

М.Н. Кочуева, д.м.н., профессор, Г.И. Кочуев, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования, Н.Н. Кириченко, к.м.н., В.Г. Псарева, к.м.н., Сумской государственный университет

Фиксированные комбинации антигипертензивных средств — путь к достижению целевого артериального давления

Артериальная гипертензия (АГ), без преувеличения, наиболее распространенное хроническое неинфекционное заболевание, от которого страдает около 25% мировой популяции. Артериальная гипертензия служит провоцирующим фактором в 80-90% случаев развития острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), 70-75% случаев инсульта и занимает лидирующие позиции в структуре смертности вследствие кардиоваскулярных катастроф. Поэтому неудивительно, что эффективный контроль артериального давления (АД) стоит в первом ряду медико-социальных проблем в странах, где АГ остается основным фактором риска кардиоваскулярных осложнений (КВО) [1, 2].

В Западной Европе (Великобритании, Франции, Германии) контроля АД достигают у 70% пациентов. В Украине у того же количества больных достичь контроля АД не удается [3]. Снижение АД до целевого уровня имеет важное значение в улучшении прогноза по КВО [4-6]. Наличие прямой корреляции между степенью снижения АД и эффективностью профилактики осложнений АГ ставит перед врачом задачу снизить систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) до целевых цифр.

Сегодня большинство больных АГ достигают контроля уровня АД только в условиях комбинированной терапии, поскольку основной современной стратегией ведения пациентов с АГ является именно комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). В Украине особенно велика необходимость в подобной терапии, обусловленная широким распространением сочетанной патологии, затрудняющей достижение антигипертензивного эффекта. Так, в структуре распространенности

заболеваний среди взрослой когорты больных Украины удельный вес болезней системы кровообращения составляет 50,5%, ИБС — 39,4%, цереброваскулярных болезней — 13,6%. Приблизительно 25% украинского населения имеет избыточную массу тела. Таким образом, большинство больных АГ имеют сопутствующие заболевания, такие как ИБС, сахарный диабет (СД) 2 типа, цереброваскулярные болезни, ожирение, что требует назначения эффективной антигипертензивной комбинации ≥ 2 препаратов. Фиксированные комбинации АГП имеют ряд преимуществ: простота и удобство приема, эффективность и безопасность, уменьшение риска использования нерациональных комбинаций, более высокий комплаенс (однократный прием 2-3 препаратов в одной таблетке более удобен и прост для больного). Рекомендованные фиксированные комбинации антигипертензивных средств составлены с учетом доказательств способности их компонентов потенцировать действия друг друга, оказывать влияние на разные звенья

патогенеза АГ, тормозить контррегуляторные механизмы «сопротивления» и, следовательно, оказывать более выраженный антигипертензивный эффект. Доказано, что комбинированная АГТ наиболее эффективно предотвращает ремоделирование органов-мишеней и снижает частоту КВО у больных АГ. Кроме того, назначение фиксированных комбинаций — один из эффективных способов повышения приверженности к лечению больных АГ. Однако важно помнить, что преимущества комбинированной терапии присущи лишь так называемым рациональным комбинациям АГП, таким как комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (или блокатора рецепторов ангиотензина II — БРА II) с антагонистом кальция (АК) дигидропиридинового ряда и/или тиазидовым (или тиазидоподобным) диуретиком.

Ключевым патофизиологическим обоснованием комбинированной АГТ служит многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, которые и являются причиной невозможности нормализовать уровень АД при избирательном воздействии на один механизм. **Главным условием рациональной комбинации АГП является улучшение переносимости лечения.** Назначение фиксированной комбинации АГП ассоциируется с увеличением ее антигипертензивных эффектов по сравнению с режимами монотерапии, с более быстрым, чем при монотерапии, достижением целевого уровня АД, уменьшением частоты побочных эффектов, более приемлемой экономической составляющей лечения, а следовательно — с повышением комплаенса.

При выборе лекарств необходимо учитывать как особенности клинического случая, так и свойства того или иного лекарственного средства. Оценивая свойства препарата, врач делает выбор в пользу средства, которое:

- должно обладать стойким антигипертензивным эффектом у пациентов разных категорий;
- благоприятно влиять на суточный профиль АД;
- быть метаболически нейтральным, безопасным, не способным стимулировать развитие и прогрессирование атеросклероза и СД 2 типа;
- благотворно влиять на состояние жизненно важных органов (сердца, почек, сосудов), что оценивают по способности препарата снижать массу миокарда левого желудочка (ЛЖ);
- уменьшать толщину комплекса интима/медиа сонных артерий и степень микроальбуминурии, а также по динамике других параметров;
- быть удобным в применении (желательно 1 р/сут);
- обладать позитивным влиянием на прогноз у обследуемой когорты больных в ходе рандомизированных клинических исследований [15].

