

Комбинированная антигипертензивная терапия: современные возможности в лечении артериальной гипертензии

По материалам симпозиума с международным участием «Коморбидные состояния в кардиологии и функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний», 1 марта, г. Киев

Повышенное внимание мировой медицинской общественности к проблеме артериальной гипертензии (АГ) обусловлено тем, что данное заболевание характеризуется высокой распространенностью, сопряжено со значительной частотой кардиоваскулярных осложнений, нередко приводящих к инвалидизации, а также является главным фактором риска сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности. Многофакторность патогенетических механизмов заболевания обуславливает целесообразность применения комбинированной антигипертензивной терапии, в связи с чем дискуссии об оптимальном сочетании фармакологических препаратов для лечения АГ не прекращаются до настоящего времени.

Основным проблемам комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и сопутствующей патологией был посвящен доклад **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко.**

— В последние годы все больше внимания уделяется особенностям диагностики и лечения пациентов с коморбидными состояниями, характеризующимися сочетанием нескольких хронических заболеваний, число которых существенно увеличивается с возрастом и варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у больных пожилого возраста. Частота выявления коморбидных состояний у лиц 18-44 лет составляет 69%, в возрасте 45-64 лет — 93%, достигая 98% у лиц старше 65 лет (Fortin M. et al., 2005).

Состояние коморбидности является чрезвычайно важной проблемой практической кардиологии в силу значительной распространенности. Так, у пациентов с АГ в качестве сопутствующей патологии наиболее часто встречаются ишемическая болезнь сердца (69,1%), стенокардия (37,4%), ожирение (36,8%), сахарный диабет (14,4%), перенесенный ранее инфаркт миокарда (11,2%), протеинурия/микроальбуминурия (10,9%), перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (7,6%) и бронхиальная астма (7,4%). Наличие сочетания нескольких хронических заболеваний оказывает существенное негативное влияние на прогноз для жизни и увеличивает вероятность летального исхода (Munoz E. et al., 1988). Сопутствующая патология отягощает течение основного заболевания и усложняет выбор оптимальной медикаментозной терапии. По данным современной литературы для достижения целевых уровней артериального давления (АД) необходимо применение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов, что повышает эффективность лечения АГ и увеличивает приверженность к проводимой терапии. В соответствии с последними рекомендациями ESH (2009) одной из наиболее предпочтительных комбинаций антигипертензивных средств является сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция (АК). Данная комбинация характеризуется значимым антигипертензивным эффектом, оптимальной переносимостью, выраженными органопротекторными свойствами и способностью снижать кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ (Jamerson et al., 2008).

Недавно завершилось Украинское популяционное исследование АЛЪЯНС, которое показало, что отечественная кардиология имеет ряд нерешенных проблем, связанных с эффективностью проводимой фармакологической терапии многих сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, недопустимо низкой остается частота назначения статинов пациентам, имеющим показания для их применения. Среди исследуемых больных лишь 32,4% получали статины, из которых наиболее назначаемыми были аторвастатин и симвастатин. Из числа больных с сахарным диабетом (СД), нуждающихся в проведении гипогликемической терапии, лишь в 14,4% случаев было зафиксировано ее применение. Частота назначения метаболической терапии составила 2,9%. Таким образом, в соответствии с результатами проведенного исследования незначительное количество пациентов с сочетанной патологией получают адекватное лечение в Украине, что, несомненно, является важной медико-социальной проблемой, поскольку только эффективное влияние на все факторы риска и патофизиологические звенья коморбидного состояния способно снизить вероятность неблагоприятного исхода.

По данным исследования АЛЪЯНС комбинированная терапия при лечении АГ назначается 54% пациентов. Наиболее популярными среди всех групп антигипертензивных препаратов являются ИАПФ (используются у 62% больных), при этом в 26% назначается лизиноприл. Среди АК в 81,5% случаев используется амлодипин. Однако удельный вес принимаемых фиксированных комбинаций ИАПФ/АК на момент обращения не превышает 2,6%, что свидетельствует о недостаточной информированности пациентов о наличии таких комбинаций на украинском фармацевтическом рынке.

