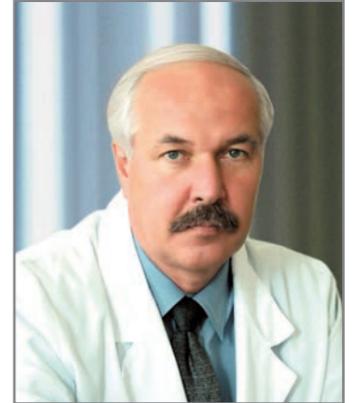


Фиксированные комбинации препаратов: терапия выбора для больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений актуальным является вопрос выбора оптимальной антигипертензивной терапии. Своим мнением по этому вопросу поделился руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.



М.И. Лутай

АГ наряду с курением и гиперхолестеринемией является, с одной стороны, одним из главных факторов риска развития атеросклероза и последующих СС-событий, с другой — самостоятельным заболеванием, которое приводит к специфическим осложнениям. Как правило, к больным высоким сердечно-сосудистого риска относятся лица с наличием АГ и нескольких других факторов риска. Группу очень высокого СС-риска составляют пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или клиническими проявлениями атеросклероза другой локализации, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и почечной недостаточностью. В большинстве случаев (60-70%) у таких больных наблюдается АГ. Стойкое повышение артериального давления (АД) значительно ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса в крупных артериях (аорта, коронарные, сонные, церебральные и др.).

Одним из важных факторов, ускоряющих развитие атеросклероза при повышенном АД, является напряжение сдвига (shear stress) потока крови на сосудистую стенку. В месте бифуркации крупных артерий образуется турбулентное движение крови. В этих условиях снижается shear stress и уменьшается продукция эндотелием NO, что в конечном итоге приводит к дисфункции эндотелия и формированию атеросклеротической бляшки.

Важно различать осложнения, связанные собственно с АГ и поражением органов-мишеней (гипертензивная энцефалопатия, сосудистая деменция, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, первичный нефросклероз, кровоизлияние в сетчатку глаза и др.), и осложнения, которые являются следствием развития атеросклеротического поражения сосудов, — ишемический инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), стеноз почечной артерии, перемежающаяся хромота.

Следует подчеркнуть, что если у пациента с АГ появились клинические проявления атеросклероза (прежде всего ИБС), риск последующих СС-осложнений у него значительно возрастает. Так, согласно результатам регистра REACH более высокая частота СС-событий отмечается у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (несмотря на более интенсивное лечение) по сравнению с лицами, имеющими множественные факторы риска. По данным международного регистра CLARIFY, основанного на амбулаторной практике, в украинской популяции сочетание АГ и ИБС диагностировано более чем в 78% случаев. Учитывая, что в Украине зарегистрировано 12 млн лиц с АГ и 8 млн — с ИБС (из которых 80% имеют повышение АД), проблема оптимизации терапии пациентов с сочетанием этих заболеваний является актуальной.

Основной проблемой ведения пациентов с АГ и ИБС является плохая приверженность к лечению. Таким больным назначается большое количество лекарственных средств, и использование некоторых из них не всегда бывает оправданным. Полипрагмазия может быть одной из причин плохой приверженности к терапии. В результате пациенты могут самостоятельно прерывать лечение, в том числе жизненно важное, влияющее на прогноз. В таких ситуациях важную роль играет умение врача разработать оптимальную схему терапии с использованием фиксированных комбинаций препаратов, что позволит уменьшить количество принимаемых таблеток.

Использование фиксированных антигипертензивных комбинаций сегодня является стандартным и важнейшим подходом к ведению пациентов с АГ, особенно при наличии высокого и очень высокого СС-риска. Данные международных исследований и регистров демонстрируют, что на современном этапе каждый третий пациент с АГ нуждается в назначении 3 антигипертензивных препаратов. Кроме того, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. по лечению АГ наиболее рациональными являются комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостеронового системы (РААС) с антагонистом кальциевых каналов (АКК) и диуретиком.

Но какой же блокатор РААС выбрать для лечения пациентов высокого риска — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)?

