

МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская*

Российский университет дружбы народов. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская*

Российский университет дружбы народов. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Обсуждается место фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии (АГ). Рассмотрены теоретические и практические аспекты комбинированной терапии, принципы рациональной комбинированной терапии. Проанализированы современные рекомендации по использованию фиксированных комбинаций, в том числе в качестве стартовой антигипертензивной терапии. Приведена классификация комбинаций и проанализированы преимущества и ограничения использования некоторых из них. Освещено место фиксированной комбинации бета-адреноблокатора бисопролола и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (Лодоза) в лечении АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бисопролол, гидрохлортиазид.

РФК 2010;6(4):550-557

Implication of the fixed combinations in the hypertension treatment

Z.D. Kobalava, J.V. Kotovskaya*

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukcho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

The role of fixed combinations in the hypertension (HT) treatment is discussed. Theoretical and practical aspects of combination therapy, principles of rational combination therapy are present. Current guidelines on the use of fixed dose combinations, including start antihypertensive therapy are analyzed. Classification of combinations, advantages and limitations of some of them implementation are also presented. Significance of beta-blocker bisoprolol and thiazide diuretic hydrochlorothiazide fixed combination (Lodoz) is shown in HT treatment.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, fixed combination, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):550-557

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kotovskaya@bk.ru

Введение

Цель антигипертензивной терапии — снижение риска, ассоциированного с повышенным АД, без ухудшения качества жизни. Выбор препаратов для лечения АГ основывается на их способности снижать АД и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность. Убедительно доказано, что снижение АД *per se* является главным определяющим фактором для улучшения прогноза больных АГ. Адекватный контроль АД, как правило, достигается при использовании рациональной комбинированной терапии, позиции которой все больше укрепляются в современных рекомендациях по АГ [1-4]. Так, в документе, посвященном обновлению рекомендаций ЕОК/ЕОАГ по АГ [4], подчеркивается, что деление препаратов на первую, вторую и последующие линии выбора не имеет под собой научных и практических оснований ввиду потребности в комбинированной терапии для достиже-

ния целевого АД у большинства пациентов. Эксперты Американского общества по АГ в начале 2010 г. опубликовали специальный документ, в котором сформулирована позиция общества в отношении комбинированной терапии при АГ, приведены фармакологические обоснования для выбора специфических комбинаций препаратов и критерии групп пациентов, у которых комбинированная терапия может быть использована как первый шаг в лечении АГ [5].

Комбинированная терапия: практическая потребность

Регуляция уровня АД в человеческом организме осуществляется благодаря взаимодействию трех основных факторов: экскреции натрия почками, и как следствие объема циркулирующей плазмы, функции сердца и сосудистого тонуса. Эти три фактора регулируют объем внутрисосудистой жидкости, сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление, которые являются немедленными гемодинамическими детерминантами уровня АД. Ренин-ангиотензиновая система (РААС) и симпатическая нервная система (СНС) участвуют в регуляции этих параметров в режиме реального времени. Кроме того, на уровень АД влияют генетические факторы, диета и факторы окружающей сре-

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации РУДН

Котовская Юлия Викторовна, профессор, д.м.н., профессор той же кафедры

ды. Повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, специфическую причину удается идентифицировать редко. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, лекарственное воздействие на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность снижения АД, даже если воздействие было направлено на доминирующий патофизиологический механизм. Как следствие, ограниченная способность снижать АД наблюдается для всех классов антигипертензивных препаратов.

В недавнем мета-анализе Law et al., в который были включены данные 354 рандомизированных двойных слепых исследований, среднее плацебо-корректированное снижение АД на фоне монотерапии составило 9,1/5,5 мм рт.ст. [6]. При этом различия между тиазидными диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II и антагонистами кальция были минимальны. Ранее такие данные были получены и в Treatment of Mild Hypertension study, в котором сопоставимое снижение АД было отмечено при длительном применении тиазидного диуретика, бета-блокатора, антагониста кальция, альфа-блокатора и ингибитора АПФ [7].

