

Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов

В текущем году опубликован новый вариант руководства по ведению больных с артериальной гипертензией (АГ) Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC), которого с нетерпением ожидали врачи разных специальностей. Останутся ли прежними критерии диагностики АГ и определения целевого уровня артериального давления (АД), какая тактика будет предложена для пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, сохранится ли поддержка тактики комбинированной антигипертензивной терапии и перечень основных групп препаратов и их комбинаций – на все эти вопросы уже получили ответы терапевты, семейные врачи, кардиологи.

Один из важных выводов, который сделали все специалисты, ознакомившиеся с новыми рекомендациями, – в руководстве сохранен основной принцип выбора тактики антигипертензивной терапии, а именно ее зависимость от степени сердечно-сосудистого (СС) риска у пациентов с АГ. Согласно новым рекомендациям ESH/ESC, у больных с сопутствующими СС-заболеваниями, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (со скоростью клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м²) и при наличии бессимптомных поражений органов-мишеней риск оценивается как «высокий» или «очень высокий» независимо от величины АД. Также риск оценивается как высокий у пациентов с АД >160/100 мм рт. ст. в сочетании с 2 и более факторами риска и у всех пациентов с АД >180/110 мм рт. ст.

Целевыми уровнями систолического АД (САД) при умеренном и низком риске, а также при сочетании АГ с СД являются значения <140 мм рт. ст. Что касается больных с АГ и нефропатией, то к показателям САД <130 мм рт. ст. следует стремиться при наличии выраженной протеинурии. Целевой уровень диастолического АД в популяции низкого и умеренного риска составляет <90 мм рт. ст., однако для больных СД целевым является показатель <85 мм рт. ст.

В новой версии рекомендаций ESH/ESC подчеркивается зависимость сроков начала медикаментозной терапии АГ от степени СС-риска пациентов: эксперты указывают, что у больных АГ с высоким и очень высоким риском СС-осложнений антигипертензивные препараты следует назначать намного раньше (в течение нескольких недель) по сравнению с пациентами, имеющими низкий или средний риск, у которых ожидание результатов изменения образа жизни и характера питания может длиться до нескольких месяцев.

Таким образом, несмотря на проявление «консервативного подхода» к антигипертензивной терапии и упрощение определения целевого уровня АД, требования к контролю этого параметра у больных высокого и очень высокого СС-риска остаются более жесткими по сравнению с таковыми для общей популяции пациентов с АГ.

Привлекает внимание один из важных аспектов нового руководства – повышенные роли амбулаторного мониторинга АД, результаты которого имеют более сильную связь с поражением органов-мишеней и частотой развития осложнений СС-заболеваний. В современных рекомендациях указывается на целесообразность стратификации риска у больных АГ с учетом результатов амбулаторного мониторинга. Данная рекомендация направлена не только на

исключение ошибочной диагностики АГ в случае «гипертензии белого халата», но и на выявление маскированной гипертензии, в том числе ночного повышения АД. Эксперты подчеркивают, что частота СС-событий у лиц с маскированной гипертензией в 2 раза выше по сравнению с нормотензивными лицами и сопоставима с таковой у пациентов с гипертензией, установленной при офисном измерении АД (метаанализ R.H. Fagard, 2007; E. Lurbe, I. Torro et al., 2005). У больных СД маскированная гипертензия ассоциируется с увеличением риска нефропатии, особенно при ночном повышении АД.

Что касается непосредственно медикаментозной терапии, то в новой версии руководства, как и в предыдущих (2007, 2009), сохраняется акцент на комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов высокого риска с существенно повышенным АД (САД ≥160 мм рт. ст.), у которых следует в приемлемо короткие сроки достичь целевых уровней АД.

Начало лечения АГ с монопрепаратов и, тем более, последовательное их применение с целью определения наиболее эффективного могут быть оправданными только у пациентов низкого и умеренного риска. Комбинированная терапия рассматривается в качестве эффективного и безопасного метода лечения АГ для большого количества больных с АГ, обеспечивающего, кроме всего прочего, более высокую приверженность к лечению по сравнению с монотерапией.