Ответом на этот вопрос могут служить результаты недавнего метаанализа С.А. Dezsai и соавт. (2014), включившего 26 исследований с участием более 108 тыс. пациентов. В этом метаанализе показано, что ИАПФ более значительно уменьшают риск СС-осложнений (ИМ, сердечной недостаточности — СН, инсульта) по сравнению с БРА у лиц высокого СС-риска без СН. При одинаковом с БРА снижении АД ИАПФ продемонстрировали достоверное влияние на кардиоваскулярную и общую смертность (снижение на 10 и 8% соответственно), тогда как у БРА данный эффект практически отсутствовал.

В публикации N.M. Karlan 2015 г. приводятся результаты двух метаанализов. Один из них включил 13 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с АГ. Было показано, что БРА не снижают риск развития ИБС и ИМ у этих больных и не демонстрируют кардиопротекторного действия даже в сравнении с плацебо несмотря на сопоставимую антигипертензивную эффективность с ИАПФ. Второй метаанализ (63 исследования) позволил сделать вывод, что БРА в отличие от ИАПФ не снижают общую и кардиоваскулярную смертность, а также частоту почечных и СС-осложнений у лиц с АГ и СД. Автор публикации подытожил, что назначение БРА является целесообразным только при непереносимости ИАПФ.

Таким образом, **оптимальным выбором у пациентов высокого СС-риска является антигипертензивная комбинация на основе ИАПФ.**

При выборе ИАПФ для лечения пациентов с АГ и ИБС главными критериями являются высокая антигипертензивная эффективность препарата и наличие у него дополнительных ангиопротекторных (антиатеросклеротических) свойств. В этом отношении привлекает внимание ИАПФ периндоприл.

По данным исследования G. Tsoukas (2011), назначение периндоприла (Престариум®) 5-10 мг на протяжении 12 недель пациентам с АГ, у которых АД не контролировалось при монотерапии другими ИАПФ, приводило к дополнительному снижению систолического АД (САД) в среднем на 13,3 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — на 6,9%. Замена ранее принимаемого пациентом БРА на лечение периндоприлом приводила к снижению САД и ДАД на 16 и 9 мм рт. ст. соответственно. Следует отметить, что эти данные были получены для оригинального периндоприла третбутиламина

(Престариум®), использовавшегося в дозах, эквивалентных оригинальному периндоприлу аргинину по 5-10 мг, и их не следует экстраполировать на генерические препараты с неподтвержденной биоэквивалентностью. Что касается биоэквивалентности оригинального периндоприла аргинина в дозе 5-10 мг и оригинального третбутиламина по 4-8 мг, то она доказана и утверждена в процессе регистрации.

Интересно отметить, что удвоение дозы периндоприла (с 5 до 10 мг) обеспечивает дополнительное снижение АД на 50% (M.G. Myers et al., 1996), тогда как при аналогичном повышении дозы, например, другого ИАПФ — рамиприла (с 5 до 10 мг) наблюдается гораздо менее выраженный ответ — дополнительное снижение АД всего на 10% (H.W. Schnaper et al., 1991). При этом антигипертензивный эффект периндоприла по 10 мг превосходит таковой рамиприла в такой же дозе.

Что касается антиатеросклеротического эффекта периндоприла, то лучшим доказательством его наличия является снижение частоты СС-осложнений у пациентов с ИБС. **Периндоприл — один из лучших ИАПФ, обладающих убедительной доказательной базой, которая свидетельствует об эффективности во вторичной профилактике СС-осложнений у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной функцией левого желудочка.** В специально спланированном исследовании EUROPA применение периндоприла (Престариум®) привело к снижению суммарного риска СС-осложнений (смертности, ИМ, остановки сердца) на 20%, риска развития ИМ — на 24%, СН — на 39%. При этом снижение частоты развития таких событий отмечалось как в группе больных АГ, так и у пациентов с нормальным АД.

