Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии

В связи с ограниченной эффективностью монотерапии артериальной гипертензии (АГ) в последнее время все чаще стал подниматься вопрос об эффективности и безопасности комбинированной терапии. Для повышения эффективности и снижения стоимости лечения, улучшения комплайенса все шире применяются фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

О возможностях современной антигипертензивной терапии и целесообразности включения диуретиков в состав современных комбинированных препаратов нашему корреспонденту рассказал **руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**

– Кому из пациентов, страдающих АГ, необходима комбинированная терапия? Много ли таких больных в нашей стране?

– В Украине насчитывается более 12 млн больных с повышенным артериальным давлением (АД). Примерно 1 млн из общего числа пациентов можно помочь только немедикаментозными методами, остальные должны получать антигипертензивные препараты. По данным эпидемиологических исследований, примерно половина всех больных, т. е. около 6 млн человек, имеют первую степень повышения АД (<160/100 мм рт. ст.); у остальных показатель АД превышает 160/100 мм рт. ст., и им показана комбинированная терапия как стартовая. Кроме того, в группе больных с АГ I ст. некоторым пациентам также показано комбинированное лечение, поскольку монотерапия оказывается не эффективной либо необходимо достичь более низких целевых уровней АД в связи с наличием высокого риска или сопутствующей патологии. Таким образом, **в общей сложности в комбинированной антигипертензивной терапии нуждаются около 7-8 млн человек.** Для улучшения результатов контроля АГ необходимо понимание важности достижения целевых уровней АД как врачами, так и пациентами, а также обеспечение реализации в нашей стране наиболее эффективных медикаментозных стратегий терапии.

– Насколько важна стратификация сердечно-сосудистого риска для выбора тактики лечения АГ?

– В настоящее время доказано, что все пациенты высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (сахарный диабет, тяжелое поражение органов-мишеней, инфаркт или инсульт, нарушение функции почек в анамнезе) нуждаются в комбинированной терапии. Подчеркну, что **больным с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений должна быть назначена комбинированная антигипертензивная терапия вне зависимости от уровня повышения АД.**

– В чем заключаются преимущества комбинированной терапии в лечении АГ?

– Назначая лечение одним антигипертензивным препаратом, можно повлиять только на ограниченное количество звеньев патогенеза АГ, чаще – на одно. Однако известно, что у пациентов высокого и очень высокого риска в развитии АГ задействованы одновременно множество патогенетических механизмов. Применение комбинации препаратов, оказывающих разнонаправленное действие, позволяет влиять на разные звенья патогенеза, что обеспечивает большую эффективность как в снижении АД, так и в профилактике кардиоваскулярных осложнений. Так, например, применение одного препарата обеспечивает снижение систолического АД на 10-15 мм рт. ст. и диастолического АД на 7-8 мм рт. ст., использование комбинированной терапии – на 25 и 17-18 мм рт. ст. соответственно.

Еще одним важным моментом является время достижения целевых показателей АД. Так, в исследовании VALUE было продемонстрировано, что у больных, у которых в течение 1-го месяца от начала лечения АД снизилось до целевого уровня, отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений. Практика показывает, что на монотерапию с применением даже самых эффективных лекарственных средств отвечают только около 50% больных, в то время как комбинированное лечение эффективно примерно у 75% больных.

– Какие комбинации антигипертензивных препаратов признаны в настоящее время наиболее эффективными?

– На сегодняшний день больным с неосложненной АГ при отсутствии специальных показаний в качестве стартовой комбинированной антигипертензивной терапии рекомендуются комбинации на основе препаратов 4 групп: тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). Эти комбинации препаратов признаны наиболее эффективными.

– Какая роль принадлежит диуретикам в комбинированной антигипертензивной терапии?

