

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ОТ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА К ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ

О.Д. Остроумова*, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостяная

Московский государственный медико-стоматологический университет
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Новые подходы к лечению артериальной гипертензии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации

О.Д. Остроумова*, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостяная

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Сформулированы возможные показания к выбору разных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций. Показаны преимущества комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с антагонистом кальция в плане антигипертензивной эффективности, органопротекции, положительных метаболических свойств. Рассмотрены клинические аспекты применения комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с тиазидным диуретиком, ее возможные побочные эффекты и пути их минимизации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, антагонист кальция, тиазидный диуретик.

РФК 2010;6(5):709–716

New approaches of the hypertension treatment: from choosing the best drug to choose the optimum drugs combination

O.D. Ostroumova*, E.A. Smolyarchuk, I.V. Khvorostyanaya

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The possible indications for the choice of two component antihypertensives combinations are presented. The advantages of ACE inhibitor+calcium channel blocker combination are shown in terms of antihypertensive efficacy, organoprotective properties, and positive metabolic effects. Clinical aspects of ACE inhibitor+thiazide diuretic combination usage, its possible side effects and ways to minimize them are considered.

Key words: hypertension, combined antihypertensive therapy, ACE inhibitors, calcium antagonists, thiazide diuretics.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):709–716

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Согласно современным представлениям, основной задачей антигипертензивной терапии (АГТ) является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшение прогноза — снижение смертности и защита органов-мишеней (сердца, мозга, почек) [1]. Как показали крупные клинические исследования, для решения данной задачи большинству пациентов с артериальной гипертензией (АГ) требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [2]. В настоящее время комбинированная АГТ становится одним из основных направлений в ведении пациентов с АГ. Современные подходы к лечению АГ значительно расширили показания к комбинированной АГТ: с нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, у больных со 2-3 степенью АГ и даже с 1 степенью АГ при наличии высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом приоритет отдается фиксированным комбинациям, содержащим в одной таблетке два антигипертензивных средства (АГС) [1]. При этом ис-

следования, сравнивающие антигипертензивную эффективность и безопасность разных фиксированных комбинаций между собой, крайне малочисленны. В последнее десятилетие активно изучаются органопротективные эффекты разных АГС. Проведено большое количество исследований, доказывающих их положительное влияние на органы-мишени, в том числе на функции эндотелия. Однако изучение органопротективного действия фиксированных комбинаций АГС только начинается.

Рациональные комбинации антигипертензивных средств

В таблице 1 приведены рациональные комбинации АГС и некоторые существующие в настоящее время фиксированные комбинации.

В Рекомендациях по лечению АГ (американских, европейских, российских) отражены подходы к выбору группы антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях, тогда как подходы к выбору рациональных комбинаций у разных подгрупп пациентов с АГ не разработаны вовсе [1, 3, 4]. При этом во всех Рекомендациях по лечению АГ приоритет отдается именно комбинированной терапии. В этой связи в готовящейся 4-ой редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010 г.) впервые в мире предпринимается попытка разработать показания к вы-

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ

Смолярчук Елена Анатольевна — к.м.н., старший лаборант той же кафедры

Хворостяная Ирина Викторовна — аспирант той же кафедры

Таблица 1. Некоторые рациональные комбинации АГП и фиксированные комбинации АГП, применяемые в России

Рациональные комбинации АГС	Фиксированные комбинации АГС
Диуретик + БАБ	• атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг • бисопролол 2,5; 5 или 10 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг
Диуретик + ИАПФ (или АРА II)	• лозартан 50 (100) мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • лизиноприл 10 или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • моэксиприл 15 мг + гидрохлортиазид 25 мг • периндоприл 2 (4) мг + индапамид 0,625 (1,25) мг • фозиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • эналаприлат 10 или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг
АК + ИАПФ (или АРА II)	• верапамил замедленного высвобождения 180 мг + трандолаприл 2 мг • лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг • валсартан 160 мг + амлодипин 5 мг
АК дигидропиридиновый + БАБ альфа1-адреноблокатор + БАБ альфа1-адреноблокатор + ИАПФ	• фелодипин 5 мг + метопролол 47,5 мг

БАБ – бета-адреноблокатор, ИАПФ – ингибитор АПФ, АРА II – антагонист рецепторов ангиотензина II, АК – антагонист кальция

бору двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций в конкретных клинических ситуациях.

