ZU_2012_ ardio_3_finish.qxd 21.09.2012 12:51 Page 72



**В.Ю. Приходько,** д.м.н., профессор, **Е.А. Кононенко,** кафедра терапии и гериатрии,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

# Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении больных с артериальной гипертензией: преимущества сочетанного применения валсартана и амлодипина

В.Ю. Приходько

Несмотря на успехи фармацевтической отрасли, адекватный и стойкий контроль артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) остается трудно решаемой задачей для практического врача, особенно в условиях амбулаторной практики, когда контакт врача с пациентом не может осуществляться постоянно. Причинами невысокой эффективности антигипертензивной терапии можно назвать:

- недостижение эффективных терапевтических доз препарата при монотерапии;
- индивидуальную нечувствительность больного к некоторым классам препаратов;
- активацию контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- низкую приверженность терапии (психологические установки на короткий курс лечения, побочные эффекты, опасения привыкания).

Решить эти проблемы помогает создание оптимальных комбинаций антигипертензивных препаратов в средних терапевтических дозах. Многочисленные исследования подтверждают преимущества комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с низким контролем АД на монотерапии. Метаанализ 42 исследований (10 968 участников) показал, что дополнительный эффект комбинации двух препаратов в средних дозах почти в 5 раз выше, чем удвоение дозы одного препарата.

На сегодняшний день показанием к назначению комбинированной антигипертензивной терапии является не только уровень АД, но и суммарный сердечно-сосудистый риск, который комбинация нескольких препаратов позволяет более жестко контролировать благодаря своим дополнительным (плейотропным) свойствам. В этом отношении одним из оптимальных рекомендованных сочетаний является комбинация антагониста кальция и сартана. Эти препараты потенцируют позитивные плейотропные эффекты друг друга и проявляют дополнительные преимущества у пациентов с АГ высокого риска.

Особое место эта комбинация занимает в лечении больных сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом (МС). Большинство врачей очень осторожно подбирают комбинированную терапию больным с метаболическими расстройствами, резонно опасаясь манифестации нового СД или усугубления уже имеющегося заболевания. Анализ влияния разных групп антигипертензивных препаратов показал, что образцом метаболической нейтральности являются кальциевые антагонисты. Частота возникновения новых случаев СД на фоне применения этих препаратов не отличается от таковой на плацебо, тогда как употребление тиазидных диуретиков и бета-блокаторов достоверно увеличивало частоту манифестации СД. В то же время улучшение метаболического прогноза (достоверное уменьшение новых случаев СД) продемонстрировали ИАПФ и, особенно, сартаны. Метаанализ 22 исследований, включающий 143 153 пациента (The Lancet, 2007), продемонстрировал преимущества антагонистов РААС у больных с высоким риском развития СД (рис.). Это свойство указанных препаратов чрезвычайно важно и в лечении пациентов с уже диагностированным СД, поскольку жесткий контроль гликемии у них, несмотря на успехи современной фармакологии, остается трудно решаемой задачей. Поэтому предпочтение в лечении больных с АГ в сочетании с СД должно отдаваться метаболически нейтральным (кальциевые антагонисты) и положительно влияющим на метаболизм (сартаны и ИАПФ) препаратам.

Таким образом, преимуществом комбинации сартан/антагонист кальция является не только высокая антигипертензивная эффективность, но и абсолютная метаболическая нейтральность, что позволяет без ограничений использовать ее у больных с СД, МС, гиперурикемией и подагрой. Такая комбинация не оказывает неблагоприятного действия на течение заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Антигипертензивная активность дигидропиридинов не изменяется при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами, что является довольно частой клинической практикой. То же свойство в определенной мере присуще и сартанам.

То, что сартаны более значимо способствуют профилактике развития СД, подтверждено в исследовании VALUE, продолжавшемся четыре года и включавшем более 15 тыс. больных. Назначение пациентам валсартана в дозе 80-160 мг/сут привело к достоверному уменьшению риска СД 2 типа на 23% в сравнении с амлодипином в дозе 5-10 мг/сут. Антидиабетический эффект был наиболее выраженным у больных с высоким риском СД (пожилой возраст, избыточная масса тела, одновременный прием тиазидов или бета-блокаторов).