– Роль диуретической терапии в лечении АГ крайне велика. К сожалению, в нашей стране препараты данной группы все еще не используются надлежащим образом. Как известно, в 2003 г. были пересмотрены рекомендации Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (JNC-VII), в результате диуретики заняли лидирующее место в терапии АГ. Этому способствовали результаты исследования ALLHAT, в котором сравнивались классические представители трех групп антигипертензивных препаратов – тиазидоподобный диуретик хлорталидон, БКК амлодипин и ИАПФ лизиноприл. В данном исследовании у 63% пациентов было необходимо назначение нескольких антигипертензивных препаратов, причем 80,5% из них принимали диуретик. В результате получены убедительные доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости диуретиков у лиц пожилого возраста, страдающих АГ. Частота развития клинических проявлений сердечной недостаточности в группе хлорталидона оказалась ниже, чем в группе амлодипина. Таким образом, в исследовании ALLHAT подтверждены данные об эффективности и безопасности хлорталидона у больных пожилого возраста, что еще раз подчеркивает ценность диуретиков как базисного класса антигипертензивных средств.

Кроме того, известно, **что диуретики потенцируют действие всех антигипертензивных препаратов, обладающих вазодилатирующим эффектом. Это связано с некоторыми особенностями действия диуретиков, в частности с предотвращением задержки в организме натрия и жидкости, развивающейся в ответ на вазодилатацию.**

Несомненным преимуществом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является также их низкая стоимость по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство имеет немаловажное значение в тех случаях, когда приходится выбирать антигипертензивный препарат для длительной терапии больных с невысоким уровнем дохода. На сегодняшний день не вызывает сомнений эффективность комбинаций диуретиков с ИАПФ, БКК и БРА. Для всех этих комбинаций получены убедительные доказательства эффективности относительно как снижения АД, так и влияния на регресс поражения органов-мишеней и профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Говоря о значении диуретиков, следует отметить их важную роль в лечении резистентной АГ. Артериальную гипертензию считают резистентной (рефрактерной), если при назначении трех или более антигипертензивных препаратов разных классов (одним из них должен быть диуретик) в адекватных дозах не удается достичь целевого уровня АД. Только у 5-10% пациентов, у которых не удается адекватно контролировать АД, гипертензия является истинно резистентной, все остальные случаи относят к категории псевдорезистентной гипертензии. В основе истинной резистентной гипертензии часто лежит вторичная АГ. По данным ряда авторов, неадекватный режим назначения антигипертензивных препаратов является одной из ведущих причин резистентной АГ: у 73% таких пациентов можно достичь контроля АД путем назначения оптимального режима лечения с обязательным назначением диуретиков.

– Каково Ваше отношение к использованию комбинированных препаратов, включающих тиазидный и калийсберегающий диуретик?

– Одним из существенных побочных эффектов диуретической терапии является гипокалиемия. В связи с этим может быть целесообразно применение комбинаций диуретиков с калийсберегающими препаратами. Эффективность и безопасность такого режима терапии показана в исследовании INSIGHT, в котором пациенты получали нифедипин либо гидрохлортиазид в сочетании с амилоридом, способствующим уменьшению выведения ионов K^+ и Mg^{2+}. Оба лекарственных режима достоверно снижали риск сердечно-сосудистой смерти, частоту возникновения инфаркта миокарда и инсульта и развития сердечной недостаточности; при этом сочетание гидрохлортиазида с амилоридом снижало риск развития гипокалиемии и гипомагниемии примерно в 2 раза. В нашей стране применяется комбинированный препарат **Модуретик,** содержащий гидрохлортиазид и амилорид в оптимальных дозах.

– В чем преимущества применения комбинированных препаратов, содержащих среднетерапевтические дозы действующих веществ?

– Не следует забывать, что даже наиболее действенные лекарственные препараты или их комбинации будут эффективны только при условии соблюдения пациентом рекомендаций врача. В связи с этим при рассмотрении перспектив повышения эффективности антигипертензивной терапии большое внимание уделяется проблеме приверженности к лечению.