Перечень основных классов антигипертензивных препаратов остался прежним и включает диуретики, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция и β-адреноблокаторы. Оптимальные комбинации – сочетание блокаторов РАС с диуретиками или с антагонистами кальция, а также сочетание антагонистов кальция с диуретиками – определены на основании результатов крупных рандомизированных исследований, в которых перечисленные комбинации продемонстрировали преимущество в снижении СС-риска у лиц с АГ.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 неоднократно подчеркивается необходимость и преимущества антигипертензивной терапии, основанной на применении блокаторов РАС – ИАПФ и БРА, у пациентов разных категорий.

Например, у больных с АГ и СД, особенно с микроальбуминурией и протеинурией, блокаторы РАС являются неотъемлемым компонентом лечения как препараты, обладающие доказанной способностью снижать риск развития диабетической нефропатии,

микроальбуминурии и уменьшать выраженность протеинурии. Блокаторы РАС – в числе предпочтительных препаратов у пациентов с АГ и метаболическим синдромом в связи с наличием данных о благоприятном влиянии (или, по крайней мере, отсутствии негативного влияния) на метаболические показатели, в том числе чувствительность к инсулину. ИАПФ и БРА остались важным компонентом лечения больных с АГ и сердечной недостаточностью, а также у пациентов с высоким риском развития фибрилляции предсердий. Начало терапии с блокаторов РАС по-прежнему является стандартным подходом к ведению пациентов с гипертрофией левого желудочка.

Сегодня в качестве основы комбинированной антигипертензивной терапии используют ИАПФ, которые на протяжении долгого времени широко применяются в клинической практике при значительном спектре состояний. Один из наиболее известных и хорошо изученных представителей ИАПФ – рамиприл.

Исследования с применением рамиприла сегодня считаются «классикой» в области лечения пациентов высокого риска, а сам препарат – эталонным, с эффектами которого сравнивают действие других антигипертензивных лекарственных средств.

Обширная доказательная база рамиприла в отношении защиты органов-мишеней у пациентов с АГ высокого риска включает несколько масштабных исследований.

Одним из самых значимых проектов стало исследование HOPE с участием более 9 тыс. пациентов в возрасте старше 55 лет и наличием в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или СД, а также хотя бы одного дополнительного фактора СС-риска. В этом плацебо-контролируемом исследовании, длившемся 4,5 года, были продемонстрированы кардиопротекторные эффекты рамиприла, обеспечившие снижение риска СС-смерти на 26%, инфаркта миокарда – на 20%, инсульта – на 32%, смерти от любых причин – на 16%, развития сердечной недостаточности – на 23%, остановки сердца – на 37%, возникновения осложнений СД – на 16% и потребности в реваскуляризации – на 15%. Более того, при продолжении наблюдения за пациентами (исследование HOPE-TOO) и приема рамиприла на протяжении 2,6 года было отмечено дополнительное значимое снижение частоты развития инфаркта миокарда, реваскуляризации миокарда и новых случаев СД 2 типа.

В рамках исследования HOPE было проведено проспективное двойное слепое исследование SECURE, в котором изучали влияние рамиприла на толщину комплекса интима-медиа сонной артерии с помощью внутрисосудистого

УЗИ. В этом исследовании длительная терапия рамиприлом в стандартной дозе 10 мг/сут обеспечила замедление скорости прогрессирования атеросклероза на 37%. Таким образом, рамиприл обладает доказанным атеросклеротическим эффектом, который, безусловно, также вносит значимый вклад в улучшение прогноза больных с АГ.

Эффективность рамиприла у пациентов всех возрастных подгрупп в исследовании HOPE, независимо от наличия сопутствующих заболеваний и получаемой терапии, свидетельствовала о том, что этот препарат является универсальным средством, которое можно назначить любому пациенту высокого риска с целью улучшения прогноза уже на первых этапах наблюдения без длительного подбора терапии.

Последующие исследования подтвердили этот вывод и закрепили позиции рамиприла как препарата, обладающего выраженными органопротекторными свойствами, применение которого целесообразно при любой степени СС-риска и на любой стадии АГ.