Следует учесть, что в реальной клинической практике АГ и метаболические расстройства тесно сплетаются в одну большую проблему – увеличение кардиоваскулярного риска. АГ часто является одним из первых клинических проявлений МС, в развитии которого большое значение имеет комплексное воздействие гиперинсулинемии и сопутствующих метаболических сдвигов. При наличии СД 2 типа АГ

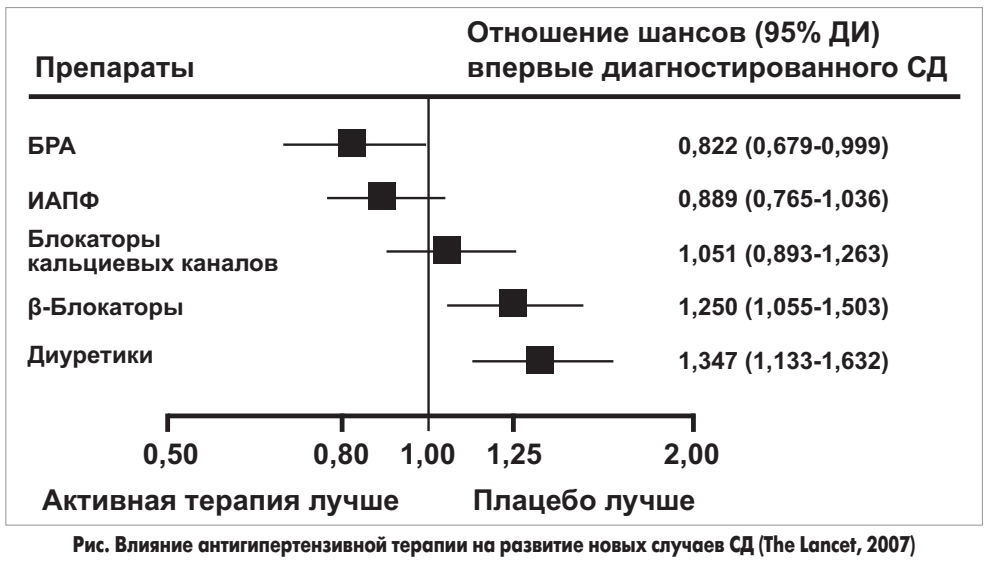


**Рис. Влияние антигипертензивной терапии на развитие новых случаев СД (The Lancet, 2007)**

ZU_2012_ ardio_3_finish.qxd 21.09.2012 12:51 Page 73



может быть как следствием СД, так и, в определенной мере, причиной его развития. При длительном течении АГ снижение периферического кровотока приводит к уменьшению чувствительности тканей к инсулину с последующим развитием СД 2 типа (особенно на фоне исходного МС). АГ встречается у больных СД примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции. По данным Фрамингемского исследования, АГ в 5 раз увеличивает смертность среди больных СД. У пациентов с СД наиболее часто встречаются гипертоническая болезнь и гипертензия, связанная с диабетической нефропатией. Кроме того, причинами АГ у больных СД могут быть стеноз почечных артерий, диффузный гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, некроз почечных сосочков, осложняющие течение диабета. Сопутствующая патология становится причиной плохого контроля АД, часто способствуя развитию резистентной гипертензии, которая устойчива к действию трех и более антигипертензивных средств. При этом целевые значения АД у больных с СД не должны превышать 130/80 мм рт. ст.; этих цифр трудно достичь и еще труднее их удержать. Поэтому наличие у больного СД требует:

- назначения достаточно мощной комбинации, позволяющей достичь целевого уровня АД и длительно удерживать его в этих пределах, не способствуя развитию толерантности к используемым препаратам;
- назначения комбинации, не только не влияющей негативно на гликемию и инсулинорезистентность, но и повышающей чувствительность периферических тканей к инсулину.

