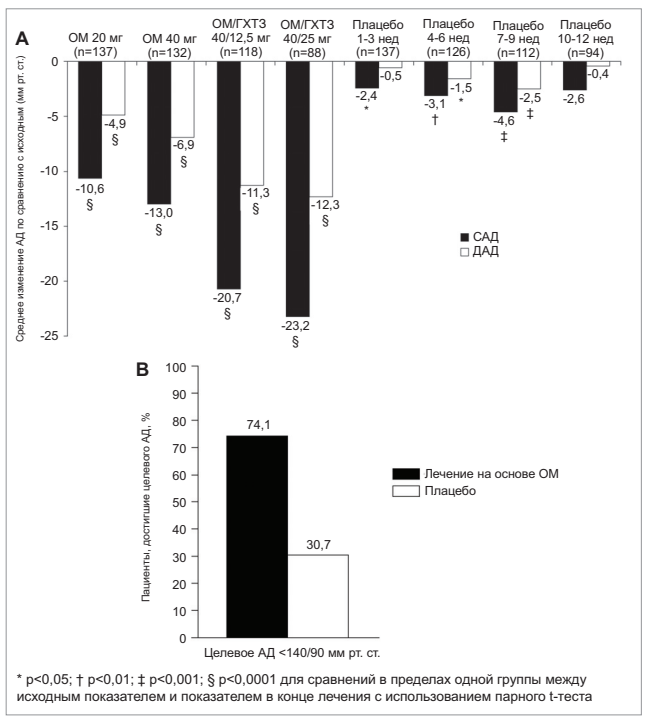
! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:47 Page 38

Henry A. Punzi, Trinity Hypertension and Metabolic Research Institute, Punzi Medical Center, Carrollton, TX, USA; Department of Family and Community Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

Олмесартан медоксомил в монотерапии и в комбинации с гидрохлортиазидом: интегрированный контроль артериальной гипертензии

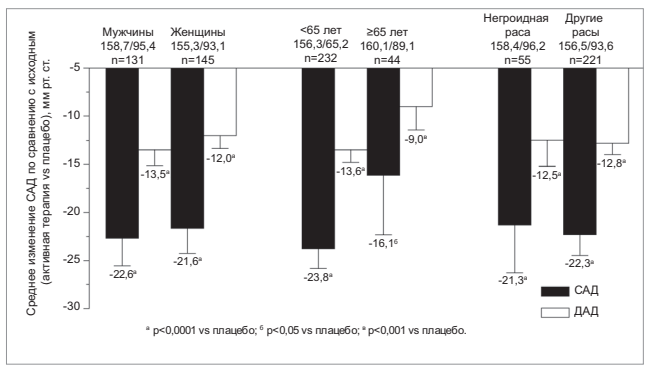
Продолжение. Начало на стр. 37.

→ ОМ/ГХТЗ 40/12,5 мг → ОМ/ГХТЗ 40/25 мг. Лечение на основе ОМ позволяло достичь значительного снижения АД по сравнению с плацебо (-22,3/-12,1 vs -0,1/+0,8 от исходных показателей; p<0,0001). Частота достижения целевых уровней АД <140/90 мм рт. ст. была значительно выше в группе ОМ по сравнению с группой плацебо (74,1 vs 30,7%; p<0,0001). Кроме того, нормализация АД (<120/80 мм рт. ст.) также достигалась у большего процента пациентов, получавших лечение на основе ОМ, по сравнению с больными, которые принимали плацебо (27,3 vs 1,5%; p<0,0001; рис. 1). Проведенный в последующем анализ подгрупп пациентов-участников исследования BENIFORCE выявил, что значительное улучшение показателей АД при лечении на основе ОМ vs плацебо наблюдалось независимо от расы, пола и возраста больных (рис. 2).