В исследовании АЛЪЯНС в целях изучения эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла/амлодипина у пациентов с АГ и сопутствующей патологией использовался Экватор (Gedeon Richter, Венгрия) в дозировке 10/5 мг (29,9% случаев) и 20/10 мг (17,2% случаев). Если целевой уровень АД не достигался, к назначенной терапии в 18,3% случаев добавляли диуретик, в 18,6% — β-адреноблокатор и 15% пациентов получали трехкомпонентную терапию в виде комбинации Экватора, диуретика и β-адреноблокатора. В результате непрерывного приема Экватора в течение 2 мес снижение систолического АД (САД) составило 37 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) — 17 мм рт. ст., средний уровень АД

уменьшился со 169/98 до 132/81 мм рт. ст. Целевой уровень АД у пациентов без СД (140/90 мм рт. ст.) был достигнут в 57,1% случаев независимо от дозы Экватора и в 46,9% — в дозе 20/10 мг, в группе пациентов с сопутствующим СД показатели АД были снижены до целевого значения (130/80 мм рт. ст.) в 8,8 и 5,5% случаев соответственно. Таким образом, Экватор является эффективным антигипертензивным средством. Вместе с тем увеличение дозы препарата не приводит к росту удельного веса пациентов, достигших целевого уровня АД.

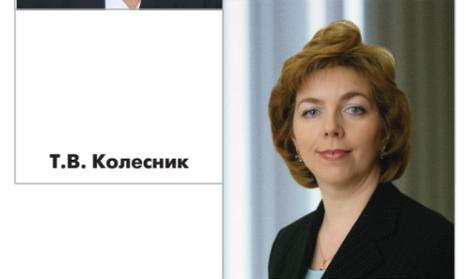
По результатам данного исследования использование Экватора в дозе 20/10 мг обеспечило более выраженное снижение общего холестерина (ОХС), чем в дозе 10/5 мг (на 0,9 и 0,69 ммоль/л соответственно). Гипохолестеринемический эффект препарата отмечался независимо от наличия или отсутствия статинов в схемах лечения исследуемых пациентов. По результатам изучения динамики показателей ОХС крови на фоне применения Экватора при назначении статинов было отмечено достоверное снижение показателя с 6,29 до 5,27 ммоль/л. Однако в группе пациентов, которые не получали статины, было также зарегистрировано достоверное снижение уровня ОХС с 5,75 до 5,09 ммоль/л. Гипохолестеринемическое влияние препарата можно объяснить антиатеросклеротическим действием амлодипина, которое было продемонстрировано в крупном проспективном клиническом исследовании PREVENT. В указанном исследовании у пациентов, получавших амлодипин, достоверно замедлялось прогрессирование атеросклеротического процесса и отмечалось уменьшение толщины комплекса интима-медиа в каротидных артериях. Кроме того, в исследовании АЛЪЯНС была продемонстрирована способность Экватора оказывать положительное влияние на уровни гликемии и микроальбуминурии, снижение данных показателей, полученное в ходе исследования, также было достоверным. Данный факт подтверждается результатами других исследований, в соответствии с которыми применение лизиноприла способствует снижению уровня гликозилированного гемоглобина (Nagy L., 1999) и выраженности микроальбуминурии (Balazsi I., 1999).

При этом 94% пациентов выразили желание продолжать в дальнейшем лечение Экватором, что свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости данного препарата.

Таким образом, Экватор является высокоэффективным антигипертензивным



М.Н. Долженко



Т.В. Колесник

препаратом, применение которого позволяет успешно контролировать уровень АД, обеспечивать органопротекцию и высокую приверженность к лечению у пациентов с АГ.