Немаловажным является и наличие у рамиприла способности благоприятно влиять на метаболические параметры. В исследованиях HOPE и DREAM продемонстрировано, что применение рамиприла вызывает умеренное снижение содержания глюкозы в крови натощак и повышение толерантности к глюкозе. Кроме того, длительная терапия рамиприлом значительно уменьшает вероятность развития новых случаев СД 2 типа, являющегося серьезным фактором СС-риска и эквивалентом перенесенного инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца. Наблюдение за пациентами, завершившими исследование HOPE, в течение 2,5 лет показало, что профилактический эффект в отношении развития СД не только сохраняется, но и становится более выраженным (снижение риска на 34%).

В проспективном мультицентровом рандомизированном исследовании RACE установлена способность рамиприла более значительно замедлять процесс гипертрофии левого желудочка, а также влиять на другие ЭхоКГ-параметры у больных с легкой и умеренной АГ по сравнению с бета-блокатором атенололом при сопоставимом антигипертензивном эффекте обоих препаратов. Очевидно, что рамиприл – препарат выбора у пациентов с поражением органов-мишеней, даже при отсутствии клинических признаков последнего.

Назначение рамиприла считается сегодня стандартной и эффективной тактикой лечения пациентов с АГ, имеющих высокий риск почечных осложнений. В исследовании Micgo-HOPE с участием больных с СД 2 типа и одним дополнительным фактором риска рамиприл способствовал предупреждению развития СС-событий и нефропатии. В исследовании REIN лечение рамиприлом позволило снизить риск наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 2,7 раза, а риск развития тяжелой

ТОВ **Високого ризику в світле нових рекомендацій ESH/ESC**

протеинури – в 2,4 раза по сравнению с плацебо.

О том, что рамиприл в своем классе находится вне конкуренции, свидетельствует тот факт, что именно этот препарат использовали для сравнения с одним из современных БРА – телмисартаном в исследовании ONTARGET. Результаты этого исследования стали поводом для активных дискуссий, длившихся несколько лет. Однако любую из них правомерно закончить выводом о том, что преодоление высокой «планки», намеченной в исследованиях с рамиприлом, – крайне трудная задача, решить которую не удалось даже путем применения нового препарата, не имевшего на тот момент равных среди представителей своей группы.

Что касается второго компонента при назначении комбинированной антигипертензивной терапии на основе блокаторов РАС пациентам с АГ высокого и очень высокого риска, то во многих клинических ситуациях прежде всего рассматриваются диуретики как наиболее доступные и при этом эффективные в снижении уровня АД препараты. Не случайно комбинация РАС и диуретиков в первую очередь упоминается в перечне предпочтительных сочетаний антигипертензивных препаратов в международных руководствах – обойтись без диуретиков при высоких значениях АД практически никогда не удастся, а их доказательная база в отношении снижения СС-риска при АГ не менее внушительна, чем у более современных средств.

Комбинация ИАПФ и диуретика обладает оптимальными фармако-экономическими характеристиками, что является важным фактором, учитывая необходимость длительной терапии у больных высокого риска.

Рациональность сочетания ИАПФ и диуретиков определяется несколькими факторами. Во-первых, эта комбинация эффективна у пациентов не только с высокой активностью РАС, но и с нормо-, и даже гипорениновой формами АГ. Подавление активности РАС при приеме ИАПФ предупреждает развитие гипертензии, наблюдающейся при монотерапии диуретиками, а диуретики при добавлении к ИАПФ повышают чувствительность к терапии при низкорениновой АГ. Кроме того, диуретики способствуют удалению избытка калия, задержка которого неизбежна при подавлении ИАПФ эффектов ангиотензина II; ИАПФ, в свою очередь, предотвращают чрезмерные потери калия, происходящие на фоне диуретической терапии. Наконец, влияние диуретиков на уровень мочевой кислоты и глюкозы уменьшается при одновременном назначении с ИАПФ, обладающими благоприятными метаболическими эффектами, а снижение дозы обоих компонентов при сочетанном применении дополнительно снижает риск развития побочных эффектов каждого из них.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики чаще всего используются в клинической практике в связи с их более благоприятным метаболическим профилем и способностью

уменьшать экскрецию ионов кальция, позволяющей применять их для лечения АГ у пациентов с остеопорозом. Гидрохлортиазид – классический препарат в своей группе, хорошо изученный и широко применяющийся на протяжении нескольких десятилетий.