Результаты многочисленных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали, что достижение целевого АД при использовании монотерапии возможно далеко не всегда. В исследовании Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) только 26% достигли целевого АД при использовании монотерапии, даже с учетом того, что целевой уровень АД у больных с сахарным диабетом (36% группы наблюдения) в данном исследовании был установлен как <140/90 мм рт.ст., а не <130/80 мм рт.ст., как того требуют современные руководства [8]. В исследовании Hypertension Optimal Treatment trial (HOT) при использовании монотерапии 33% больных достигли целевого уровня АД (только диастолического), 45% для этого потребовалось 2 препарата, 22% – три и более [9]. Средний уровень систолического АД в конце этого исследования составил 141 мм рт.ст., что указывает на то, что даже большему числу больных была необходима комбинированная терапия для достижения целевого АД в соответствии с современными стандартами. В исследовании Losartan Intervention for Endpoints trial (LIFE) для достижения АД <140/90 мм рт.ст. у больных с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка и исходным уровнем АД 175/98 мм рт.ст. более чем в 90% требовалось не менее двух антигипертензивных препаратов [10].

пертензивных препаратов [10].

Важность блокирования нескольких патофизиологических механизмов повышения АД недооценивается в исследованиях с использованием так называемого «последовательного» подхода. Этот подход основывается на широкой вариабельности антигипертензивного ответа на различные классы препаратов [11]. В исследовании Strategies in Treatment of Hypertension study (STRATHE) [12] лечебный подход, основанный на начале антигипертензивной терапии с низкодозовой комбинации, сравнивался с подходом, основанном на монотерапии. Последний подразумевал начало лечения с бета-блокатора с переходом на монотерапию ингибитором АПФ, затем – антагонистом кальция при сохранении уровня АД >140/90 мм рт.ст. Через 9 месяцев частота достижения целевого АД была достоверно выше в группе больных, начавших лечение с низкодозовой комбинации (62%), по сравнению с теми, у которых использовалась последовательная стратегия (49%) [12].

Суммарные данные показывают, что, по крайней мере, 75% пациентам требуется комбинированная терапия для достижения рекомендованного уровня целевого АД [1-5]. Важность достижения целевого АД у конкретного пациента трудно переоценить. В крупных контролируемых клинических исследованиях даже незначительные различия в уровне АД на фоне лечения часто приводили к значительным различиям в клинических исходах.

Комбинированная терапия: теоретические аспекты

Эффективность. Рациональная комбинированная терапия подразумевает совместное назначение двух и более тщательно подобранных антигипертензивных препаратов. Предпочтительно включение в комбинацию препаратов с доказанной способностью снижать риск сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. Фундаментальным требованием к любой комбинации является доказанное более выраженное снижение АД, чем при использовании компонентов в монотерапии. Это может быть достигнуто при комбинировании препаратов, воздействующих на разные прессорные механизмы или эффективно блокирующих контррегуляторные ответы.

Комбинирование двух препаратов может привести к частичной или полной аддитивности их гипотензивного эффекта. Выраженность взаимного усиления снижения АД зависит от того, насколько отчетливо действие каждого компонента в отношении прессорного механизма, на который он направлен, и от того, насколько различаются точки приложения действия препаратов, используемых в комбинации.

