

Комбинированное лечение гипертензивной болезни: сочетание ингибитора АПФ и тиазидного диуретика

Артериальная гипертензия (АГ) – стойкое повышение уровня артериального давления (АД): 140/90 мм рт. ст. и выше. 90-95% случаев АГ составляет гипертензивная болезнь (ГБ), в остальных случаях диагностируют вторичные, симптоматические АГ: почечные, или нефрогенные (3-4%), эндокринные (0,1-0,3%), гемодинамические, неврологические, стрессовые, обусловленные приемом некоторых веществ и АГ беременных.

В России 40% взрослого населения имеют повышенный уровень АД, при этом знают о наличии заболевания 37% мужчин и 58% женщин, а лечатся лишь 22 и 46% из них. Должным образом контролируют свое АД лишь 5,7% мужчин и 17,5% женщин.

В группах больных с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском наряду с немедикаментозным лечением рекомендуется немедленно начинать лекарственную терапию. В группах пациентов со средним и низким риском медикаментозной терапии предшествует оценка степени снижения АД и контроля других факторов риска с помощью немедикаментозной программы лечения. Рекомендуемая продолжительность немедикаментозного лечения до назначения антигипертензивных препаратов в группе среднего риска составляет 6 мес, в группе низкого риска – 12 мес.

Немедикаментозное лечение АГ включает соблюдение диеты с ограничением поваренной соли, жиров, легкоусвояемых углеводов, борьбу со стрессом, отказ от курения, ежедневную умеренную физическую активность. Модификации образа жизни придается первоочередное значение.

Конечная цель терапии ГБ – предотвратить развитие нарушений мозгового

кровотока, инфаркта миокарда (ИМ), внезапную сердечную смерть, возникновение сердечной и почечной недостаточности и улучшить отдаленный прогноз.

При назначении антигипертензивных средств больному разъясняют необходимость их приема в течение многих лет или на протяжении всей жизни; прерывистая терапия недопустима. Даже при стойком снижении уровня АД необходимо регулярно принимать меньшие дозы лекарственных препаратов (поддерживающая терапия).

Установлено, что монотерапия эффективна лишь у 30-50% пациентов даже с АГ I-II степени по классификации ВОЗ и ВНОК (140-159/90-99 и 160-179/100-109 мм рт. ст. соответственно). В крупных клинических исследованиях добиться целевого снижения уровня АД у больных с АГ удавалось лишь при использовании у большинства из них комбинации двух и более препаратов. Так, в исследовании SHEP число таких больных составило 45%, в MAPHY – 48,5%, в ALLHAT – 62%, в STOP-Hypertension – 66%, в INVEST – 80%, в LIFE – 92%.

По результатам работы отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий,

лишь 33% лечившихся пациентов с АГ ответили на монотерапию; у 22% больных для достижения целевого уровня АД потребовалось назначение двух, а у 25% – трех лекарственных средств. В 10% случаев контроль АД достигался при назначении четырех препаратов, а в 2% случаев требовалась 5-компонентная антигипертензивная терапия.

Учитывая, что в большинстве случаев рекомендуемая ВОЗ цель терапии АГ (снижение уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст.) не может быть достигнута с помощью монотерапии, необходимо шире использовать фиксированные комбинации антигипертензивных средств.

В крупных рандомизированных исследованиях применялись следующие комбинации гипотензивных средств, которые в рекомендациях ЕОГ/ЕОК 2007 г. признаны оптимальными:

- тиазидный диуретик (ТД) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- ТД и блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА);
- блокатор кальциевых каналов (БКК) и ИАПФ;
- БКК и БРА;
- БКК и ТД;
- β-адреноблокатор (БАБ) и БКК дигидропиридинового ряда.

Согласно Российским рекомендациям (2007) возможность проведения комбинированной антигипертензивной терапии внесена в алгоритм лечения даже у пациентов с I степенью (140-159/90-99 мм рт. ст.) АГ, а больным со II степенью АГ она рекомендована в подавляющем большинстве случаев. При этом комбинированную терапию уже на старте лечения, минуя стадию монотерапии, следует назначать пациентам с уровнем АД более 160/100 мм рт. ст., при наличии сахарного диабета (СД), протеинурии, хронической почечной недостаточности (ХПН), поражении органов-мишеней.