Учитывая главенствующую роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных болезней, и в первую очередь АГ, одним из компонентов комбинации должен быть представитель класса блокаторов РААС — либо ИАПФ, либо БРА II. Однако ИАПФ не могут



М.Н. Кочуева

полностью блокировать образование ангиотензина II (АТ II). Поскольку ключевая роль в ремоделировании органов-мишеней при АГ отводится активности именно тканевых РААС, ИАПФ могут оказаться недостаточно эффективными относительно влияния на ремоделирование сердца, сосудов и почек (феномен ускользания эффектов ИАПФ). При этом назначение БРА II, возможно, обеспечит более полную блокаду активности РААС и одновременную стимуляцию АТ2-рецепторов, что обеспечивает позитивные «антиангиотензиновые» эффекты [15]. Установлено, что **все БРА II обладают сопоставимой с ИАПФ способностью снижать АД, а применение половины от максимальной дозы обеспечивает наступление благоприятного эффекта в 80% случаев [17] (в фиксированных комбинациях используются малые дозы препаратов).**

Наиболее часто назначаемым БРА II является валсартан. Валсартан характеризуется длительным периодом полувыведения (около 9 ч) и сильной связью с АТ1-рецепторами, что обеспечивает суточное снижение АД и позволяет принимать препарат 1 раз в день. Антигипертензивное действие валсартана изучалось в большом количестве РКИ. Антигипертензивное действие валсартана и амлодипина у больных с изолированной систолической АГ изучалась в сравнительном исследовании Val-Syst, которое выявило, что валсартан не уступал амлодипину и в 1,5 раза меньше способствовал развитию нежелательных явлений. Доказано, что время приема валсартана не влияет на стабильность его антигипертензивного действия — установлено одинаковое снижение среднесуточных значений САД и ДАД как при утреннем, так и при вечернем однократном приеме 160 мг валсартана [14, 15].

Не вызывает сомнений, что БРА II обладают выраженными органопротекторными свойствами — показано, что они обеспечивают более значимое уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ сердца (-13%) по сравнению с антагонистами кальция (-11%), ИАПФ (-10%), диуретиками (-8%) и β -адреноблокаторами (-6%). Способность валсартана уменьшать степень гипертрофии ЛЖ сердца у больных АГ продемонстрирована в ряде исследований, в одном из которых при сопоставимом по сравнению с амлодипином снижении АД индекс массы миокарда ЛЖ в группе валсартана достоверно снизился на 16%, в то время как в группе амлодипина — недостаточно, и только на 1,2% [18,19]. В исследованиях Val-PREST, VALVACE, VALUE, Val-HeFT доказана способность валсартана уменьшать риск развития рестенозов и повторных вмешательств у больных после перенесенной транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий, а у пациентов с АГ и ХСН — новых случаев фибрилляции предсердий [20-22]. Доказанным эффектом класса препаратов группы БРА II является нефропротекторный эффект с его важнейшим легко контролируемым антипротеинурическим компонентом. Получены убедительные доказательства позитивного влияния валсартана на конечные точки, а именно на снижение риска:

- сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости — на 39%;
- первичного или повторного инсульта — на 40%;
- госпитализации по поводу стенокардии — на 65%;
- госпитализации по причине СН — на 47%;
- развития расслаивающей аневризмы аорты — на 81%.

Валсартан способен значительно уменьшить риск развития новых случаев СД 2 типа

Комбісарт

Дві комбінації для різних рівнів АТ

-33%
ЗАГАЛЬНА СМЕРТНІСТЬ

-50%
РИЗИК ІНСУЛЬТУ

-33%
РИЗИК ЦД

Щоденний прийом **Комбісарту** або **Комбісарту Н** дозволяє уникнути розвитку серцево-судинних ускладнень^{1,2}

1. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chang LY, Glazer R.D. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. Hypertension. 2009;54:32-39.
2. Артериальна гіпертензія та супутня патологія // Ю.М. Срібняк. — Дніпро, 2010. — 383 с.
Інформація для спеціалістів з охорони здоров'я. Перед використанням ознайоміться з повною інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

у больных АГ, превосходя в этом отношении другие классы антигипертензивных препаратов, в том числе ИАПФ (БРА снижают риск СД почти в 2 раза). Это важнейшее свойство БРА II в условиях неуклонного роста во всем мире числа больных СД 2 типа [26–28].