Комбинирование препаратов разных классов при-

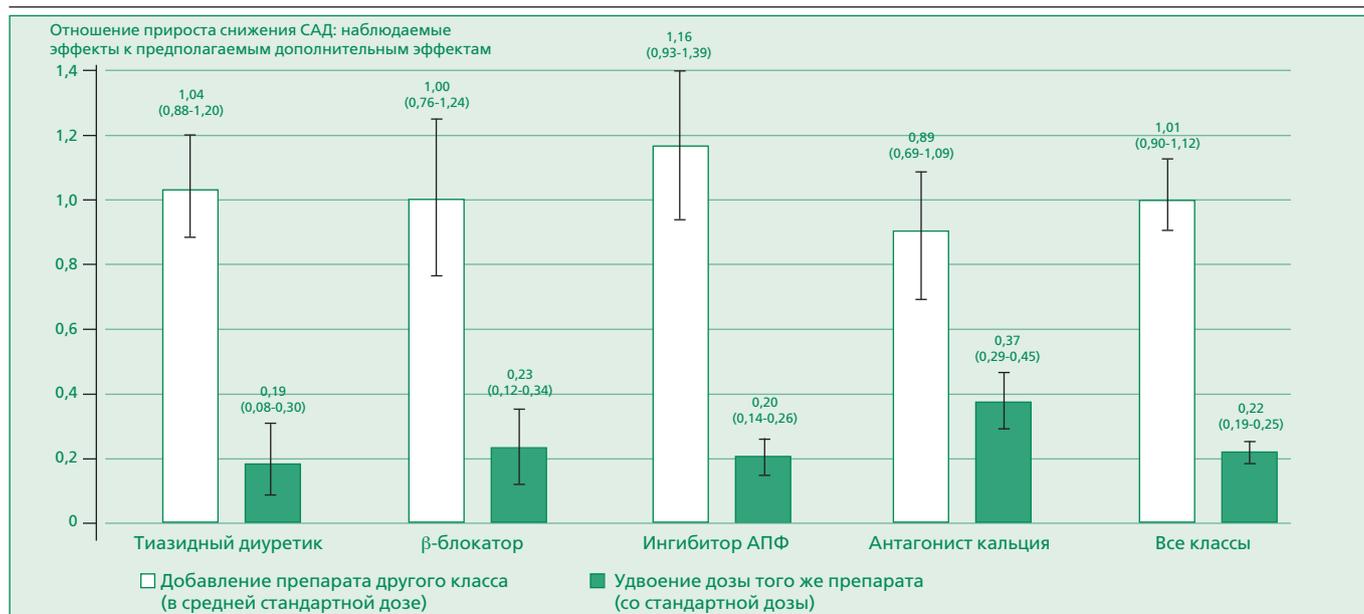


Рис. 1. Эффективность удвоения дозы одного препарата или добавления второго в отношении снижения систолического АД [13]

близительно в 5 раз более эффективно в отношении снижения АД, чем удвоение дозы одного препарата (Рис. 1) [13]. Другим важным требованием к комбинации препаратов является их фармакокинетическая совместимость, что подразумевает плавное и длительное снижение АД и его поддержание на протяжении всего междозового интервала [14].

Эти основополагающие принципы лежат в основе как совместного применения антигипертензивных препаратов в виде отдельных компонентов, так и при использовании так называемых «фиксированных» комбинаций двух препаратов в одной таблетке.

Переносимость. Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования лекарственных средств. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого [14]. Большинству антигипертензивных препаратов свойственны дозозависимые нежелательные явления, следовательно, использование высоких доз сопровождается ухудшением профиля переносимости. При таких условиях комбинация позволяет использовать компоненты в более низких дозах, что позволяет уменьшить дозозависимые нежелательные эффекты.

Приверженность. Длительная приверженность лечению необходима для поддержания контроля АД, и использование рациональных комбинаций могут способствовать достижению этой цели. В недавнем исследовании Kaiser Permanente с участием более 85 000 пациентов приверженность лечению находилась в обратной связи с количеством принимаемых препаратов и составляла 77,2%, 69,7%, 62,9%, и 55% при назначении монотерапии, двух-, трех- и четырехкомпо-

нентных режимов лечения, соответственно [15]. С другой стороны, имеются данные о том, что снижение приверженности выглядит еще более существенным при увеличении кратности приема препаратов в день, составляя около 71% при однократном и снижаясь до 61%, 50% и 31% при двукратном, трехкратном и четырехкратном назначении в день, соответственно [16]. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет избежать увеличения количества принимаемых таблеток и значительно упростить режим дозирования. Мета-анализ 9 исследований, в которых сравнивалось назначение комбинаций в фиксированной форме или в виде отдельных компонентов, показал, что использование подхода «два препарата в одной таблетке» позволяет улучшить приверженность на 26% [17].

Следует подчеркнуть, что упрощение режима лечения является единственной стратегией, реально способной улучшить приверженность пациентов лечению.

Нередко ключевым аспектом длительной приверженности лечению становится стоимость препаратов. Стоимость фиксированных комбинаций может быть ниже по сравнению со свободными за счет использования компонентов в более низких дозах, а также за счет комбинирования оригинального препарата с качественным дженериком. Конечно, использование комбинированных комбинаций не является панацеей в решении проблемы приверженности пациентов лечению, но может эффективно способствовать ее улучшению.