Основные показания к назначению рациональных комбинаций АГС представлены в таблицах 2 и 3.

Возможности применения наиболее часто используемых комбинаций АГС Ингибитор АПФ+тиазидный диуретик

В данной статье мы рассмотрим возможности применения двух наиболее часто используемых двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком (ТД) и ИАПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК).

В настоящее время наиболее часто назначаемой комбинацией АГС является сочетание ИАПФ и ТД. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации

при лечении АГ отмечены в рекомендациях ВНОК, ЕОК-ЕОГ и JNC VII [1,3,4]. Рациональность сочетания ИАПФ с ТД для лечения больных АГ полностью обоснованна. Так, антигипертензивное действие ИАПФ основано, в первую очередь, на уменьшении продукции ангиотензина II (АТ II), поэтому их эффект наиболее выражен у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что и было показано в целом ряде исследований [5]. При этом антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающими на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС. Выраженность последних значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ. Поэтому совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов и чаще достигать целевого уровня артериального давления (АД)

Таблица 2. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

Комбинация АГС	Преимущественные показания
ИАПФ + ТД	ХСН; диабетическая и недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
ИАПФ + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
АРА II + ТД	ХСН; недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме ИАПФ
АРА II + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	ИСАГ; пожилые пациенты; ИБС
АК + БАБ	ИБС; атеросклероз сонных и коронарных артерий; тахикардии; ИСАГ; пожилые пациенты; беременность
ТД + БАБ	ХСН; перенесенный ИМ; тахикардии

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИСАГ – изолированная систолическая АГ; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия; ТД – тиазидные диуретики

Таблица 3. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	АРА II/ИАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	АРА II/ИАПФ с АК
Микроальбуминурия	АРА II/ИАПФ с ТД
Поражение почек	АРА II/ИАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий МИ	Любые рациональные комбинации антигипертензивных препаратов
Предшествующий ИМ	БАБ/АК с АРА II/ИАПФ, БАБ с АК
ИБС	БАБ или АК с АРА II или ИАПФ
ХСН	АРА II/ИАПФ с БАБ и ТД
Почечная недостаточность/ Протеинурия	АРА II/ИАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с АРА II/ИАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	АРА II/ИАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с АРА II/ИАПФ
Метаболический синдром	АРА II/ИАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	АРА II/ИАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/БАБ

[5]. У больных с нормо- и низкорениновой АГ эффективность ИАПФ невысока, но добавление диуретика помогает повысить активность ренина, восстановив чувствительность к ИАПФ. В результате эта комбинация эффективно снижает АД практически у всех пациентов независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [5].

Дополнительное снижение АД при применении данной комбинации также обусловлено потенцированием ингибиторами АПФ натрийуретического эффекта мочегонных препаратов с повышением их эффективности. Совместное применение ИАПФ и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих антигипертензивных средств [5].

Ингибиторы АПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона. Это способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов. Одновременно совместное применение ИАПФ и диуретиков способствует

усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом [5]. При проведении комбинированной терапии очень важны метаболические эффекты ТД и ИАПФ, особенно их влияние на инсулинорезистентность, так как ее наличие связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у больных АГ [2]. Применение диуретиков сопряжено с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, повышением уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с ИАПФ, противодействующими неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов [5].

При наличии множества положительных моментов существуют несколько проблем, связанных с использованием комбинации ИАПФ и диуретика. Используя данную комбинацию в качестве средства первого выбора, можно опасаться развития гипотонии из-за эффекта первой дозы. Добавление ИАПФ к мочегонному средству может ухудшить функцию почек у больных с сердечной недостаточностью, однако эти проблемы можно решить посредством тщательного контроля за больным в первые дни лечения и постепенного титрования дозы ИАПФ [5].