Преимущества фиксированных комбинаций гипотензивных средств продемонстрированы во многих исследованиях. В частности, I. Boger-Megiddo et al. изучали влияние комбинации диуретиков с основными классами антигипертензивных средств на риск развития ИМ или инсульта у 1305 больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) без сопутствующих хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХПН или СД 2 типа. Было установлено, что по сравнению с комбинацией диуретик + атенолол комбинация диуретик + лизиноприл сопровождается более низким риском развития ИМ (на 24%) и инсульта (на 29%).

Хотя раздельная комбинация лекарственных средств позволяет более точно подбирать дозировку, ее недостатками является нежелание отдельных больных принимать несколько таблеток одновременно и более высокая стоимость по сравнению с фиксированной комбинацией. При этом выяснилось, что стоимость комбинированных препаратов, как правило, меньше, нежели стоимость входящих в нее компонентов, назначаемых по отдельности. Концепция комбинированной терапии постепенно заняла главенствующее место среди прочих концепций, чему способствовали опыт клиницистов и новые

публикации в иностранной и отечественной литературе.

В настоящее время требования к рациональной комбинации антигипертензивных препаратов следующие:

- составляющие комбинацию препараты должны иметь доказанные клиническую эффективность и влияние на конечные точки;
- соотношение польза/цена у комбинированных препаратов должно не уступать таковому у новых антигипертензивных препаратов;
- должны быть проведены полноценные клинические испытания по стандартам GCP (Good Clinical Practice).

Комбинированная терапия позволяет также уменьшать побочные действия одного препарата через влияние другого с помощью следующих механизмов:

- биохимического (снижения гипотензивного эффекта комбинацией ТД с ИАПФ или калийсберегающими диуретиками);
- гемодинамического (блокады БАБ рефлекторной тахикардии и мышечной дрожи, вызванной антагонистами кальция вазодилатацией);
- других (таких как отеки, возникающие при лечении антагонистами кальция и купируемые добавлением ИАПФ или диуретиков).

Согласно данным G. Mancía (1994, 1997) для получения эффекта от использования комбинированной терапии с фиксированными дозами требуется соблюдение ряда правил:

- механизм действия применяемых в комбинации компонентов должен быть различным и дополняющим;
- используемые препараты должны обладать гипотензивным синергизмом в сравнении с каждым медикаментом в отдельности;
- препараты должны минимально влиять на гуморальные параметры;
- комбинация препаратов должна вызывать минимальный побочный эффект.

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (доказанные), возможные и нерациональные. Рациональные комбинации: ИАПФ + диуретик, БРА + диуретик, БКК + диуретик, БРА + БКК, ИАПФ + БКК.

Существуют фиксированные комбинации в виде готовых лекарственных форм, удобные в применении и повышающие приверженность пациентов к терапии:

- ИАПФ + антагонист кальция (Экватор);
- ИАПФ + диуретик (Ко-Диротон и др.);
- БРА + диуретик;
- БРА + антагонист кальция;
- антагонист кальция (дигидропиридиновый) + БАБ;
- антагонист кальция (недигидропиридиновый) + ИАПФ;
- антагонист кальция (дигидропиридиновый) + диуретик;
- БАБ + диуретик.

Основной компонент перспективной комбинации антигипертензивных препаратов – ИАПФ. Этот класс лекарственных средств, помимо гипотензивного действия, имеет обширную доказательную базу относительно их органотективных свойств. Отмечена успешность применения ИАПФ с целью снижения риска осложнений и улучшения прогноза ИМ, постинсультного периода, острой и хронической сердечной недостаточности, почечной дисфункции, которые часто ассоциированы с АГ.

Согласно имеющимся метаанализам ИАПФ в большей степени уменьшают массу гипертрофированного миокарда



10 или 20 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида по 10 или 30 таблеток в упаковке

**ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕЧЕНЬ**

NB! Усиление гипотензивного действия

**NB! Снижение частоты
побочных эффектов**

NB! Удобство приема — 1 раз в день



ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА



Рихтер Гедеон

Создан в 1901 году

www.richter.com.ua

левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с другими антигипертензивными препаратами на каждый 1 мм рт. ст. снижения АД. Это позволяет предположить, что регресс гипертрофии миокарда ЛЖ при лечении ИАПФ связан не только с АД-снижающим действием, но и с другими механизмами.