Комбинированная терапия как стартовое лечение АГ

Ввиду того, что большинству пациентов требуется назначение двух и более препаратов для достижения

контроля АД, перед каждым врачом встают два ключевых вопроса при выборе начальной тактики ведения пациента: следует ли начать лечение с монотерапии или комбинации двух препаратов? И второй: если начинать с комбинации, то что следует предпочесть — свободную или фиксированную комбинацию?

Позиции комбинированной антигипертензивной терапии как стратегии стартового лечения АГ существенно укрепились в современных рекомендациях. Начиная с рекомендаций экспертов Объединенного Национального Комитета США 1997 г. (ОНК VI) предусматривается возможность начала лечения с низкодозовой комбинации двух препаратов, при этом под «низкодозовой» понимается использование двух препаратов в дозах, неэффективных в монотерапии.

Следует отметить, что рекомендации использования комбинации двух препаратов в качестве стартового режима лечения основываются преимущественно на теоретических предпосылках, а не на научных данных. В контролируемых клинических исследованиях эта стратегия использовалась значительно реже, чем последовательный подход. Привлекательным фактором является возможность воздействия на несколько патофизиологических механизмов повышения АД уже на старте лечения, нейтрализация контррегуляторных механизмов позволяет значительно быстрее достигать целевого АД. Более благоприятный профиль переносимости комбинаций некоторых препаратов по сравнению с монокомпонентами наряду с быстрым успехом лечения потенциально оказывает положительное влияние на дальнейшую приверженность лечению.

Ряд недавно завершившихся исследований показал важную взаимосвязь между сроками достижения контроля АД и клиническими исходами. В исследовании Val-sartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VAL-UE) было продемонстрировано, что у пациентов, которые достигли целевого АД уже через 6 месяцев после начала лечения, частота исходов была значительно ниже на протяжении 5 лет наблюдения независимо от режима лечения [18]. Аналогично в International Verapamil SR-Trandolapril study (INVEST) более низкий риск сердечно-сосудистых событий был отмечен у пациентов, у которых уровень АД < 140/90 мм рт.ст. поддерживался на протяжении большего периода времени [19]. Эти данные предполагают целесообразность адаптации терапевтических подходов с целью сокращения сроков достижения контроля АД до нескольких месяцев.

Несколько исследований подтвердили, что использование фиксированных комбинаций на старте лечения позволяет более быстро достичь контроля АД. В исследовании Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension study (ACCOMPLISH), первом крупном исследовании с оценкой конечных точек, в котором

лечение начиналось с фиксированных комбинаций, уровень АД < 140/90 мм рт.ст. был достигнут у 73% больных через 6 месяцев [20]. В канадском исследовании Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension study (STITCH) сравнивалась эффективность алгоритмов начала лечения с фиксированных комбинаций или с монотерапии в условиях 45 «реальных практик» семейных врачей. Частота достижения целевого АД через 6 месяцев составила 65% при начале лечения с фиксированных комбинаций против 53% среди пациентов, которым лечение было начато с монотерапии с последующим переходом на комбинированный режим. При этом начало лечения с фиксированной комбинации не сопровождалось увеличением количества нежелательных явлений по сравнению с традиционным подходом, считающимся теоретически более безопасным [21].

В рекомендациях ОНК VII 2003 г. было предложено так называемое правило «20/10», подразумевающее начало лечения с использования комбинации из двух препаратов в стартовых дозах при исходном уровне АД на $\geq 20/10$ мм рт.ст. выше целевого (т.е. при АД > 160/100 мм рт.ст. у больных с неосложненной АГ и > 150/90 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета и других состояний, требующих достижения более низкого уровня целевого АД) [2]. Современные российские и европейские рекомендации предлагают использование комбинации двух препаратов для стартовой терапии у больных со АГ 2-3 степени при высоком/очень высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений [1,3,4].