Снижение доз диуретика и ИАПФ в рациональной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных явлений при лечении этой комбинацией препаратов. Применение комбинации ИАПФ+диуретик позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ. Имея высокую антигипертензивную эффективность, эта комбинация доказала разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), нефропротекции и способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию [5]. Данная комбинация антигипертензивных препаратов предназначена, в первую очередь, пациентам с хронической сердечной недостаточностью, ГМЛЖ, при диабетической и недиабетической нефропатии. Она также очень эффективна у пожилых пациентов, при изолированной систолической АГ (ИСАГ), а также при неэффективности монотерапии ИАПФ или диуретиками (табл. 2,3).

При комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ и диуретиком принципиально важным остается вопрос о безопасной дозе ТД, так как еще в 1959 г. появилось первое сообщение о том, что гидрохлортиазид (ГХТЗ) может вызывать нарушение толерантности к глюкозе. С этого времени накопилось множество свидетельств о неблагоприятном влиянии ТД на показатели углеводного обмена у больных АГ независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД)

[5]. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен тиазидные диуретики могут негативно воздействовать на липидный обмен. Результаты ряда клинических исследований показали, что применение ТД приводит к повышению общего холестерина на 5-20% и триглицеридов — на 15-30% от исходного уровня [6]. В настоящее время доказано, что только низкие дозы тиазидных диуретиков (не более 12,5-25 мг ГХТЗ в сутки) могут быть использованы для постоянного лечения больных АГ, даже в сочетании с ИАПФ. Безопасность низких доз ГХТЗ в сочетании с ИАПФ выявлена в ряде исследований. Так, например, в многоцентровом исследовании, включившем 505 пациентов, применение 12,5 мг ГХТЗ в комбинации с 10 мг лизиноприла уменьшало АД так же эффективно, как и 25 мг ГХТЗ [7]. Более высокая доза тиазидного диуретика привела к снижению уровня калия и увеличению уровня глюкозы в плазме крови. Авторы этого исследования сделали вывод, что при неэффективности монотерапии предпочтительно перевести больного на комбинированную терапию вместо увеличения дозы ТД. В еще одном многоцентровом исследовании с участием 402 пациентов к эналаприлу (20 мг/сут) добавляли ГХТЗ (6,25 или 12,5 мг/сут) [8]. Присоединение обеих доз ТД привело к почти двукратному нарастанию антигипертензивного эффекта по сравнению с монотерапией эналаприлом, однако более высокая доза ГХТЗ не имела явного преимущества. Обе дозы ГХТЗ одинаково проявили себя в отношении побочных эффектов и не приводили к метаболическим нарушениям [8]. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных оптимальным будет начинать с низких доз ИАПФ (например, лизиноприла 10 мг/сутки) и ТД (6,25-12,5 мг/сут ГХТЗ) с возможным последующим увеличением доз одного или обоих препаратов вдвое (предпочтительнее вначале увеличить вдвое дозу ИАПФ, а затем, при недостижении целевого АД, увеличивать вдвое и дозу ГХТЗ).

Антигипертензивная эффективность комбинации различных ИАПФ с диуретиками подтверждена рядом исследований, в том числе российских [9-13]. Так, например, одним из представителей класса ИАПФ является лизиноприл. В многоцентровом исследовании были изучены антигипертензивная эффективность и влияние на функцию почек терапии ИАПФ лизиноприлом и его фиксированной комбинации с диуретиком ГХТЗ у больных АГ [13]. В исследовании участвовали 58 пациентов (27 мужчин и 31 женщина) 33-75 лет (55,0±1,5 года) со средней длительностью АГ 12,3±1,4 г. У 61% больных имела место АГ 1 степени и у 39% — 2 степени (классификация ВНОК 2007 г.). Через 2 недели «чистого фона» все больные начинали лечение лизиноприлом в дозе 10 мг/сут однократно утром. Через 2 недели у больных, не достигших це-

левого уровня АД (<140/90 мм рт.ст., а при наличии сахарного диабета <130/80 мм рт.ст.), доза лизиноприла удваивалась (20 мг/сут). Если монотерапия лизиноприлом не позволяла достичь целевого уровня АД, то к лечению добавляли диуретик ГХТЗ в виде фиксированной комбинации с лизиноприлом (20 мг лизиноприла/12,5 мг ГХТЗ) по одной таблетке однократно утром и назначали дополнительный визит через 2 недели для оценки эффективности препарата. При недостижении целевого уровня АД на фоне комбинированной терапии доза данной фиксированной комбинации удваивалась (40 мг лизиноприла/25 мг ГХТЗ, соответственно). Состояние функции почек как органа-мишени при АГ и ее динамику оценивали при помощи пробы Реберга с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и определения микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче [13].