Так, при применении этого класса лекарственных средств отмечается снижение повышенного внутрисердечного давления и антипротеинурическое действие, что реализуется в замедлении темпов уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развития терминальной ХПН.

Гипотеза о предполагаемой роли ангиотензина II в повреждении сосудистой стенки и ремоделировании мелких и резистивных артерий послужила основой исследований, в которых было показано, что препараты этой группы улучшают эластические характеристики крупных артерий, преодолевают сосудистое ремоделирование (восстановление нормального соотношения между толщиной сосудистой стенки и просветом сосуда), нормализуют нарушенную эндотелиальную функцию.

Первые клинические доказательства коронаротропного действия ИАПФ были получены в исследованиях HOPE и EUROPA, что позволило рекомендовать эти препараты для лечения больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, различными формами ИБС.

Комбинация ТД и ИАПФ является одной из наиболее популярных в терапии АГ благодаря высокой эффективности, защите органов-мишеней, хорошей безопасности и переносимости, фармакоэкономической выгоде.

Приведем пример. В крупном ретроспективном исследовании у 48 212 больных АГ оценивали уровень их комплаентности. Установлено, что через год после назначения гидрохлортиазида (ГХТ) в качестве монотерапии 70,1% пациентов отказались от приема препарата, в то время как после назначения ГХТ в фиксированной комбинации с ИАПФ количество пациентов, отказавшихся от антигипертензивной терапии, было вдвое меньше.

ТД и ИАПФ потенцируют действие друг друга за счет дополняющего влияния на звенья патогенеза АГ и блокирования контррегуляторных механизмов. Снижение объема циркулирующей крови вследствие натрийуреза приводит к стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чему противодействуют ИАПФ. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ недостаточно эффективны, и добавление ТД, приводящего к повышению активности РААС, позволяет ИАПФ реализовать свое действие. ИАПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние ТД на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Примером современной комбинации ИАПФ и ТД является сочетание в одной таблетке лизиноприла и ГХТ (препарат Ко-Диротон). Таблетка может содержать либо 10 мг лизиноприла и 12,5 мг ГХТ (голубого цвета), либо 20 мг лизиноприла и 12,5 мг ГХТ (зеленого цвета).

Лизиноприл уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, уровень АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности к нагрузкам у больных ХСН, расширяет артерии в большей степени, чем вены. При длительном применении уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и стенок артерий резистивного типа. Кроме того, лизиноприл улучшает

кровоснабжение ишемизированного миокарда, увеличивает продолжительность жизни больных ХСН, замедляет прогрессирование дисфункции ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ.

Пища не влияет на всасывание лизиноприла. Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде исключительно почками. После многократного введения эффективный T_{1/2} лизиноприла составляет 12 ч. Нарушение функции почек замедляет выведение лизиноприла, но это замедление становится значимым только тогда, когда СКФ составляет <30 мл/мин. В небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер.

Антигипертензивный эффект развивается через час после приема препарата, достигает максимума через 6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При АГ эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес. При отмене препарата не наблюдается выраженного повышения уровня АД.

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией препарат способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

Преимущества лизиноприла по сравнению с другими ИАПФ заключаются в том, что он является исходно активной лекарственной формой с длительным периодом действия и практически не связывается с белками крови. Отсутствие биотрансформации в печени позволяет эффективно и безопасно применять лизиноприл у больных с различными нарушениями функции этого органа. На его эффективность и безопасность не оказывают влияния ни прием алкоголя, ни одновременное назначение других лекарственных средств, включая сердечные гликозиды, антикоагулянты, антиаритмические средства.