Данный эффект эксперты объясняют, прежде всего, наличием у периндоприла (Престариум®) способности улучшать функцию эндотелия и, что важно, уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток. В этом отношении периндоприл (Престариум®) продемонстрировал в эксперименте наилучшие результаты по сравнению с другими представителями группы ИАПФ (С. Seconi et al., 2007). В исследовании PERSPECTIVE, проводившемся в рамках исследования EUROPA, с помощью внутрисосудистого ультразвукового обследования было также показано, что добавление оригинального периндоприла (Престариум®) в дозе 10 мг/сут к стандартной схеме лечения ИБС (ацетилсалициловая кислота + статин) приводит к дополнительному уменьшению площади некальцифицированных атеросклеротических бляшек.

В другом субисследовании — PERTINENT — установлено, что на фоне терапии периндоприлом (Престариум®) достигается оптимальное соотношение уровня брадикинин/ангиотензин II, что также вносит существенный вклад в улучшение эндотелиальной функции, эластических свойств артерий и способствует уменьшению ремоделирования сосудов.

Уникальные свойства периндоприла (Престариум®) клинически реализуются не только в снижении вероятности развития СС-осложнений, но и риска смерти от всех причин.

В одном из крупнейших метаанализов (L.C. van Vark, 2012), который базировался на результатах 20 международных исследований (n = 158 998) по оценке СС-осложнений и смертности у пациентов с АГ, получавших блокаторы РААС (БРА и ИАПФ), было доказано достоверное снижение общей смертности на 10% только на фоне приема ИАПФ. Следует подчеркнуть, что именно уровень общей смертности является реальным показателем клинической пользы проводимого лечения. Также в рамках этого метаанализа отдельно оценивали влияние разных ИАПФ на полученные результаты. Выяснилось, что положительный результат в снижении **общей смертности для всего класса ИАПФ был достигнут в основном благодаря лечению с применением периндоприла (Престариум®).** Терапия, в рамках которой использовали периндоприл (Престариум®), приводила к достоверному уменьшению общей смертности на 13% согласно результатам совместного анализа исследований ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET. В каждом из этих исследований в группе активного лечения у больных АГ периндоприл (Престариум®) применялся в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. На основании проведенного анализа исследователи пришли к выводу, что влияние антигипертензивного лечения на общую смертность зависит от применения конкретного препарата и не является свойством всех блокаторов РААС.

По данным двух крупных клинических исследований — ASCOT и ACCOMPLISH — комбинация ИАПФ + АКК при лечении АГ позволяет дополнительно снизить риск развития главных СС-осложнений. Так, в ASCOT совместное использование АКК амлодипина и ИАПФ периндоприла у больных АГ высокого риска обеспечило снижение риска развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС на 13%; всех коронарных событий — на 13%; общей смертности — на 11%, СС-смертности — на 24%; фатальных и нефатальных инсультов — на 23% по сравнению с применением комбинации бета-блокатора и диуретика. В исследовании ACCOMPLISH лечение пациентов с АГ высокого риска амлодипином в сочетании с ИАПФ привело к снижению риска смерти, ИМ или инсульта на 20% по сравнению с комбинацией ИАПФ + диуретик при одинаковом снижении уровня АД.

Важно понимать, что клинические преимущества комбинации ИАПФ + АКК обусловлены синергическим и взаимодополняющим действием этих препаратов. Как показали результаты анализа P. Verdecchia и соавт. (2005), АКК более эффективно предупреждают инсульты по сравнению с ИАПФ, тогда как ИАПФ имеют преимущества в отношении профилактики развития осложнений ИБС.

Отдельно следует сказать об эффектах комбинации ИАПФ + АКК у пациентов с нарушенной функцией почек (S. Shastri et al., 2010). Известно, что АКК преимущественно действуют на афферентные артериолы почек, вызывая их дилатацию, но не снижают тонус эфферентных артериол. ИАПФ уменьшают гидростатическое давление в клубочках, а также тонус как афферентных, так и эфферентных артериол. Благодаря дилатации приводящих и отводящих сосудов на фоне сочетанного применения ИАПФ и АКК, снижаются клубочковое давление и экскреция альбумина.

Как известно, в группе АКК одним из наиболее эффективных антигипертензивных средств, доказавших свое ангиопротекторное действие, является амлодипин.