Авторы отмечают, что на фоне монотерапии лизиноприлом в дозе 10-20 мг/сут в целом по группе через 4 недели терапии происходило достоверное снижение АД со $151,2 \pm 1,2 / 92,2 \pm 1,2$ до $137,2 \pm 1,2 / 85,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($\Delta \text{АД} = -14,0 \pm 1,0 / -6,4 \pm 0,8$; $p < 0,001$). Целевого уровня АД достигли 37% больных, остальных пациентов перевели на фиксированную комбинацию с 12,5 мг ГХТЗ. За 16 недель лечения в среднем по группе АД снизилось со $151,2 \pm 1,2 / 92,2 \pm 1,2$ до $127,4 \pm 1,0 / 79,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($\Delta \text{АД} = -23,8 \pm 1,5 / -13,0 \pm 1,1$; $p < 0,001$). Достоверной динамики ЧСС не отмечено. Целевого АД достигли 98% пациентов [13].

Поскольку больные с почечной недостаточностью не включались в исследование, уровень креатинина крови у всех пациентов, по данным этого исследования, оставался в пределах 63,7-140 ($89,2 \pm 2,4$) мкмоль/л. СКФ колебалась от 69,8 до 187,1 ($98,7 \pm 4,5$) мл/мин. У 28% больных выявлена гиперфильтрация. МАУ была выявлена у 72% больных. Суточная экскреция альбумина составила 5,0-290 ($45,3 \pm 6,0$) мг/сут. Выраженность МАУ нарастала с увеличением тяжести АГ ($r = 0,57$, $p = 0,003$) от $37,1 \pm 4,4$ мг/сут при 1 степени до $58,8 \pm 13,9$ мг/сут при 2 степени тяжести АГ ($p = 0,003$) [13].

Авторы также отметили, что лечение лизиноприлом в виде монотерапии и его фиксированной комбинацией с ГХТЗ привело к снижению уровня МАУ более чем в 2 раза ($\Delta \text{МАУ} = -28,6 \pm 3,9$ мг/сут; $p < 0,001$). Также отмечено увеличение СКФ с $80,8 \pm 2,6$ до $97,7 \pm 3,0$ мл/мин ($\Delta \text{СКФ} = 20,7 \pm 3,4$ мл/мин; $p < 0,001$) у больных с исходно нормальной и сниженной СКФ и уменьшению СКФ со $145,7 \pm 5,1$ до $120,2 \pm 7,3$ мл/мин ($\Delta \text{СКФ} = -26,9 \pm 7,3$ мл/мин; $p = 0,005$) при исходной гиперфильтрации. Разнонаправленное влияние терапии на СКФ у больных с исходно нормальной и повышенной СКФ является положительным моментом, по-

скольку гиперфльтрация рассматривается как основной неиммунный механизм развития гипертонической нефропатии, ведущей к снижению СКФ, прогрессированию АГ и развитию почечной недостаточности [2, 5, 14]. Это подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости уровня креатинина крови от СКФ. Отсутствие снижения СКФ на фоне антигипертензивной терапии у больных без гиперфльтрации свидетельствует об отчетливом нефропротективном эффекте терапии. Снижение уровня МАУ за 16 недель терапии произошло у всех больных (100%), с нормализацией — у 88% больных с исходно повышенной МАУ [13].

По сообщению исследователей, в группе больных, оказавшихся «нечувствительными» к монотерапии лизиноприлом и имевших исходно достоверно более высокий уровень креатинина крови и более низкую СКФ, комбинированная терапия лизиноприлом с ГХТЗ благоприятно воздействовала на функцию почек в виде статистически значимого снижения уровня МАУ с $53,1 \pm 9,2$ до $20,4 \pm 5,4$ мг/сут ($\Delta\text{МАУ} = -32,7 \pm 5,8$ мг/сут; $p < 0,001$) и увеличения СКФ с $87,4 \pm 4,2$ до $113,3 \pm 3,5$ мл/мин ($\Delta\text{СКФ} = 25,9 \pm 3,1$ мл/мин; $p < 0,001$) [13].