Современным принципам комбинированной антигипертензивной терапии был посвящен доклад **доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии №2 ДГМА Татьяны Владимировны Колесник.**

— Высокая эффективность контроля АД уже в течение длительного времени обеспечивается посредством применения комбинаций антигипертензивных средств. Первые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов появились в начале 60-х гг. XX века. С тех пор отношение к комбинированной терапии АГ неоднократно пересматривалось. В 80-х гг. в связи с тем, что в арсенале врачей появились новые классы высокоэффективных препаратов, популярность комбинированной терапии существенно снизилась и предпочтение было отдано монотерапии высокими дозами антигипертензивных средств. В 90-х гг. использовалась стратегия титрования доз и смены классов антигипертензивных препаратов. Осознание необходимости и целесообразности использования сочетания нескольких препаратов для эффективного контроля повышенного артериального давления произошло в начале XXI века. Определенной трансформации уже в наши дни подверглись взгляды на показания к применению комбинированной антигипертензивной терапии, эволюция которых начиналась с применения при злокачественной и «тяжелой» АГ, гипертензии с ассоциированными клиническими состояниями/заболеваниями. Затем данный подход стали использовать при умеренной степени повышения АД и резистентной АГ, а также у пациентов с проблемной приверженностью к лечению; в наши дни назначение комбинаций антигипертензивных препаратов рекомендуется в качестве начальной терапии у лиц высокого и очень высокого риска. В связи с чем при выборе тактики лечения, ключевым моментом является оценка категории риска у пациентов с АГ.

В соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2008) в большинстве случаев при лечении больных с АГ высокого и очень высокого риска в качестве стартовой терапии целесообразно использовать низкодозовую комбинацию двух препаратов. В случае если целевой уровень АД не достигнут, показано применение прежней комбинации препаратов в полной дозе либо дополнение назначенной терапии третьим препаратом в низкой дозе, если же АД по-прежнему

не удается снизить до целевых показателей, рекомендуется применение 2-3 препаратов в полной дозе.

Из возможных комбинаций антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп к предпочтительным относятся сочетания ИАПФ с диуретиком или АК и блокатора рецепторов ангиотензина II с диуретиком или АК. Таким образом, фундаментальную основу предпочтительных комбинаций антигипертензивных средств составляют препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), поскольку именно ее активации принадлежит ведущая роль в развитии сердечно-сосудистого континуума и органного повреждения у пациентов с АГ.

Комбинация ИАПФ и АК давно и с успехом используется при лечении больных АГ, поскольку каждый из этих классов препаратов обладает своим уникальным спектром действия. Доказанные биологические эффекты ИАПФ весьма многочисленны. Препараты данной группы, к которой относится лизиноприл, не только снижают АД, но и способствуют уменьшению оксидативного стресса, уровня содержания провоспалительных цитокинов, оказывают позитивное влияние на апоптоз гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, посредством чего реализуется функция органопротекции. Применение ИАПФ ведет к уменьшению жесткости стенки аорты и снижению риска развития СД за счет увеличения инсулиночувствительности периферических тканей. Кроме того, препараты данной группы характеризуются способностью улучшать функцию эндотелия, оказывать локальные внутрисосудистые противовоспалительные эффекты, и, следовательно, препятствовать процессам атерогенеза.

АК используются в кардиологии с середины 1970-х гг. Высокая эффективность препаратов данной группы в лечении пациентов с АГ убедительно доказана во многих клинических исследованиях последних лет. Амлодипин является классическим представителем АК, обладающим рядом уникальных свойств. Препарат обладает антигипертензивным эффектом, способствует уменьшению окислительного стресса, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, уменьшает активность матриксной металлопротеазы-1, -3, -7, коллагенолитическую активность, увеличивает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и, что наиболее важно, положительно влияет на снижение толщины комплекса интима-медиа и уменьшение ригидности артериальной стенки.

Таким образом, при использовании комбинации представителей двух классов препаратов – АК (амлодипина) и ИАПФ (лизиноприла), обладающих убедительной доказательной базой антигипертензивной эффективности и органопротекторного действия, реализуется механизм увеличения позитивного влияния на функцию эндотелия, состояние сосудистой стенки, процессы атерогенеза и усиления протекторных свойств относительно органов-мишеней (вазо-, церебро-, нефро-, кардиопротекция). В связи с этим комбинация ИАПФ и АК является одной из ведущих в практической кардиологии.