* p<0,05; † p<0,01; ‡ p<0,001; § p<0,0001 для сравнений в пределах одной группы между исходным показателем и показателем в конце лечения с использованием парного t-теста

Рис. 1. Эффективность терапии в исследовании BENIFORCE
A – среднее изменение АД, измеренного в положении сидя, от исходного уровня до 12-й недели или последнего наблюдения, указанное с соответствии со ступенями титрации, в общей когорте пациентов, включенных в статистический анализ эффективности;
B – процент пациентов, достигших целевого АД <140/90 мм рт. ст., в общей когорте пациентов, включенных в статистический анализ эффективности



[a] p<0,0001 vs плацебо; [c] p<0,05 vs плацебо; [e] p<0,001 vs плацебо.

Рис. 2. Результаты анализа подгрупп исследования BENIFORCE, в котором оценивались средние изменения АД, измеренного сидя, по сравнению с исходным у пациентов, стратифицированных в зависимости от пола, возраста и расы

В недавнем европейском исследовании (Rump et al., 2011) осуществлялась оценка безопасности и переносимости ОМ/ГХТЗ у 1226 пациентов с АГ 2 стадии. Лечение начиналось с 8-недельного открытого приема ОМ в дозе 40 мг/сут. После этого пациентов, не достигших контроля АД (САД 140-180 мм рт. ст., ДАД 90-115 мм рт. ст., среднее 24-часовое ДАД ≥80 мм рт. ст. и ≥30% дневного времени ДАД >85 мм рт. ст.), включали в рандомизированную двойную слепую фазу терапии длительностью 8 нед. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:2:2:1 для получения ОМ 40 мг, ОМ/ГХТЗ 20/12,5 мг, ОМ/ГХТЗ 40/12,5 мг или ОМ/ГХТЗ 40/25 мг. Первичной конечной точкой было изменение САД в конце 16-й недели терапии по сравнению с САД после 8 нед лечения. В отношении первичной конечной точки, изменение ДАД в группе максимальной дозы ОМ/ГХТЗ (40/25 мг) составило -11,2 мм рт. ст. по сравнению с -5,7 мм рт. ст. в группе пациентов, продолжавших принимать ОМ 40 мг (p<0,0001). Изменение САД в группах ОМ/ГХТЗ 40/25 мг и ОМ 40 мг составило -16,2 и -8,9 мм рт. ст. соответственно (p<0,0001). Целевое АД <140/90 мм рт. ст. (<130/80 мм рт. ст. для больных СД) было достиг-нуто у 42,1% пациентов, получавших ОМ/ГХТЗ 40/25 мг, и у 24,8% участников, которые принимали ОМ 40 мг.

Оценка 24-часовой амбулаторной антигипертензивной эффективности комбинации ОМ/ГХТЗ у пациентов с АГ, плохо поддающейся лечению

Пациенты с СД 2 типа и пожилые лица – две категории больных АГ, у которых контроль АД часто является трудновыполнимой задачей. В настоящее время в США проживают около 25,8 млн человек всех возрастов, страдающих СД. Сахарный диабет 2 типа ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний, нефропатии и ретинопатии – жестких клинических конечных точек, которые в свою очередь тесно связаны с контролем АД. В соответствии с современными рекомендациями антигипертензивная терапия у пациентов с СД 2 типа и АГ должна быть агрессивной – до достижения целевых уровней <130/80 мм рт. ст., что часто требует назначения двух и более препаратов. В исследовании ACCORD у больных СД для снижения САД до 119,3 мм рт. ст. было необходимо в среднем 2,1 препарата. У пожилых пациентов вероятность АГ, резистентной к терапии, выше вследствие физиологических изменений артериальной мышечной стенки, возникающих по мере старения. Кроме того, распространенность АГ в пожилой популяции значительно выше, чем в других возрастных группах, и составляет 65% у мужчин и 75% у женщин. Антигипертензивная терапия у пожилых пациентов с АГ ассоциируется со снижением частоты различных кардиоваскулярных конечных точек.