Следует обратить внимание, что биохимические показатели сыворотки крови (калий, натрий, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) на фоне терапии обоими препаратами достоверно не изменялись. Переносимость лизиноприла и его фиксированной комбинации с ГХТЗ была хорошей, различий в переносимости выявлено не было. Нежелательные явления в виде сухого кашля были у одного больного, имели легкую степень выраженности и прошли самостоятельно после отмены препарата [13].

Имеются также данные об эффективности и безопасности комбинации и других ИАПФ, например эналаприла, периндоприла, мозексиприла, фозиноприла, с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками [9-12]. В настоящее время в России имеется множество фиксированных комбинаций разных ИАПФ с ТД. Реальное клиническое значение при выборе ИАПФ имеют некоторые особенности фармакокинетики ингибиторов АПФ: биодоступность, биотрансформация, пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ [2]. Следует отдавать предпочтение длительнодействующим ИАПФ (24 часа), учитывать пути выведения (если ИАПФ выводится через почки, то при наличии нарушения их функции требуется коррекция дозы), а также наличие метаболизма в печени (все длительнодействующие ИАПФ, кроме лизиноприла, являются пролекарствами и, следовательно, в случае нарушения функции печени их эффект будет уменьшаться). Указанные обстоятельства позволяют по фармакокинетическим свойствам разделить ИАПФ

на 2 группы [2]:

- ИАПФ, являющиеся активными веществами (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства: предшественники ИАПФ (фозиноприл, все карбоксиалкилдипептиды, за исключением лизиноприла).

Пролекарства превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и печени (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Действие препаратов этой группы развивается медленнее и длится дольше. Кроме того, при нарушении функции печени (циррозы печени, тяжелые гепатиты и т.п.) эффективность их снижается и требуется коррекция дозы.

Однако практически все исследования с использованием ИАПФ и диуретика за редким исключением [9, 12] не ставили перед собой цель оценить эффективность и безопасность лечения комбинацией препаратов. Как правило, речь шла либо об ИАПФ, либо о диуретике, а второй препарат присоединялся только при неэффективности первого, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Следовательно, комбинация ИАПФ и диуретика может использоваться в ряде клинических ситуаций, например у пожилых больных, пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, с целью нефропротекции, а также при наличии хронической сердечной недостаточности.

Ингибитор АПФ+антагонист кальция

В последние годы на лидирующие роли среди двухкомпонентных схем АГ вышла комбинация ИАПФ и АК, во многом благодаря результатам исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [15].

Как ИАПФ, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации. Кроме того, оба класса этих антигипертензивных препаратов обладают и натрийуретическим действием. Однако пути реализации антигипертензивного действия ИАПФ и АК кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку [16], а ИАПФ опосредуется через РААС [2, 5]. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Подобная комбинация эффективна при высоко- и низкорениновых формах АГ. Совместное применение ИАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контрегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных средств. Например, ИАПФ подавляют активность РААС и симпатoadреналовой системы, активация которых снижает эффективность АК [17]. Совместное применение этих компонентов позволяет также значительно уменьшить частоту появле-

ния побочных эффектов терапии. Побочные эффекты дигидропиридиновых АК первых поколений (активация симпатоадреналовой системы, периферические отеки) при присоединении к лечению ИАПФ не возникают или бывают менее выражены. Применение АК позволяет уменьшить частоту возникновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения ИАПФ [5].

Помимо высокой эффективности и отличной переносимости совместное применение ИАПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом — выраженным органопротективным действием, в частности ренопротективным [13]. Это особенно важно, поскольку ухудшение функции почек является одним из серьезных осложнений АГ, СД и атеросклеротического поражения сосудов. При АГ основное повреждающее действие на почку оказывает повышенное внутриклубочковое давление [2, 5], а ИАПФ и АК способны уменьшать внутриклубочковое давление. При этом первые воздействуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, последние — на афферентные сосуды, поэтому их комбинация оказывает аддитивный эффект [18]. Совместное применение препаратов этих 2 классов приводит к выраженному уменьшению внутриклубочкового давления и экскреции альбумина. Следовательно, данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. Следует отметить, что ИАПФ и АК обладают положительными метаболическими свойствами (улучшают углеводный и липидный обмены), что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным и углеводным обменом. Фиксированные комбинированные лекарственные формы, содержащие ИАПФ и АК, представлены в таблице 1.