Помимо влияния на активность РААС, лизиноприл обладает способностью снижать уровень норадреналина в крови, что свидетельствует о подавлении активности симпатической нервной системы (играющей огромную роль в патогенезе ГБ и ХСН) и является результатом ослабления ангиотензин II-зависимого выброса норадреналина. В частности, по данным E.M. Gilbert и соавт., через 12 нед приема лизиноприла в дозе 5-20 мг/сут отмечено значительное снижение концентрации норадреналина в правом предсердии и уменьшение средней частоты сердечных сокращений.

Гидрохлортиазид – ТД, эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивными свойствами; гипотензивное действие развивается за счет расширения артериол. ГХТ не подвергается метаболизму, но быстро выводится через почки. T_{1/2} препарата колеблется от 5,6 до 14,8 ч. Не менее 61% принятого внутрь препарата выводится в неизменном виде в течение 24 ч. ГХТ проникает через плацентарный барьер, но не через гематоэнцефалический барьер.

Диуретический эффект развивается через 1-2 ч, достигает максимума через 4 ч и сохраняется на протяжении 6-12 ч. Антигипертензивное действие наступает через 3-4 дня, для достижения полного терапевтического эффекта может потребоваться 3-4 нед. В многоцентровых исследованиях было показано, что длительный прием ТД в малых дозах (6,25-25 мг) является безопасным.

Диуретики остаются препаратами выбора при лечении изолированной систолической АГ у пожилых пациентов, применяются для усиления антигипертензивного эффекта других препаратов, в первую очередь ИАПФ. Целесообразность комбинации ИАПФ с ТД для более эффек-

тивного контроля АД и предупреждения сосудистых осложнений (в частности, инсульта) убедительно доказана многоцентровыми исследованиями (Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., 2011). Лизиноприл и ГХТ при совместном применении оказывают аддитивный антигипертензивный эффект.

Нужно подчеркнуть, что эта комбинация была разработана еще в XX веке, когда на фоне лечения более чем 800 больных с АГ было показано, что при добавлении к лизиноприлу диуретика ГХТ повышенный уровень АД снижается существенно, при этом уменьшается риск развития гипокалиемии. Было также установлено, что оптимальным является применение лизиноприла в дозе 10 мг с ГХТ 12,5 мг. Эта комбинация особенно эффективна у пожилых больных.

Ко-Диротон назначают пациентам с АГ, которым показана комбинированная терапия. В этом случае препарат применяется по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если в течение 2-4 нед не удается достичь должного терапевтического эффекта, доза лекарственного средства может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в сутки.

Больным с СКФ 30-80 мл/мин препарат можно назначать только после подбора дозы отдельных его компонентов. Рекомендованная начальная доза лизиноприла при неосложненной почечной недостаточности составляет 5-10 мг.

Применение Ко-Диротона во время беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. В период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

В доступной литературе удалось обнаружить несколько сообщений о клинических исследованиях комбинации лизиноприла с ГХТ у пациентов с АГ. V. Gergs и соавт. изучали эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла (20 мг) и ГХТ (12,5 мг) у 297 больных АГ. Ранее всем пациентам назначалась гипотензивная терапия, но часть из них самостоятельно прекратила прием препаратов, а у других на фоне проводимой терапии целевой уровень АД не был достигнут. При приеме фиксированной комбинации лизиноприла и ГХТ через 12 нед лечения у 81,5% больных отмечалось снижение АД до уровня менее 140/90 мм рт. ст., при этом средний уровень АД снизился с 161,1/98,5 до 138,4/83,9 мм рт. ст. Наиболее значимое снижение уровня АД наблюдалось в подгруппе пациентов с исходно более высокими значениями (>180/110 мм рт. ст.) и в среднем составило 48,1/23,8 мм рт. ст. Среди побочных действий лишь у 1,7% больных отмечалась сухая кашель, а у 1,6% – сухость во рту, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Дальнейший анализ результатов этого исследования показал существенное уменьшение выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ на фоне приема фиксированной комбинации лизиноприла и ГХТ.

В аналогичных исследованиях также были получены данные, свидетельствующие о существенном уменьшении выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ на фоне приема фиксированной комбинации лизиноприла с ГХТ.