К преимуществам комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ и АК можно отнести, помимо увеличения выраженности антигипертензивного действия, влияние на разные прессорные системы, за счет которого уменьшается вероятность развития побочных эффектов. В частности, обладая венодилатирующими свойствами, ИАПФ уменьшают

частоту периферических отеков, развивающихся в результате артериальной дилатации под влиянием АК. Кроме того, данные препараты являются метаболически нейтральными и не оказывают неблагоприятного воздействия на метаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, что повышает ценность этой комбинации для практической медицины.

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2007 года основной целью лечения АГ является снижение длительного суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности посредством достижения целевого уровня АД, устранения факторов риска, обеспечения эффективной органопротекции. Однако в настоящее время клинического измерения уровня АД в офисе, поликлинике и стационаре не достаточно для адекватной коррекции АГ. Для осуществления контроля эффективности назначенной антигипертензивной терапии необходимым является домашнее мониторирование, оценка суточного профиля (уровень ночного, величина утреннего подъема АД, циркадный ритм АД) и вариабельности АД. В последнее время появилась возможность измерять и оценивать величину центрального аортального давления (ЦАД).

Каждый из указанных параметров имеет независимое прогностическое значение. Так, по данным Mancía G.B. (2011), при отклонении величины САД на 4,8 мм рт. ст. в пределах трех визитов к врачу, риск смерти повышается на 50%. Оптимальное лечение, по мнению автора, предполагает не только снижение, но и стабилизацию АД во избежание значительных колебаний показателя. По данным Rothwell et al. (2010), вариабельность уровня АД является независимым предиктором инсульта и коронарных событий. Повышение вариабельности АД имеет прямую связь с увеличением жесткости сосудов, структурным ремоделированием артерий и повышением общего периферического сопротивления. В качестве диагностического критерия повышенной жесткости артериальной стенки и прогрессирования атеросклероза выступает скорость распространения пульсовой волны, величина которой у пациентов с АГ вдвое превышает величину показателя у лиц с нормальным уровнем АД. Кроме того, по данным Laurent S. (2012), на каждые 10 лет возраста у пациентов с АГ увеличение скорости пульсовой волны составляет $+1,37 \pm 0,12$ м/с, что является признаком более интенсивного «старения» артериальной стенки и сопряжено с несопоставимо большим риском кардиоваскулярных осложнений. Повышение жесткости артериальной стенки ведет к увеличению показателей центрального аортального и пульсового давления. В норме уровень ЦАД на 6-12 мм рт. ст. ниже уровня брахиального АД. У пациентов с АГ нарушение соотношения данных показателей настолько выражено, что величина брахиального АД может существенно превышать уровень ЦАД. Важность определения уровня ЦАД обусловлена тем, что данный показатель считается наиболее чувствительным индикатором нагрузки на левый желудочек и является независимым предиктором развития кардиоваскулярных осложнений (коронарного, церебрального и почечного генеза). Поэтому весь комплекс медикаментозных вмешательств должен быть направлен на уменьшение артериальной ригидности, что ведет к снижению показателей как периферического, так и центрального АД, позволяет

ослабить поражение органов-мишеней и предотвратить развитие сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В 2004 году D.A. Neal и соавт. было проведено исследование, посвященное оценке изменений периферического и центрального АД на фоне терапии различными антигипертензивными препаратами (амлодипин, лизиноприл и бисопролол) у пациентов с АГ. В данной работе была продемонстрирована одинаково высокая эффективность применения амлодипина и лизиноприла относительно снижения величин периферического и центрального АД. Применение бисопролола сопровождалось менее выраженными изменениями со стороны показателей периферического АД и приводило к значительному повышению уровня центрального пульсового АД. Таким образом, для оценки действительной эффективности назначенной антигипертензивной терапии необходимым является измерение показателей как периферического, так и центрального АД в динамике.