Препараты группы БРА II имеют благоприятный метаболический профиль (не оказывают негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен). **Более того, валсартан у больных АГ улучшает чувствительность периферических тканей к глюкозе, в связи с чем показан пациентам с метаболическим синдромом.** Валсартан, как и другие представители класса БРА II, демонстрирует максимально высокий комплаенс [29, 30].

Таким образом, высокая антигипертензивная эффективность валсартана в широком диапазоне доз (в т. ч. низких) и у пациентов разных клинических групп (в т. ч. с сопутствующей патологией), его органопротекторные свойства, хороший профиль безопасности (в т. ч. максимальных доз препарата), что дает возможность назначать его в разное время суток, делает выбор валсартана целесообразным для комбинированной терапии больных АГ.

Рациональной рекомендуемой для лечения пациентов с АГ комбинацией является совместное использование БРА II с АК, в первую очередь с чаще всего назначаемым и наиболее подробно изученным препаратом этой группы – амлодипином. Амлодипин – АК дигидропиридинового ряда III поколения, характеризующийся длительным периодом полувыведения (до 50 ч) и, следовательно, большой продолжительностью действия, позволяющей его принимать 1 раз в сутки. Препарат отличается высокой тканевой селективностью (вазотропностью), т. е. способностью преимущественно влиять на гладкомышечные клетки сосудов (в 80 раз активнее, чем на кардиомиоциты) и вызывать выраженное снижение их периферического сопротивления, не оказывая влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Эффекты амлодипина изучены в большом количестве исследований,

из них наиболее показательными являются PREVENT, CAMELOT, ALLHAT, ELSA, VALUE и ASCOT-BPLA. В указанных испытаниях убедительно доказаны способности амлодипина достоверно:

- уменьшать темпы прогрессирования атеросклероза (уменьшать толщину комплекса интима/медиа сонных артерий);
- на 35% снижать риск госпитализаций по причине ХСН и стенокардии;
- на 33% уменьшать потребность в операциях реваскуляризации;
- на 31% снижать риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые события).

По данным широко цитируемого исследования ALLHAT, влияние амлодипина на сердечно-сосудистый прогноз оказалось сопоставимым с таковым у ИАПФ лизиноприла и по ряду позиций превосходило эффекты последнего. **Учитывая характеристики валсартана и амлодипина, не вызывают сомнений и преимущества их комбинации. Прежде всего нужно отметить, что воздействие препаратов на разные механизмы повышения АД обеспечивает в условиях комбинации более быстрое и выраженное снижение АД.** Компенсаторная активация симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, развивающаяся при выраженной дилатации резистивных сосудов под влиянием амлодипина, нивелируется в результате снижения повышенной активности РААС за счет блокады рецепторов ангиотензина II типа 1 при одновременном назначении валсартана. В результате блокады контррегуляторных механизмов повышения АД наступает вазодилатация, увеличивается диурез и выведение натрия из организма. Амлодипин и валсартан в комбинированной терапии сохраняют свои органопротекторные эффекты. Известно, что АК улучшают эластические свойства аорты и ее ветвей; вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ; позитивно влияют на состояние церебральных и коронарных артерий; занимают, по данным ряда метаанализов, одно из лидирующих мест среди препаратов с максимально выраженным кардиопротекторным эффектом [14, 15].

Большим преимуществом комбинации АК и БРА является метаболическая нейтральность препаратов обеих групп: в ряде исследований АК способствовали снижению риска новых случаев СД 2 типа, а БРА II уменьшали и инсулинорезистентность, и вероятность развития новых случаев СД 2 типа. Наличие очевидных преимуществ комбинированной терапии БРА II и АК явилось поводом для создания их фиксированной комбинации, которая впервые была представлена швейцарским препаратом Эксфорж. Препарат на сегодняшний день хорошо изучен, его эффективность, безопасность и преимущества в сравнении с монотерапией каждым из компонентов комбинации и плацебо подтверждены результатами крупных исследований.