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов могут быть использованы как стартовая терапия у пациентов с потенциальной потребностью в многокомпонентном лекарственном режиме, как «второй шаг» — у пациентов с частично контролируемым АД на фоне монотерапии как замена независимо подобранных доз отдельных компонентов [1-5]. Удобство применения является наиболее важным преимуществом фиксированных комбинаций двух препаратов: прием одной таблетки, содержащей два препарата, более удобен для пациента. Кроме того, фиксированные комбинации являются заведомо рациональными и эффективными, а часто и лучше переносимыми, что позволяет достигать контроля АД в более короткие сроки [21-23]. Современные фиксированные препараты представлены комбинациями компонентов в разных дозировках, что позволяет титровать дозы как одной, так и обеих составляющих. Например, фиксированная комбинация бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз) доступна не только в виде низкодозовой комбинации 2,5 мг бисопролола/6,25 мг, но и с содержанием 5 и 10 мг бисопролола.

Предпочтительные, приемлемые и неприемлемые двухкомпонентные комбинации антигипертензивных препаратов

Комбинации двух антигипертензивных препаратов разных классов принято разделять на рациональные (предпочтительные), возможные (приемлемые) и нерациональные (неприемлемые). К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относят комбинацию бета-адреноблокатора с недигидропиридиновым антагонистом кальция, ИАПФ с калийсберегающим диуретиком, бета-адреноблокатора с препаратом центрального действия. Результаты исследования ONTARGET [24] позволяют считать эту комбинацию при АГ нерациональным ввиду значительного повышения риска серьезных нежелательных явлений.

К возможным комбинациям антигипертензивных препаратов относятся сочетание ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II с бета-адреноблокатором. Как правило, совместное назначение этих препаратов пациенту с АГ диктуется наличием ИБС или хронической сердечной недостаточности.

К рациональным комбинациям относятся, как правило, не просто фармакологически обоснованные сочетания препаратов разных основных классов антигипертензивных препаратов, но и широко применявшиеся в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и доказавшие свою способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Рациональные комбинации можно разделить на содержащие тиазидный диуретик (ИАПФ + тиазидный диуретик, блокатор рецепторов ангиотензина II + тиазидный диуретик, бета-адреноблокатор + тиазидный диуретик, антагонист кальция + тиазидный диуретик) или антагонист кальция (ИАПФ + антагонист кальция; блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция; дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор). Именно рациональные комбинации (за исключением антагонист кальция + тиазидный диуретик) представлены в фиксированных комбинациях.

Сегодня, особенно после завершения исследований ACCOMPLISH, ведется много, и часто надуманных, споров о том, какая комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы – с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция – предпочтительна. Следует отметить, что обе эти комбинации являются эффективными и рациональными, и решение в пользу той или иной комбинации должно приниматься врачом с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Наибольшие дискуссии на сегодняшний день вызывает использование комбинации бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика – представителей двух классов препаратов, представляющих «золотой фонд» кардиологии.

С фармакологической точки зрения эта комбинация является рациональной, их антигипертензивный эффект является полностью аддитивным. Антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов реализуется через уменьшение сердечного выброса и подавление продукции ренина в юстагломерулярном аппарате почек. Последний эффект подавляет активацию РАСС, вызванную тиазидным диуретиком. Тиазидный диуретик препятствует задержке жидкости, которая может быть следствием приема бета-адреноблокатора. Длительный прием тиазидного диуретика сопряжен со снижением общего периферического сопротивления, что нивелирует потенциальный противоположный эффект бета-адреноблокатора. Главным аргументом против использования этой комбинации служат ее потенциальные нежелательные метаболические эффекты, прежде всего – повышение риска развития сахарного диабета. Однако следует отметить, что, несмотря на то, что риск развития новых случаев сахарного диабета был выше у пациентов, принимавших эту комбинацию (например, в исследованиях LIFE, INVEST, ASCOT), и существование возможных патофизиологических объяснений этого эффекта, утверждение об однозначной препарат-зависимости развития сахарного диабета при АГ остается противоречивым. Следует помнить о том, что само по себе наличие АГ ассоциировано с более высоким риском развития сахарного диабета в течение жизни. О том, что недостаточный контроль АД на фоне антигипертензивной терапии может быть независимым фактором риска развития сахарного диабета, показало исследование Izzo R et al. [25]. При наблюдении за 1 754 пациентами без сахарного диабета (средний возраст 52 года, 43% женщины), получавшими антигипертензивную терапию, в течение 3,4 лет у 109 развился сахарный диабет. При этом среди пациентов с уровнем АД >140/90 мм рт.ст. частота развития сахарного диабета была в 2 раза выше (8% против 4%, $p < 0,0001$), чем у лиц с контролируемой АГ. После коррекции по исходному уровню систолического АД, индексу массы тела, семейному анамнезу диабета, физической активности неконтролируемый уровень АД сохранял свое высокое предсказывающее значение (относительный риск 2,10, $p < 0,0001$). Более того, относительный риск, связанный с недостаточным контролем АД, превосходил таковой для возраста (1,02 на каждый год жизни, $p < 0,03$) и исходного уровня гликемии натощак (1,10 на 1 мг/дл, $p < 0,001$). После введения поправки на состав антигипертензивной терапии риск развития сахарного диабета при неконтролируе-