Клиническая эффективность этой комбинации лекарственных препаратов подтверждена еще в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), в котором комбинация низких доз АК фелодипина и ИАПФ позволяла достигать целевого значения ДАД у 90% пациентов [19].

Крупнейшим рандомизированным клиническим исследованием, посвященным эффективности разных режимов комбинированной терапии, явилось многоцентровое англо-скандинавское исследование исходов антигипертензивной терапии ASCOT. Оно состояло из двух частей — антигипертензивной и липидснижающей терапии. В антигипертензивной части исследования (ASCOT-BPLA) сравнивали режим терапии БАБ+диуретик с режимом АК+ИАПФ. Первичной целью этой части исследования была оценка влияния двух режимов лечения АГ на суммарную частоту развития нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС (первичная комбинированная конечная точка) у боль-

ных без клинических проявлений ИБС в начале наблюдения [15]. Вторичными конечными точками были общая летальность, сердечно-сосудистая летальность, частота развития инсульта, суммарная частота развития нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС, частота развития всех коронарных событий, суммарная частота развития всех сердечно-сосудистых событий, необходимость хирургической реваскуляризации, ухудшение функции почек и развитие СД. В исследовании ASCOT были включены 19 527 больных АГ 40-79 лет с АД более 160/100 мм рт.ст. без коронарных заболеваний в анамнезе, не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии либо с АД более 140/90 мм рт.ст. на фоне медикаментозного лечения с тремя и более факторами сердечно-сосудистого риска. К последним были отнесены мужской пол (81% больных), возраст старше 55 лет (84%), МАУ или протеинурия (62%), ГМЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ (55%), курение (33%), СД типа 2 (27%), отягощенный по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез (26%), отношение общий холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности ≥ 6 (14%), инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью более 3 месяцев (11%), поражение периферических артерий (6%). Критериями исключения были перенесенный инфаркт миокарда, ИБС, не поддающаяся лечению аритмия, хроническая сердечная недостаточность, повышение уровня триглицеридов в плазме крови более 4,5 ммоль/л, а также существенные отклонения гематологических и биохимических показателей.

В результате рандомизации 9 639 человек были отнесены в группу амлодипин (5-10 мг)±периндоприл (4-8 мг), 9 618 — в группу ателолол (50-100 мг)±тиазидный диуретик бендрофлуметиазид (1,25-2,5 мг). При недостижении целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст. для больных без СД и менее 130/80 мм рт.ст. для больных с СД) в качестве третьего препарата пациентам обеих групп назначали доксазозин GITS 4-8 мг/сут. Комбинированная терапия амлодипином с ИАПФ (±доксазозин) потребовалась 85% больных, а ателололом и бендрофлуметиазидом (±доксазозин) — 91%. Средняя продолжительность антигипертензивной части исследования составила 5,5 лет. Исследование ASCOT было остановлено досрочно по этическим причинам из-за существенных преимуществ лечения комбинацией амлодипина и периндоприла (достижение достоверных различий по показателю общей смертности между группами в пользу комбинации АК с ИАПФ). К моменту завершения исследования АД снизилось со 164/95 до 137/78 мм рт.ст., а его целевой уровень был достигнут в целом у 53% больных. При этом на фоне лечения амлодипином с ИАПФ АД было достоверно ниже на 2,7/1,9 мм рт.ст., чем при тера-

пии на основе атенолола и тиазидного диуретика, которое к концу исследования составляло 136/77 и 138/79 мм рт.ст., соответственно [15].