Артериальное давление не является постоянной величиной и изменяется в соответствии с циркадными ритмами. В утренние часы кардиоваскулярные события развиваются чаще вследствие пикового подъема АД. Это повышение АД в конце периода ночного сна может быть связано с циркадной повышающей регуляцией РАС в ночное время. Амбулаторный мониторинг АД дает более полную информацию относительно диагностики АГ, помогает принять решение о назначении лечения и оценить эффективность антигипертензивной терапии. В ряде исследований (Kereiakes et al., 2009; Neutel et al., 2010) было доказано, что комбинация ОМ/ГХТЗ обеспечивает эффективный контроль АД на протяжении 24-часового междозового интервала.

Пациенты с СД 2 типа: исследование BENIFICIARY

В исследовании BENIFICIARY (The BENIcar safety and efFICacy evaluatIon: an open-label, single-ARm, titration study in patients with hypertension and tYpe 2 diabetes) оценивали 24-часовой контроль АД у пациентов с СД 2 типа и АГ (Neutel et al., 2010). Лечение начинали с ОМ 20 мг; если АД было ≥120/70 мм рт. ст., осуществляли титрацию по схеме: ОМ 40 мг → ОМ/ГХТЗ 40/12,5 мг → ОМ/ГХТЗ 40/25 мг. Амбулаторный мониторинг АД проводили исходно и в конце 12-й недели лечения. Первичной конечной точкой было изменение среднего 24-часового амбулаторного САД после 12 нед терапии. Данный показатель снизился на 20,4/11,1 мм рт. ст. (p<0,0001 по сравнению с исходным), при этом целевые уровни амбулаторного АД <130/80, <125/75 и <120/80 мм рт. ст. были достигнуты у 61,6, 47,1 и 39,0% пациентов соответственно (рис. 3).

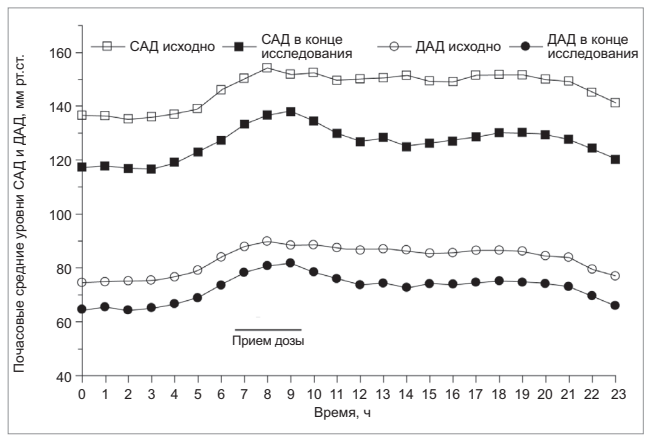


Рис. 3. Амбулаторное АД (измеряемое каждый час) исходно и в конце исследования (после 12 нед терапии) у пациентов с СД, получавших лечение на основе ОМ/ГХТЗ в исследовании BENIFICIARY

Отдельно следует отметить тот факт, что эффективный контроль АД сохранялся на протяжении последних 6, 4 и 2 ч междозового интервала, т.е. в период утреннего физиологического подъема АД. Пациенты, у которых путем титрации дозы ОМ/ГХТЗ до 40/25 мг было достигнуто снижение АД на 21,8/9,9 мм рт. ст. по сравнению с исходным, при этом рекомендованных целевых значений АД <130/80 мм рт. ст. достигли 41,1% больных.