В Финляндии было обследовано 1156 пациентов в возрасте 30-70 лет с неконтролируемой АГ на фоне медикаментозной терапии. После рандомизации больным либо увеличивали дозу ранее принимаемых препаратов, либо заменяли недостаточные эффективные антигипертензивные средства на лизиноприл в комбинации с ГХТ. Эта замена обеспечила более эффективный контроль уровня АД с меньшим количеством побочных явлений по сравнению с «оптимизацией» ранее неэффективной лекарственной терапии.

V.V. Patel и соавт. изучили влияние комбинаций диуретиков с основными

классами антигипертензивных средств на риск развития ИМ или инсульта у 1305 больных АГ и ИБС без сопутствующих ХСН, ХПН или СД 2 типа. Прием ТД в комбинации с лизиноприлом сопровождался более низким риском развития ИМ и инсульта, чем прием диуретика в комбинации с атенололом.

А.О. Шевченко, Е.В. Дворянкова, О.П. Шевченко, Ю.В. Шилова (2011) сообщают о сравнительном применении Ко-Диротона, эналаприла и ГХТ при АГ у 83 больных псориазом и ожирением. Проведенное исследование показало, что Ко-Диротон, обладая переносимостью, сопоставимой с таковой эналаприла в дозе 10 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут, оказывает более выраженное гипотензивное действие. Среди больных, получавших Ко-Диротон, снижение АД до целевого уровня отмечено в 83% случаев, в то время как на фоне приема эналаприла и ГХТ этот показатель составил 48 и 44% соответственно. Анализ лабораторных показателей на фоне лечения показал, что в группе больных, получавших Ко-Диротон, но не эналаприл или ГХТ, отмечено достоверное снижение уровней мочевины, креатинина, АЛТ и АСТ.

М.П. Савенков, С.Н. Иванов, Л.А. Соломонова, А.М. Савенкова, С.В. Иванова (2009-2010) применяли Ко-Диротон у 15 больных (11 мужчин и 4 женщины) в возрасте 56-75 лет с АГ II-III степени, высокой степенью риска АГ, у которых предварительно проводившаяся на протяжении 3-4 нед монотерапия лизиноприлом (Диротон) в суточной дозе 10-20 мг была недостаточно эффективной. Из 15 пациентов 9 были многолетними курильщиками, 8 имели избыточную массу тела. Все больные вели малоподвижный образ жизни. У 5 пациентов отмечена стабильная стенокардия напряжения I-II функционального класса.

Ко-Диротон назначался в начальных дозах: лизиноприл – 10 мг, ГХТ – 12,5 мг. Эффективность лечения оценивалась на 3-4-й неделе лечения. При недостижении целевого уровня АД доза лизиноприла удваивалась, то есть назначался препарат Ко-Диротон с дозировками лизиноприла и ГХТ 20/12,5 мг. В результате монотерапии лизиноприлом наблюдалось некоторое снижение уровня АД, однако оно было недостаточным и сопровождалось уменьшением диуреза и утром, и вечером.

На фоне применения фиксированной комбинации лизиноприла с ГХТ отмечалось дополнительное снижение уровня АД, увеличение дневного и уменьшение ночного диуреза.

Целевое снижение уровня АД было достигнуто у 12 из 15 больных, причем в трех случаях потребовалось применение Ко-Диротона с фиксированной дозой лизиноприла 20 мг, еще в трех случаях – БКК амлодипина в дозе 2,5 мг. Лечение хорошо переносилось больными, лишь в одном случае было отмечено транзиторное появление кашля, прошедшее самостоятельно, без отмены препарата.

Авторы сделали вывод о том, что Ко-Диротон необходимо назначать при наличии следующих факторов: пожилой возраст больными, табакокурение, гиподинамия, избыточная масса тела и другие факторы риска, способствующие задержке жидкости, недостаточный эффект монотерапии ИАПФ, повышение уровня АД на фоне уменьшения дневного диуреза, отсутствие ночного снижения АД, микроальбуминурия и другие признаки нефропатии, сердечная недостаточность, метеонестабильность при резких колебаниях атмосферного давления.

Применение Ко-Диротона следует ограничивать в периоды экстремально жаркой погоды и при значительной потере жидкости и электролитов.

Список литературы находится в редакции.

«Русский медицинский журнал» №3, 2012г.