На базе кафедры госпитальной терапии №2 Днепропетровской государственной медицинской академии в 2012 году было закончено исследование, посвященное изучению влияния Экватора (Gedeon Richter, Венгрия), содержащего фиксированную комбинацию лизиноприла в дозе 10 или 20 мг и амлодипина в дозе 5 или 10 мг, на параметры упруго-эластических свойств артериальной стенки и показатели центрального АД для анализа истинного антигипертензивного эффекта. Методом супрасистолической сфимографии была произведена оценка показателей периферической, центральной гемодинамики и упруго-эластических свойств артериальной стенки. До начала лечения у исследуемых

пациентов величина центрального САД превышала уровень периферического САД, то есть имело место патологическое соотношение показателей. В результате приема Экватора в течение 3 мес были достигнуты целевые уровни АД и, что наиболее важно, произошла положительная трансформация – соотношение величин центрального и периферического САД стало физиологическим. Подобная динамика изменений была отмечена относительно периферического и центрального пульсового АД. В результате лечения было достигнуто существенное снижение брахиального и аортального индексов аугментации, а также величины скорости распространения пульсовой волны, что свидетельствует о высокой эффективности терапии Экватором относительно уменьшения жесткости аортальной стенки. Таким образом, в исследовании была продемонстрирована не только высокая антигипертензивная эффективность Экватора, но и способность препарата нормализовать все характеристики АД и их соотношения, а также позитивно влиять на параметры упруго-эластических свойств артериальной стенки.

В заключение необходимо подчеркнуть, что приоритетом в лечении пациентов с АГ является эффективный контроль и стабилизация всех современных показателей, характеризующих АД, включая суточный профиль, вариабельность АД, нормализацию циркадного ритма, уровень ЦАД. Это является залогом эффективной органопротекции и ведет к достижению основной цели лечения пациентов с АГ – снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Подготовила **Наталья Малютина**

3

Екватор®

лизиноприл 10 мг, амлодипін 5 мг
лизиноприл 20 мг, амлодипін 10 мг

Інформаційне повідомлення.
Інформація для професійної діяльності
медичних та фармацевтичних працівників.
Застосовуйтеся за призначенням лікаря.
Перед застосуванням обов'язково
ознайомтеся з повною інструкцією.



РІХТЕР ГЕДЕОН
Заснована у 1963 році
www.richter.com.ua



ЕКВАТОР, ЕКВАТОР 20/10 Таблетки №10, №30
Склад: діючі речовини: лизиноприл, амлодипін; 1 таблетка містить: 20 мг лизиноприлу (у вигляді 21,76 мг лизиноприлу дигідрату); 10 мг амлодипіну (у вигляді 13,88 мг амлодипіну безілату); допоміжні речовини: манітін сульфат, натрію крохмалігліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна.
Показання.
Ессенціальна гіпертензія. Залежно від стану пацієнта з адекватним контролем артеріального тиску на фоні одноразового прийому лизиноприлу та амлодипіну у зазначених дозах.
Побічні реакції.
Побічні дії зазвичай мимолітні і слабо виражені, тому переривати курс терапії доводиться рідко.
Найчастіше зустрічаються: головний біль (8%), нудота (5%) і запаморочення (3%).
Інколи висловили підвищену чутливість може розвинути алергоподібний набряк з набряканням обличчя, кінцівок, губ, надгортаника і гортани. У такому випадку необхідно негайно припинити застосування препарату, який повинен знаходитися під контролем лікаря до повного зникнення набряку.
З боку нервової системи: пошкереження — запаморочення, головний біль, сонливість.
Судинні розлади: пошкереження — достаточна гіпотензія, похворання обличчя (приливи).
Загальні розлади: пошкереження — периферичні набряки, втома.
З боку нирок та сечовидільної системи: пошкереження — порушення функцій нирок.

Удвічі більше аргументів



- ✓ Оригінальна фіксована комбінація: стандартна та посилена
- ✓ Плавна, рівномірна антигіпертензивна дія
- ✓ Індивідуальний підбір дози
- ✓ Прийом — 1 раз на добу

Р. П. МОЗ України № UA-0211/01/02 від 22.11.2010.