Пациенты пожилого возраста: исследование BeniSILVER

В 12-недельном открытом многоцентровом исследовании BeniSILVER (The Benicar Efficacy: New Investigation Shows Olmesartan Medoxomil Treatment Increasingly Leads Various Elderly Populations to Safe BP Reductions) приняли участие 178 пациентов в возрасте ≥65 лет (Kereiakes et al., 2009). Как и в исследовании BENIFICIARY, лечение начинали с ОМ 20 мг с последующей ступенчатой титрацией до ОМ/ГХТЗ 40/25 мг, если АД было ≥120/70 мм рт. ст. В конце исследования изменение среднего 24-часового амбулаторного АД (первичная конечная точка) составило -25,7/-12,3 мм рт. ст. (p<0,0001 по сравнению с исходным; рис. 4) при средних значениях АД на момент включения 148,8/80,9 мм рт. ст. В конце исследования целевые уровни 24-часового амбулаторного АД ниже 130/80, 125/75 и 120/80 мм рт. ст. были достигнуты у 73,3, 56,7 и 44,0% пациентов соответственно. Контроль АД поддерживался на протяжении всего междозового интервала, при этом значительное снижение АД по сравнению с исходном регистрировалось в последние 6, 4 и 2 ч перед приемом очередной дозы (p<0,0001). Анализ подгруппы больных в возрасте старше 70 лет показал, что целевые уровни 24-часового амбулаторного АД ниже 130/80, 125/75 и 120/80 были достигнуты у 67,5, 52,5 и 40,0% пациентов соответственно.

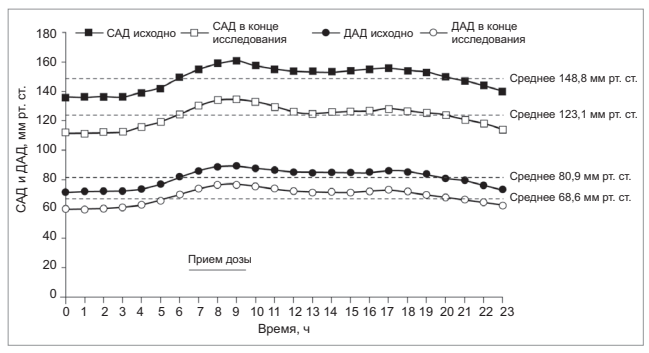


Рис. 4. Амбулаторное АД (измеряемое каждый час) исходно и в конце исследования (после 12 нед терапии) у пациентов в возрасте ≥65 лет, получавших лечение на основе ОМ/ГХТЗ в исследовании BeniSILVER

Результаты представленных выше исследований свидетельствуют о том, что алгоритм терапии с использованием ОМ и ГХТЗ является высокоэффективным в обеспечении 24-часового контроля АД у широкого спектра больных АГ, включая пациентов с СД 2 типа и пожилых лиц. Консенсуса относительно целевых значений амбулаторного АД на сегодня нет, однако Американская ассоциация сердца (AHA) рекомендует, чтобы среднее 24-часовое, дневное и ночное амбулаторное АД у взрослых составляло менее 130/80, 135/85 и 120/70 мм рт. ст. соответственно (Pickering et al., 2005).

Безопасность и переносимость ОМ и ГХТЗ

Фиксированная комбинация ОМ/ГХТЗ ассоциируется с такой же общей частотой нежелательных событий (НС), как и плацебо, независимо от расы и пола (www.benicar.com/pdf/prescribing_information_HCT.pdf). НС, встречавшиеся чаще, чем при

! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:47 Page 39

лечении плацебо, у более 2% пациентов, принимавших участие в пилотных исследованиях, включали головокружение, инфекции верхних дыхательных путей, гиперурикемию и тошноту. Убедительное подтверждение плацебо-подобной переносимости ОМ/ГХТЗ было получено при анализе данных по безопасности, сообщенных в клинических исследованиях BENIFORCE и BENIFICIARY. В исследовании BENIFORCE частота развития по крайней мере одного НС на протяжении титрации в группах ОМ/ГХТЗ варьировала от 15,9 до 28,4% по сравнению с 15,9-26,2% во время вводного периода приема плацебо (Oparil et al., 2008); частота НС, потенциально связанных с лекарственной терапией, составила 2,2-7,6 и 2,1-9,5% соответственно. Большинство НС имели легкую или умеренную выраженность, при этом наиболее частым НС было головокружение (3,4%). На протяжении рандомизированного двойного слепого периода в европейском исследовании (Rump et al., 2011) НС наблюдались у 11,8-15,3% пациентов во всех группах терапии.