И хотя не было выявлено статистически достоверных различий в частоте развития первичной конечной точки между группами, было установлено достоверное снижение частоты ряда вторичных конечных точек в группе амлодипин+ИАПФ по сравнению с группой атенолол+ТД [15]. Так, лечение амлодипином с ИАПФ ассоциировалось с уменьшением суммарной частоты развития нефатального ИМ, смерти от ИБС и всех коронарных событий на 13% ($p=0,05-0,007$), всех сердечно-сосудистых событий и хирургической реваскуляризации миокарда на 16% ($p<0,001$), общей летальности на 11% ($p=0,02$), сердечно-сосудистой смерти на 24% ($p=0,001$), фатального и нефатального инсульта на 23% ($p=0,0003$) [15]. При этом частота возникновения нестабильной стенокардии снизилась на 32% ($p=0,01$) при одинаковой частоте стабильной стенокардии. Обращает на себя внимание значительное (на 30%) уменьшение в ходе лечения амлодипином и ИАПФ числа случаев впервые выявленного СД ($p<0,0001$), а также риска развития хронической почечной недостаточности на 15% ($p=0,02$).

Результаты исследования ASCOT открыли новые перспективы для комбинированной терапии АГ как тактики лечения первого выбора. В этом многоцентровом исследовании у пациентов с АГ без клинических признаков ИБС установлена возможность предупреждения коронарных событий, инсультов, снижения общей и сердечно-сосудистой смертности с помощью определенного режима комбинированной антигипертензивной терапии — комбинации дигидропиридинового АК с ИАПФ.

Как уже было сказано выше, сочетание ИАПФ и АК обладает мощным антигипертензивным действием, поэтому подобная комбинация эффективна даже для лечения рефрактерной АГ. В этой связи представляют особый интерес данные, полученные проф. И.И. Шапошником [20]. В этом исследовании приняли участие 40 больных с рефрактерной АГ (при приеме не менее 3-х антигипертензивных препаратов в течение не менее полугода отсутствовал должный антигипертензивный эффект). Назначение лизиноприла (Диротона) в дозе 10 мг в сочетании с 5 мг амлодипина (Нормодипина) позволило сразу же (через 4 недели лечения) добиться целевых уровней АД у половины больных (52,5%). Следует отметить, что в настоящее время существует фиксированная комбинация 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина — Экватор (см. табл. 1). Оставшимся пациентам была увеличена доза нормодипина до 10 мг: после такой коррекции лечения еще через 4 недели число больных, имевших целевой уровень АД, составило уже 82,1%. Пациентам, у которых АД по-

прежнему оставалось повышенным, была увеличена и доза лизиноприла (до 20 мг), что позволило зафиксировать целевое АД почти у всех наблюдаемых больных — 94,7%. Также хотелось подчеркнуть, что это соответствует двум таблеткам фиксированного комбинированного препарата Экватор. Оставшимся пациентам к терапии был добавлен третий препарат — диуретик ГХТЗ в дозе 12,5-25 мг, и количество больных с целевым уровнем достигло 100%. При этом автор отмечает очень хорошую переносимость данной комбинации: из исследования выбыли всего лишь 2 пациента (по одному из-за сухого кашля и отеков лодыжек). Это также не является случайным, поскольку, как было подробно рассмотрено выше, совместное назначение ИАПФ и АК позволяет полностью или частично нейтрализовать побочные эффекты обоих препаратов (снизить вероятность развития отеков и сухого кашля).

Данная комбинация обладает также органопротективными свойствами: кардио-, нефро- и вазопротективными. Так, например, получены данные об улучшении функции эндотелия на фоне 12-недельной монотерапии амлодипином, лизиноприлом и их произвольной комбинацией. Это исследование было проведено у 42 больных АГ 1-2 степени в возрасте 45–60 лет [21]. АД достоверно снизилось во всех группах, причем в группе комбинированной терапии — в наибольшей степени; также во всех группах отмечено достоверное улучшение функции эндотелия.

Заключение

Учитывая вышесказанное, эксперты РМОАГ и ВНОК предложили в 4-ой, обсуждаемой сегодня новой редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ считать комбинацию АК и ИАПФ предпочтительной в следующих клинических ситуациях — ИБС, диабетическая и недиабетическая нефропатия, МАУ, ГМЛЖ, СД, метаболический синдром, пожилой возраст, ИСАГ, дислипидемии (см. также табл. 2 и 3). Эта комбинация представляется особо показанной в случае наличия ИБС, атеросклероза периферических и/или сонных артерий, церебропротекции.