В настоящее время гидрохлортиазид включен во многие фиксированные комбинации с блокаторами РАС. На украинском рынке представлен препарат Тритаце Плюс – фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлортиазида

в различных дозировках: 2,5/12,5 мг; 5/12,5 мг; 5/25 мг; 10/25 мг; 10/12,5 мг соответственно. Возможность использовать различные варианты дозировок этих препаратов увеличивает гибкость терапии, позволяя в реальной практике осуществлять индивидуализированное лечение АГ.

Тритаце Плюс обладает высокой эффективностью в снижении АД, предотвращении СС-осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, безопасностью и метаболической нейтральностью

благодаря синергическому действию эталонных препаратов – рамиприла и гидрохлортиазида. Применение данной комбинации в полной мере отвечает современным требованиям европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ, которые стали отражением формирующейся на протяжении долгого времени тенденции к использованию персонализированного подхода к диагностике АГ, стратификации СС-риска и выбору тактики лечения.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ТРИТАЦЕ® Раміпріл

Тритаце® – забезпечує контроль АТ протягом 24 годин*

Тритаце® – доведено зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень^{1, 2, 3}

Тритаце® – широкий спектр затверджених показань*



ТРИТАЦЕ® (рамиприл)
Клінічні характеристики.

Показання. Лікування гіпертензії.

Протипоказання. Лікування серцево-судинних захворювань; зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням, атеротромботичного генезу (нааяність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику;
- виражена клубочкова недиабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г на добу.

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангиотензину 2). Застосування методів екстракорпоральної терапії. Значний стеноз ниркових артерій, або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. 2-й та 3-й триместри вагітності. Рамиприл не слід застосовувати з гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпертензією. До серйозних побічних реакцій належать: ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (5 мг рамиприлу/12,5 мг гідрохлортиазиду, 10 мг рамиприлу/12,5 мг гідрохлортиазиду)
Клінічні характеристики.

Показання. Лікування есенціальної гіпертензії у хворих, яким рекомендована комбінована терапія (рамиприл та гідрохлортиазид).

Протипоказання. Підвищена чутливість до цього препарату, будь-якого іншого інгібітору ангиотензинперетворювального ферменту (АПФ) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

У зв'язку з тим, що до складу препарату входить інгібітор АПФ, Тритаце плюс протипоказаний:

- хворим з ангіоневротичним набряком в анамнезі;
- під час вагітності та годування груддю.

У зв'язку з тим, що до складу препарату входить гідрохлортиазид, Тритаце плюс протипоказаний: хворим з анурією або підвищеною чутливістю до тіазидів та інших похідних сульфонамідів.

Побічні реакції. Найбільш частіше при прийомі Тритаце® плюс спостерігалися такі небажані реакції: головний біль (3,9%), запаморочення (2,2%), бронхіт (2,1%), тахікардія (0,2%).

* Інструкція для медичного застосування препарату Тритаце®. Наказ МОЗ України № 684 від 27.11.2008. Зміни внесені до наказу МОЗ України № 905 від 15.12.2011. Р.П. UA/9141/01/02, UA/9141/01/03. Інструкція для медичного застосування препарату Тритаце плюс®. Наказ МОЗ України № 799 від 03.11.2009. Зміни внесені до наказу МОЗ України № 905 від 15.12.2011. Р.П. UA/10164/01/01, UA/10165/01/01.

¹ Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ramipril) on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl J Med. 2000; 342 (3): 145–153.

² Hope/Hope TOO study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and diabetes. Results of the Hope study extension. Circulation 2005; 112: 1339–1346.

³ The HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–259.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua

SANOFI