мой АГ оставался почти в 2 раза выше, чем у лиц с контролируемой АГ (1,88, 95% доверительный интервал 1,23-2,88).

Значение развития сахарного диабета на фоне лечения для сердечно-сосудистых исходов также остается предметом исследований и дискуссий. Так, в недавно завершившемся исследовании NAVIGATOR (9 306 больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска были рандомизированы по 2х2 факториальному дизайну для получения валсартана до 160 мг/сут или плацебо, натеглинида или плацебо и наблюдались в течение 5 лет для оценки развития сахарного диабета и 6,5 лет для оценки жизненного статуса) достоверное снижение риска сахарного диабета на 14% при приеме валсартана не привело к достоверному улучшению сердечно-сосудистых исходов [26].

Тем не менее, современная позиция рекомендаций по АГ предполагает осторожное назначение комбинации бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика у лиц, предрасположенных к развитию сахарного диабета [1,3,4]. Российские эксперты рекомендуют при выборе комбинации бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком отдавать предпочтение сочетанию небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут [1]. Единственной фиксированной комбинацией, удовлетворяющей этим требованиям, на сегодняшний день является комбинация бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз). Именно эта низкодозовая комбинация стала одной из первых, одобренной FDA в 90-х годах для стартовой терапии АГ [5]. В состав препарата входят одни из самых изученных на сегодняшний день представителей своих классов антигипертензивных препаратов. Антигипертензивная эффективность комбинации хорошо документирована как по сравнению с плацебо, так и с компонентами в отдельности и другими препаратами. В исследовании Frishman WH et al. [27] 512 больных с АГ были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, бисопролол в дозе 2,5, 5 или 10 мг, гидрохлортиазид в дозе 6,25 или 25 мг и все возможные комбинации этих препаратов. Добавление к бисопрололу гидрохлортиазида даже в дозе 6,25 мг приводило к значимому усилению гипотензивного эффекта: при использовании бисопролола в дозе 2,5 мг или 5 мг – 20%, 10 мг – на 13%. Низкая доза гидрохлортиазида реже вызывала повышение уровня калия и мочевой кислоты плазмы крови, чем доза 25 мг/сутки. Низкодозовая комбинация (6,25 мг гидрохлортиазида и 5 мг бисопролола) нормализовала диастолическое АД у 61% пациентов и продемонстрировала безопасность, сравнимую с плацебо.

В плацебо-контролируемом исследовании с участием 547 пациентов в группе бисопролола 5 мг/гид-

рохлортизида 6,25 мг было отмечено значительно более выраженное снижение диастолического АД, чем в группах бисопролола 5 мг или гидрохлортиазида 25 мг, при этом эффект не зависел от расы, пола, возраста пациентов и курения [28]. Данными исследования с использованием суточного мониторирования подтвержден 24-часовой эффект комбинации [28,29].

В сравнительном исследовании у 164 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ (ИСАГ) через 12 недель было отмечено сопоставимое снижение систолического и диастолического АД при использовании бисопролола 2,5 мг/гидрохлортиазида 6,25 мг или амлодипина 5 мг/сутки (рис. 2), что дает основания рекомендовать Лодоз в качестве альтернативного выбора в лечении пожилых пациентов с ИСАГ [30].