Учитывая способность комбинации валсартана и амлодипина обеспечивать воздействие на два ключевых механизма повышения АД – контролировать сосудистый тонус и активность РААС, нивелировать контррегуляторные ответы и уменьшать риск развития побочных эффектов (периферических отеков и головных болей) в результате сбалансированной артерио- и венодилатации, а также неоспоримое удобство приема и хороший комплаенс, ПАО «Киевский витаминный завод» вывел на рынок Украины препараты под названиями Комбисарт и Комбисарт Н. Комбисарт представлен в двух вариантах доз – комбинации 5 мг и 10 мг амлодипина с валсартаном в дозе 160 мг. Комбисарт Н также выпускается в двух вариантах – в виде комбинации 5 мг и 10 мг амлодипина со 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида. Эффективность и переносимость этих двух препаратов и оригинальных препаратов Эксфорж и Эксфорж Н® (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) в терапии больных эссенциальной АГ 2 и 3 ст. прошли сравнительную оценку в ходе рандомизированных открытых исследований.

Показания для назначения двойной комбинации валсартана и амлодипина:

- Стартовая терапия при АГ 2 и 3 ст. с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.
- Стартовая терапия при АГ с сопутствующими СД 2 типа, ожирением, ИБС, ЦВБ.

• Кашель как ответ на прием ИАПФ при эффективном влиянии на АД комбинацией ИАПФ и амлодипина.

- Эффективность лечения двумя препаратами, входящими в комбинированный препарат (Комбисарт).
- АГ с начальными признаками ХСН без отека ног.
- АГ с нефропатией и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >30 мл/мин.
- АГ с мерцательной аритмией.
- АГ с гипертрофией ЛЖ сердца.

Показания для назначения тройной комбинации валсартана и амлодипина с гидрохлортиазидом:

- Стартовая терапия при АГ 2 и 3 ст. с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. со склонностью к задержке жидкости.
- Стартовая терапия при АГ с сопутствующими ожирением, ИБС, ЦВБ и недостаточной эффективностью терапии Комбисартом.
- Кашель как ответ на ИАПФ при эффективном влиянии на АД комбинацией ИАПФ, амлодипина и ГХТ.
- Эффективность лечения тремя препаратами, входящими в комбинированный (Комбисарт Н) препарат.
- АГ с признаками ХСН с отеком ног.
- АГ с нефропатией и СКФ >30 мл/мин.
- АГ с мерцательной аритмией.
- АГ с гипертрофией ЛЖ сердца.

Эксперты ВОЗ считают экономически целесообразным рекомендовать использование генериков, соответствующих по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Преимущество терапии генерическими фиксированными комбинациями с доказанными терапевтической эффективностью и безопасностью состоит в снижении экономической составляющей лечения. Таким образом, украинские пациенты получили новые возможности для эффективного контроля АД с целью предупреждения осложнений, улучшения качества и прогноза жизни.

Список литературы находится в редакции. 3y

Міністерство охорони здоров'я України
Українське Товариство Терапевтів

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

ДНІ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ В КИЄВІ

25 листопада 2016 року м. Київ

Наукова тематика конференції: сучасний розвиток гастроентерології в Україні; новітні напрямки та технології у практиці лікаря гастроентеролога; актуальні питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення; новітні підходи до освіти лікарів.

Конференцію внесено до офіційного Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводяться у 2016 році. Номер в Реєстрі 239

У разі виникнення запитань стосовно участі в конференції прохання звертатися по тел/факсу (044) 469-11-40, або по електронній пошті, E-mail: info@prostirua.com



ОБЪЯВЛЕНИЕ ДЛЯ ТЕБЯ!

- Е** – ты хочешь сделать свою жизнь интереснее, созидательнее, наполнить ее событиями и новым качеством...
- С** – ты любишь общаться с людьми, с удовольствием пишешь на разные темы...
- Л**
- И** – ты врач или скоро им станешь, это объявление для тебя!

«Медична газета «Здоров'я України»
предлагает творческим, грамотным
и ответственным людям
с медицинским образованием, опытом работы
в медицинской прессе (желательно)
и умением логически мыслить
работу в штате (для киевлян) или внештатно –
написание статей / обзоров / интервью
с возможностью время от времени ездить
в командировки.

Всех желающих попробовать свои силы
просим обращаться
по телефону: 0679996587
или отправить резюме по электронному адресу:
elvira_sabadash@inbox.ru

Мы ждем всех, кто хочет стать частью команды,
ищет интересную работу с гибким графиком
и приятным вознаграждением.