В исследовании BENIFICIARY, все участники которого страдали СД 2 типа, более одного нежелательного события на протяжении титрации регистрировалось у 13,5-25,7% пациентов, т.е. даже реже, чем в исследовании BENIFORCE (Neutel et al., 2010). Частота НС, потенциально связанных с лечением, варьировала от 0,5 до 7,6%. Наиболее частыми НС в исследовании BENIFICIARY были артралгия и боль в конечностях (суммарно 2,1%), а головокружение отмечалось реже, чем в исследовании BENIFORCE (0,7%).

Лечение АГ у пациентов пожилого возраста может приводить к относительно выраженному снижению АД, особенно САД. В свою очередь, значительное снижение САД может ассоциироваться с головокружением и гипотензией. В исследовании BeniSILVER, в котором участвовали больные в возрасте старше 65 лет, НС на протяжении 12-недельного периода активной терапии наблюдались у 32,5% пациентов, в том числе у 11,8% НС были потенциально связаны с лечением. Тем не менее частота лекарственно-ассоциированных головокружения и гипотензии была очень низкой и составила 3,4 и 2,2% соответственно.

Применение ГХТЗ в монотерапии вызывает гипокалиемию, гипонатриемию, гиперурикемию и повышение уровня глюкозы в крови. В исследовании, проведенном Izzo и соавт. (2007), максимальная доза ОМ/ГХТЗ 40/25 мг не ассоциировалось с клинически значимым снижением уровней натрия и калия. Уровни глюкозы и мочевой кислоты в крови изменялись статистически незначимо и после лечения составили в среднем 7,38 мг/дл (исходное значение 6,03 мг/дл) и 109,0 мг/дл (исходное значение 103,9 мг/дл). Данные значения глюкозы и мочевой кислоты находятся в пределах нормы и не являются клинически значимыми событиями.

Преимущества за рамками снижения АД

Кроме антигипертензивного эффекта, различные БРА продемонстрировали другие преимущества от лечения. В исследовании LIFE монотерапия лосартаном 50 мг с титрацией до лосартана/ГХТЗ 100/25 мг на протяжении 4-летнего периода терапии статистически значимо снижала частоту новых случаев СД (вторичная конечная точка) по сравнению с комбинацией атенолол/ГХТЗ (13,0 vs 17,4 события на 1000 пациентов в год; p=0,001) (Dahlof et al., 2002). Благоприятные эффекты комбинации БРА и ГХТЗ в отношении частоты новых случаев СД также были продемонстрированы в исследовании VALUE. У пациентов, лечение которых подразумевало титрацию до максимальной дозы валсартана 160 мг + ГХТЗ 25 мг, количество новых случаев СД было значительно ниже по сравнению с группой терапии АМЛ на протяжении 4-летнего периода (32,1 vs 41,1 события на 1000 пациентов в год; p<0,0001) (Julius et al., 2007).

В исследовании ROADMAP 4447 пациентов с СД 2 типа рандомизировали для получения ОМ 40 мг или плацебо на протяжении в среднем 3,2 года (Haller et al., 2011). При необходимости для достижения контроля АД (ниже 130/80 мм рт. ст.) использовались дополнительные препараты (за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и БРА). Первичной конечной точкой было время до появления микроальбуминурии (МАУ). МАУ развилась у 8,2% пациентов группы ОМ и у 9,8% – плацебо. Медиана времени до появления МАУ составила 576 дней для плацебо по сравнению с 722 днями для ОМ (отношение риска 0,77; p=0,01), что соответствовало снижению риска на 23%. Примечательно, что ни в одном исследовании с другими БРА подобные результаты не были получены. В целом, исследование ROADMAP показало, что фармакологическая блокада РАС с помощью ОМ высокоэффективна в снижении риска развития МАУ и что это профилактическое действие достигается благодаря как АД-зависимым, так АД-независимым эффектам препарата.