Возможность достижения дополнительных эффектов при применении препарата у пожилых поддерживают и результаты наблюдательного исследования по оценке частоты переломов у людей пожилого возраста, получавших антигипертензивную терапию в течение не менее 5 лет [31]. Исследование включало анализ 124 655 случаев переломов и 373 962 контрольных наблюдений больных АГ, сопоставимых по полу и возрасту. После коррекции по потенциальным влияющим факторам риск любых переломов при использовании бета-блокаторов был ниже на 9%, антагонистов кальция на – 6%, ингибиторов АПФ – на 7%. Принимая во внимание тот факт, что для тиазидных диуретиков, в частности гидрохлортиазида, способность уменьшать риск остеопороза и переломов хорошо установлена, можно предполагать, что совместное использование бета-блокатора и гидрохлортиазида может обладать благоприятным профилем в этом отношении.

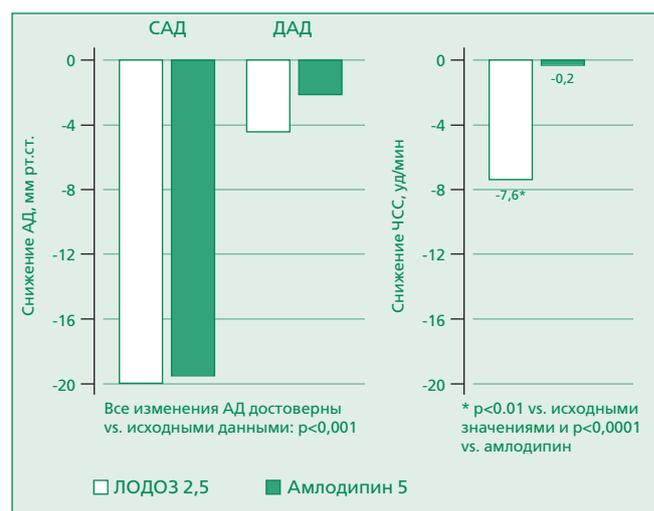


Рис. 2. Эффективность фиксированной низкодозовой комбинации бисопролола и гидрохлортиазида у пожилых больных с ИСАГ в сравнении с амлодипином [30]

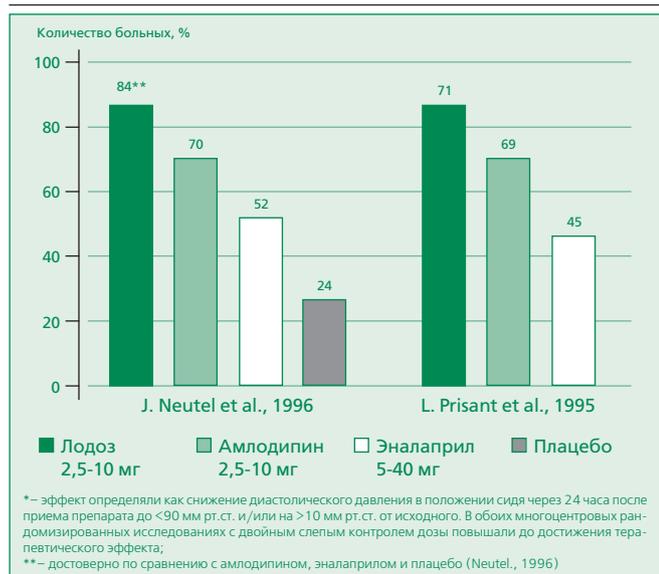


Рис. 3. Частота достижения контроля АД на фоне низкодозовой комбинации бисопролола 2,5-10 мг / гидрохлортиазида 6,25 мг в сравнении с наиболее часто назначаемой монотерапией* [32]

При сравнении эффективности и безопасности фиксированной комбинации бисопролола 2,5-10 мг / гидрохлортиазида 6,25 мг в разных дозировках с амлодипином, эналаприлом (в том числе в дозе 40 мг/сутки) или плацебо использование фиксированной комбинации сопровождалось более выраженным снижением диастолического АД по сравнению со всеми другими режимами и более выраженным снижением систолического АД по сравнению с эналаприлом и плацебо, при этом препарат характеризовался более привлекательным профилем переносимости и улучшал параметры качества жизни [32] (рис. 3).