По данным целого ряда исследований фиксированные комбинации обладают максимальным потенциалом в плане улучшения комплайенса. Повышение эффективности лечения с применением комбинированных препаратов достигается за счет одновременного использования лекарственных препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза АГ, потенцирования эффекта одного препарата действием другого, повышения продолжительности действия, а также снижения частоты нежелательных лекарственных явлений за счет использования низких доз каждого из компонентов. **В целом для комбинированных препаратов характерны простота применения, повышение приверженности пациентов к лечению, лучшая переносимость, а также экономическая целесообразность.**

Подбор оптимального для каждого пациента режима дозирования при использовании комбинированных препаратов достигается двумя способами: за счет препаратов, содержащих комбинации действующих веществ в разных дозировках, либо за счет изменения режима применения препаратов, содержащих средние терапевтические дозы действующих веществ. Например, в комбинированном препарате **Ко-Ренитек** использованы средние дозы антигипертензивных препаратов (эналаприл 20 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг), что позволяет, не меняя препарат, варьировать дозировку. Так, принимая половину таблетки данного препарата, пациент получает минимально эффективную дозу действующих веществ, а принимая 2 таблетки – не превысит их допустимые дозировки.

В исследовании КЛИП-АККОРД, в котором изучалась эффективность данного препарата, врачи и пациенты высоко оценили лечение Ко-Ренитеком с точки зрения не только эффективности, но и удобства подбора дозы и приема препарата. В частности, однократный прием в сутки позволил достичь высокой приверженности больных к лечению.

– Серьезным осложнением АГ является инсульт. Существуют ли комбинированные препараты, способные предотвратить или хотя бы снизить риск этого осложнения?

– Снижение АД до целевых показателей является главным механизмом уменьшения риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Установлено, что снижение систолического АД на 2 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением риска развития инсульта на 10%. Важным преимуществом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является их способность снижать риск инсульта у больных АГ, что подтверждено в многочисленных рандомизированных исследованиях.

В исследовании LIFE риск развития инсульта снижался на 25% у пациентов, принимавших лозартан и лозартан в сочетании с гидрохлортиазидом, по сравнению с больными, которым назначали атенолол или его сочетание с диуретиком. В распоряжении украинских врачей имеется препарат **Гизаар,** содержащий лозартан и гидрохлортиазид.

– Какие исследования, посвященные комбинированной терапии с использованием диуретиков, проводились в нашей стране?

– Наша страна участвовала в проведении исследования КЛИП-АККОРД (КЛИническая Программа Антигипертензивной Комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День). В программе участвовали ведущие медицинские центры России, Украины, Республики Беларусь, Казахстана. Программа проводилась с целью изучить в условиях клинической практики антигипертензивную эффективность и безопасность лечения полнодозовой фиксированной комбинацией ИАПФ эналаприла и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (препарат **Ко-Ренитек)**. В программу включали только пациентов с АГ, у которых риск развития кардиоваскулярных осложнений оценивался как высокий и очень высокий, а антигипертензивная терапия на момент включения в программу была неэффективна или вообще не проводилась. В целом в программе приняли участие 6346 пациентов с АГ (из них 36% мужчин и 64% женщин).

! Антигипертензивная терапия препаратом Ко-Ренитек у больных с АГ высокого и очень высокого риска показала высокую антигипертензивную эффективность – целевое АД было достигнуто у 79% больных.

Лечение Ко-Ренитеком в дозе 0,5-2 таблетки 1 р/ сут характеризовалось стабильным 24-часовым антигипертензивным эффектом, достоверным снижением систолического, диастолического и пульсового АД, отсутствием влияния на исходно нормальную частоту сердечных сокращений. Терапия хорошо переносилась, отмечена низкая частота побочных эффектов. Большинство нежелательных явлений не требовали отмены препарата и проходили самостоятельно при продолжении лечения или коррекции дозы. Показатели эффективности и переносимости терапии Ко-Ренитеком не зависели от возраста, пола, наличия факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний.

Таким образом, диуретики сохраняют прочное положение среди современных антигипертензивных препаратов. Их использование в составе комбинированной терапии целесообразно в большинстве случаев АГ, что обусловлено уникальным потенцирующим эффектом данной группы препаратов и подтверждено с позиций доказательной медицины.

Подготовила ***Катерина Котенко***