Обоснование рациональности комбинирования ОМ и ГХТЗ

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, включающие диуретик, обычно содержат ГХТЗ, а не хлорталидон или другие мочегонные средства. Способность ГХТЗ снижать АД и риск кардиоваскулярных событий была продемонстрирована еще в 1967 г. в исследовании VACS. В когорте пациентов мужского пола с ДАД 115-129 мм рт. ст., относящихся к категории высокого риска (n=143), ГХТЗ, комбинируемый с резерпином и гидралазином, снижал АД в среднем на 43/30 мм рт. ст. после 24 мес лечения, что сопровождалось значительным уменьшением количества кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо (2 события против 27; p<0,001). В популяции больных мужского пола с менее выраженной диастолической АГ (ДАД 90-114 мм рт. ст.) после 4 мес комбинированной терапии уровень АД снизился в среднем на 27/17 мм рт. ст. Лечение, основанное на ГХТЗ, ассоциировалось со значительным снижением 5-летнего риска кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо (18 vs 55% соответственно).

Предпочтительное использование ГХТЗ вместо хлорталидона может быть связано с опасениями повышенного риска гипокалиемии на фоне приема последнего.

В исследовании MRFIT (1982) у больных с патологически измененной электрокардиограммой в группе специального вмешательства (высокие дозы хлорталидона) по сравнению с обычной терапией наблюдалась тенденция к увеличению смертности от ишемической болезни сердца, что могло быть связано с гипокалиемией как побочным эффектом хлорталидона.

В исследовании с участием 233 пациентов с АГ Siegel и соавт. (1992) сравнивали гипокалиемический эффект ГХТЗ 50 мг/сут (с дополнительным приемом калия и без него), хлорталидона 50 мг/сут и плацебо. После 2 мес лечения сывороточные уровни калия снизились до 3,5 ммоль (граница гипокалиемии) у 15% пациентов ГХТЗ 50 мг/сут без дополнительного приема калия и у 33% больных группы хлорталидона 50 мг/сут (p<0,01). Тяжелая гипокалиемия, определенная как уровень калия в сыворотке менее 3,0 ммоль/л, наблюдалась у 10% пациентов, получавших ГХТЗ без препаратов калия, и у 20% больных, которым был назначен хлорталидон. Следует отметить, что доза ГХТЗ, изучавшаяся в данном исследовании, в 2 раза выше максимальной дозы (25 мг), которая применяется в фиксированных комбинациях.

Другим важным моментом, обосновывающим преимущества ГХТЗ перед хлорталидоном, являются различия в фармакокинетике. Период полужизни хлорталидона варьирует от 40 до 72 ч, в то время как для ГХТЗ этот показатель составляет 6-15 ч. В популяциях пациентов с нарушениями почечной функции избегание назначения препаратов с длительным периодом полувыведения помогает уменьшить вероятность побочных эффектов. Более короткий период полужизни ГХТЗ потенциально мог бы рассматриваться как недостаток в отношении 24-часового контроля АД. Тем не менее доказано, что комбинированная терапия ОМ/ГХТЗ обеспечивает поддерживание антигипертензивного эффекта на протяжении всего 24-часового междозового интервала в различных подгруппах пациентов (Neutel et al., 2010).

Данные, полученные в исследовании ALLHAT, указывают на то, что хлорталидон может повышать частоту новых случаев СД. По сравнению с АМЛ и лизиноприлом терапия хлорталидоном ассоциировалась с увеличением риска развития СД на 43 и 65% соответственно. Различия в кардиоваскулярных исходах между хлорталидоном, АМЛ и лизиноприлом не наблюдались, однако продолжительность исследования могла быть слишком короткой для манифестации кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД. Прямые сравнительные исследования между хлорталидоном и ГХТЗ не проводились.