При сравнении с лозартаном 50-100 мг с возможным добавлением гидрохлортиазида [33] в группе Лодоза удалось достичь контроля АД у 71% больных, то-

гда как в группе лозартана – у 29%. В группе Лодоза только у 36% больных потребовалась максимальная дозировка препарата (бисопролол 10 мг / гидрохлортиазид 6,25 мг), в то время как лозартан 100 мг/сутки в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сутки получали 79% больных.

Одним из наиболее известных побочных эффектов бета-блокаторов и тиазидных диуретиков считается снижение потенции у мужчин. Результаты исследования с участием 1251 мужчины и 661 женщины свидетельствуют о том, что частота сексуальной дисфункции на фоне терапии комбинацией бисопролола и гидрохлортиазида сравнима с плацебо [34].

Заключение

Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого АД является велением времени. Современные национальные и международные рекомендации по АГ делают акцент на использовании фиксированных комбинаций как терапевтического подхода с высоким потенциалом обеспечения приверженности больных длительному лечению. Рациональными комбинациями препаратов с доказанной способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность являются комбинации тиазидного диуретика в низкой дозе или антагониста кальция с бета-адреноблокатором, ИАПФ, блокатором рецепторов ангиотензина II, тиазидного диуретика и антагониста кальция. При выборе комбинации бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком следует отдавать предпочтение сочетанию современных бета-адреноблокаторов с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут. Фиксированной комбинацией, удовлетворяющей этим требованиям, является комбинация бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз) – препарата с доказанной высокой эффективностью и хорошей переносимостью в лечении АГ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1-32.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206-1252
3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6):1105-1187
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009; 18(6):308-47.
5. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article. J Am Soc Hypertens 2010;4(1): 42-50
6. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003;326(7404):1427-35.
7. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study. JAMA 1993;270(6):713-24.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351(9118):1755-62.
10. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):995-1003.

11. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353(9169):2008-13.
12. Mourad J., Waeber B., Zinnad F. et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22(12):2379-86.
13. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009;122(3):290-300.
14. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62(3):443-62.
15. Fung V., Huang J., Brand R. et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007;29(5): 972-84.
16. Dunbar-Jacob. National Heart, Lung and Blood Institute Implementation Conference 2009.
17. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-719.
18. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363(9426):2049-51.
19. Mancia G., Messerli F., Bakris G. et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50(2):299-305.
20. Jamerson K., Bakris G.L., Dahlof B. et al; for the ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007;16(2):80-86.
21. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53(4): 646-653.
22. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manage Care* 2000;9(9 Suppl):2-6.
23. Egan B.M. Fixed-dose combinations and hypertension control in community-based practices: application of the "keep-it-simple" principle. *Hypertension* 2009; 53(4):598-599.
24. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
25. Izzo R., de Simone G., Chinali M. et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(5):845-50.
26. The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16): 1477-90.
27. Frishman W.H., Brizzynski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with Bisoprolol and Hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154(13): 1461-8.
28. Frishman W.H., Burriss J.F., Mroczek W.J. et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995;35(2):182-8.
29. Lewin A.J., Lueg M.C., Targum S., Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol* 1993;16(10):732-6.
30. Benetos A., Cosoli S., Safavian A. et al. Efficacy, safety and effects on quality of life of Bisoprolol/Hydrochlorothiazide versus Amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. *Am Heart J* 2000; 140(4): e14.
31. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006; 24(3):581-589.
32. Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies. *Am J Ther* 1998;5(5):313-21.
33. Papademetriou V., Neutel J., Naravan P. et al. Comparison of Bisoprolol and low dose Hydrochlorothiazide combination with Losartan, alone or in combination with Hydrochlorothiazide, in the treatment of hypertension: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Cardiovasc Rev Rep* 1999;19(12):19-28.
34. Prisant L.M., Weir M.R., Frishmanwh et al. Self reported Sexual Dysfunction in Men and Woman Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1(1):22-26.

Поступила 19.07.2010
Принята в печать 30.07.2010