Таким требованиям отвечает комбинация валсартана и амлодипина. Эффективность этой комбинации при резистентной гипертензии была подтверждена в российской открытой наблюдательной программе «Регистр резистентной артериальной гипертонии» (РЕГАТА). Все больные, включенные в исследование, страдали неконтролируемой АГ (не отвечающей на комбинацию двух антигипертензивных препаратов в полной дозе), в том числе 37,2% – истинно резистентной АГ (не отвечающей на терапию комбинацией трех антигипертензивных препаратов, включающей диуретик). Этим больным назначалась фиксированная комбинация валсартана и амлодипина (5/80, 5/160 или 10/160 мг/сут), доза которой увеличивалась после четвертой недели (Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. и соавт., 2010). В результате фиксированная комбинация валсартана и амлодипина достоверно снизила АД, максимально – к концу 12-й недели лечения. Целевое АД было достигнуто у 67% больных (целевое диастолическое – у 96% пациентов, целевое систолическое – у 72%). Эффективность комбинированной терапии была одинаковой у курильщиков и некурящих, у больных с наличием СД 2 типа или без него. Исследователи обращают внимание, что комбинированная терапия валсартаном и амлодипином не приводила к увеличению частоты отеков лодыжек, ни у одного из больных отеки не стали причиной отмены назначенных антигипертензивных препаратов или снижения их дозы. Последний факт очень важен с точки зрения приверженности терапии. Таким образом, исследователи предлагают рассматривать комбинацию валсартана и амлодипина в качестве наиболее предпочтительной у больных резистентной/неконтролируемой АГ.

Высокая антигипертензивная эффективность комбинации валсартана (160 мг) и амлодипина (5-10 мг) продемонстрирована в зарубежных исследованиях (Smith T.R., Glazer R.D., Koren M.J. et al., 2010). В течение 52 нед комбинированная терапия позволила поддерживать АД не выше 135/85 мм рт. ст. без уменьшения антигипертензивного действия с течением времени. При этом на фоне антигипертензивной терапии было отмечено и улучшение диастолической функции сердца.

У больных с АГ и сопутствующим ожирением комбинация валсартан/амлодипин не только позволила достичь более значимого снижения АД (на 22,3/16,7 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией амлодипином (на 16,1/12,6 мм рт. ст.) и валсартаном (на 15,2/11,7 мм рт. ст.), но и достоверно больше повышала чувствительность тканей к инсулину (по данным эугликемического клэмп-теста) (Fogari R., Preti P., Zoppi A., Mugellini A., Corradi L., Lazzari P., Santoro T., Derosa G., 2008). На основании полученных данных исследователи сделали вывод о преимуществе комбинации валсартан/амлодипин у больных с ожирением и МС.

KYOTO HEART Study, включавшее 3031 пациента с неконтролируемой гипертензией и высоким кардиоваскулярным риском, показало, что добавление валсартана к ранее назначенной антгигипертензивной терапии (54% пациентов получали исходно антагонисты кальция) приводит к снижению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений на 45% по сравнению с группой не получавших сартаны. При этом на 45% снизился риск инсульта и на 49% частота госпитализаций по поводу стенокардии. Было продемонстрировано и достоверное снижение риска развития нового СД на 43% в группе, получавшей валсартан. KYOTO HEART Study не только еще раз показало прогностические выгоды от применения сартанов в комбинированной терапии больных высокого кардиоваскулярного риска, но и представило преимущества комбинации валсартана с антагонистами кальция, поскольку в группе, получавшей валсартан, 54% больных исходно принимали именно эти препараты.

Таким образом, комбинация валсартана с амлодипином имеет определенные преимущества:

- у больных с тяжелой, трудно контролируемой и резистентной гипертензией благодаря своей высокой антигипертензивной эффективности. Причем комбинация дает заметный эффект в случаях ранее неэффективной терапии (моно- и комбинированной);
- у больных с высоким риском развития СД (ожирение, МС) благодаря своей способности увеличивать чувствительность тканей к инсулину;
- у больных с СД (благодаря полной метаболической нейтральности такой комбинации).