В одном из подисследований клинического испытания ACCOMPLISH использовали Амбулаторный мониторинг АД для идентификации различий в 24-часовом контроле АД между группами БЕН/АМЛ и БЕН/ГХТЗ после 2 лет терапии (Jamerson et al., 2011). Средние показатели 24-часового, дневного и ночного АД между двумя группами терапии статистически не различались (рис. 5); частота контроля АД составила более 80% в обеих группах. Эти результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности обоих режимов лечения в отношении 24-часового контроля АД и поддерживают первоначальные выводы исследователей ACCOMPLISH о том, что улучшение кардиоваскулярных исходов, наблюдавшееся в группе АМЛ, вероятнее всего, обусловлено другими предполагаемыми кардиопротекторными эффектами комбинирования блокатора РАС с АМЛ (Jamerson et al., 2008). АМЛ имеет период полужизни в плазме от 30 до 50 ч, что очень близко к хлорталидону; тем не менее более длительный период полужизни не обеспечил дополнительных преимуществ над ГХТЗ в отношении 24-часового контроля АД (Jamerson et al., 2011).

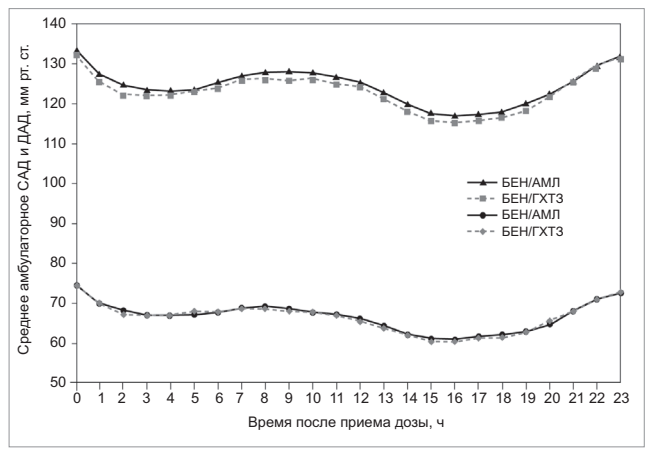


Рис. 5. Среднечасовые значения АД в разных группах терапии на протяжении 24-часового междозового интервала, которые оценивались в подисследовании амбулаторного мониторинга АД исследования ACCOMPLISH

Следует отметить, что фиксированные комбинации БРА и хлорталидона на сегодня отсутствуют в отличие от комбинаций БРА и ГХТЗ.

В свете недавно полученных клинических доказательств, продемонстрировавших эффективность и безопасность терапевтических режимов на основе ОМ и ГХТЗ, есть все основания и в дальнейшем использовать ГХТЗ в качестве предпочтительного компонента фиксированных комбинаций с БРА, в частности с ОМ.

Выводы

БРА обеспечивают высокую антигипертензивную эффективность при отличной переносимости и все чаще используются в первой линии лечения как в монотерапии, так и в комбинации с диуретиками. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что ОМ/ГХТЗ является эффективной и безопасной комбинацией, которая обеспечивает выраженный антигипертензивный эффект и улучшает контроль АД у пациентов с АГ. Снижение АД, достигаемое с помощью комбинированной терапии, ассоциировалось с уменьшением показателей кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Клинические доказательства, приведенные в настоящем обзоре, убедительно обосновывают применение ОМ и комбинации ОМ/ГХТЗ в качестве антигипертензивной стратегии первого выбора независимо от пола, возраста расы и наличия сопутствующих заболеваний, таких как СД.

Список литературы находится в редакции.
Integrated Blood Pressure Control 2011; 4: 73-83

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**