Таким образом, комбинированная терапия, прежде всего фиксированные комбинации АГС, является на сегодняшний день терапией первой линии в лечении АГ. Требуется дальнейшей разработки стратегия выбора оптимальной двухкомпонентной схемы АГТ в различных клинических ситуациях, что диктует необходимость как дальнейших научных исследований, так и внесения дополнений в существующие сегодня рекомендации по лечению АГ. Комбинации ИАПФ с диуретиком или АК являются в настоящее время наиболее часто назначаемыми, наиболее изученными из всех двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций в плане высокой эффективности, в том числе снижения риска раз-

вития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, и безопасности. Обе эти комбинации могут использоваться в самых разных клинических ситуациях. При наличии некоторых общих показаний — пожилой возраст, ИСАГ, метаболический синдром, СД — имеются и некоторые особенности выбора между этими двумя комбинациями. Так, комбинация ИАПФ и диуретика

представляется комбинацией первого выбора при наличии хронической сердечной недостаточности, а также в плане нефропротекции. В то же время, комбинация ИАПФ с АК выглядит наиболее предпочтительной при наличии сопутствующей ИБС, атеросклероза периферических и/или сонных артерий, а также в плане церебропротекции.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSCC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМО-АГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
2. Chazov E.I., Chazova I.E., editors. Guidelines for arterial hypertension. M.: Media Medika; 2005. S.596-610, 655-677. Russian (Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика; 2005. С.596-610, 655-677).
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force 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): 1105-87.
4. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.
5. Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension. M.: Media Medika; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика; 2007).
6. Johnson B.F. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4 Suppl 2:S213-21.
7. Chrysant S.G. The Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose hydrochlorothiazide combination. A large multicentral study. *Arch Intern Med* 1994; 154(7): 737-43.
8. Antonios T.F., Cappuccio F.P., Markandu N.D. et al. A diuretic is more effective than a beta-blocker in hypertensive patients not controlled on amlodipine and lisinopril. *Hypertension* 1996; 27(6): 1325-8.
9. Chazova I.E., Ratova L.G. KLIP-AKKORD: full dose fixed combination in the treatment of 6,346 patients with hypertension. *Bolezni serdtsa i sosudov* 2006; 3: 25-30. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. от имени исследователей КЛИП-АККОРД. КЛИП-АККОРД: полнородовая фиксированная комбинация в лечении 6 346 пациентов с артериальной гипертензией. *Болезни сердца и сосудов* 2006; 3: 25-30).
10. Belenkov Yu.N., Chazova I.E., Ratova L.G. et al. Evaluating of the moexipril efficacy in patients with mild or moderate arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (ENIGMA trail). *Sistemnye gipertenzii* 2005; 1: 22-5. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Оценка эффективности моексирила у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка (исследование ЭНИГМА). *Системные гипертензии* 2005; 1: 22-5).
11. Pool J.L., Cushman W.C., Saini R.K. et al. Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10(1): 117-23.
12. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590): 829-40.
13. Chazova I.E., Ratova L.G., Kolos I.P. et al. Nephroprotection in the treatment of hypertensive patients (results of IRIS trail). *Sistemnye gipertenzii* 2005; 1: 3-6. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией (результаты исследования ИРИС). *Системные гипертензии* 2005; 1: 3-6).
14. Sommers SC, Melamed J. Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3 (7): 583-7.
15. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906.
16. Coldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonists, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75(12): 793-5.
17. Elliott H.L., Meredith P.A. Clinical implications of the trough-peak ratio. *Blood Pressure Monit* 1996; 6 (suppl 1): 47-51.
18. Johnston D.L., Lesowray R., Humen D.P., Kostuk W.J. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study. *Am J Cardiol* 1985; 55(6): 680-7.
19. 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.
20. Ostroumova O.D., Shaposhnik I.I., Paukov S.V. et al. Combination therapy of hypertension: what's new? *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2007;15(20):3-7. Russian (Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: что нового? *Русский медицинский журнал* 2007;15(20):3-7).
21. Davidovich I.M., Petrichko T.A. Combined therapy with amlodipin and lisinopril in arterial hypertension: efficacy of a low-dose combination. *Ter Arkh* 2006;78(5):65-8. Russian (Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации. *Тер Архив* 2006;5:1-4).

Поступила 24.09.2010

Принята в печать 13.10.2010