**Е.А. Кваша**, д.м.н., отдел популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

# Медикаментозное лечение табачной зависимости

**В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что табакокурение (ТК) является причиной многих заболеваний, способствует инвалидизации населения и преждевременной смерти, приводит к огромным медико-социальным и экономическим потерям общества.**

Е.А. Кваша

Стратегические принципы борьбы с ТК были сформулированы еще в 70-х гг. прошлого века. Они базировались на комплексном, программном и долговременном подходе, включающем экономические, юридические, социальные аспекты, направленные на изменение отношения населения к ТК, предупреждение начала курения среди новых поколений и отказ от ТК. В дальнейшем эти принципы легли в основу предложенного ВОЗ комплекса наиболее эффективных мер по борьбе с табачной эпидемией MPOWER, который включает шесть основных позиций:

Monitor – контроль (мониторирование) потребления табака;

Protect – защита людей от действия компонентов табачного дыма;

Offer – оказание помощи в отказе от курения;

Warn – предупреждение об опасности, связанной с ТК;

Enforce – стимулирование запретов на спонсорство, поощрение продажи и рекламу табачных изделий;

Raise – повышение налогов на табак.

Отказ от курения – это эффективный метод снижения риска развития значительных по численности и гетерогенных по природе заболеваний 14 органов и систем человека и замедления скорости прогрессирования уже существующего заболевания. Именно поэтому экспертами ВОЗ он рассматривается как один из наиболее действенных и доступных способов улучшения здоровья конкретного человека и уменьшения бремени сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний на общество, золотой стандарт экономической эффективности вмешательства. При этом, чем раньше человек отказывается от ТК, тем благоприятнее прогноз. Однако до настоящего времени можно столкнуться со снисходительным отношением медицинских работников, в том числе врачей, к курению их пациентов и недостаточным пониманием проблемы табачной зависимости как болезни, требующей лечения.

Табачная зависимость по классу V МКБ-10 включена в раздел F10-F19 «Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ». Ее развитие зависит от стажа и интенсивности ТК, конституционных и личностных особенностей человека.

Механизм формирования табачной зависимости – процесс сложный и не полностью изученный. Согласно современной концепции никотин, являясь полным агонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР), вызывает ряд изменений в функционировании ацетилхолиновой системы. К никотину чувствительны центральная нервная система, симпатические и парасимпатические нервные ганглии, нервно-мышечные синапсы и мозговое вещество надпочечников. Вызывая активацию и десенситизацию н-АХР, никотин способствует уменьшению чувствительности рецепторов к ацетилхолину и увеличению числа функционирующих рецепторов в ЦНС. Важную роль в формировании табачной зависимости играет дофамин – «нейромедиатор удовольствия». Стимулирующий эффект никотина является следствием увеличения высвобождения дофамина из nucleus accumbens, при этом основную роль в регуляции дофамина играют рецепторы н-АХР $\alpha_4\beta_2$. Одной из особенностей, обусловливающих пристрастие к табаку, является быстрое разрушение его в организме (на 50% за 2 ч) и быстрое возникновение желания закурить повторно, что и поддерживает формирование зависимости. При длительном ТК рецепторы теряют чувствительность, их сродство к никотину повышается, в результате чего возникает толерантность и развивается физическая никотиновая зависимость. Отказ от курения приводит к количественному дисбалансу между нейромедиаторами и рецепторами. Начинается процесс ренейроадаптации, для которого характерны избыточное количество н-АХР и гиперхолинергическая активность. Биологический процесс ренейроадаптации клинически проявляется синдромом отмены.

В настоящее время табачная зависимость во всем мире рассматривается как хроническое рецидивирующее расстройство, часто требующее длительного контроля и повторных терапевтических воздействий. У лиц с высокой зависимостью от никотина частота самостоятельного отказа от ТК не превышает 5%. Как правило, такие пациенты нуждаются в помощи врача и фармакологической терапии.

Медицинские работники должны советовать всем курящим отказаться от курения, поощрять каждого пациента сделать попытку прекратить ТК, давать соответствующие консультации и рекомендовать медикаменты при наличии у пациента синдрома отмены. Как правило, фармакотерапия рекомендуется лицам с высокой степенью зависимости, а также со средней при наличии в анамнезе нескольких самостоятельных безуспешных попыток бросить курить.

В клинической практике для оценки степени табачной зависимости может применяться опросник Фагерстрома, основанный на оценке тяжести ее проявлений (0-2 балла – очень слабая, 8-10 – очень тяжелая). Ежедневное выкуривание больше 20 сигарет, в том числе

**Продолжение на стр. 74.**