

Выбор фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида при лечении артериальной гипертензии

Профессор М.П. Савенков, канд. мед. наук С.Н. Иванов, канд. мед. наук Л.А. Соломонова, канд. мед. наук А.М. Савенкова, канд. мед. наук С.В. Иванова

Российский государственный медицинский университет (РГМУ), Москва

В настоящее время в связи с активным внедрением в практику лечения артериальной гипертензии (АГ) широкого перечня фиксированных в одной таблетке лекарственных комбинаций, практическому врачу все чаще приходится сталкиваться с проблемой их выбора. В соответствии с современными рекомендациями основными для комбинированного применения лекарств является наличие разных и взаимодополняющих их механизмов действия, доказанность большей эффективности комбинации, а также хорошая переносимость лечения и меньший риск развития побочных эффектов [1]. **Наиболее распространенной фиксированной комбинацией для лечения АГ является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) с тиазидным диуретиком** [2]. Однако все большую конкуренцию этой комбинации начинают составлять сочетание иАПФ с блокатором кальциевых каналов (БКК), БКК с β -адреноблокатором (БАБ), БАБ с диуретиком и другие. Накапливается доказательная база, свидетельствующая об эффективности перечисленных антигипертензивных комбинаций, что делает затруднительным их дифференцированный выбор на основе традиционных критериев, учитывающих возраст пациентов, их расовую принадлежность, наличие поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния. Наряду с выбором препаратов, важную роль играет их правильное дозирование. Последнее представляет определенные сложности, связанные с необходимостью титрования терапевтического эффекта при соподчиненном изменении дозировок компонентов комбинации. Имеющийся клинический опыт применения фиксированных препаратов свидетельствует о том, что лечение с их помощью больных АГ должно осуществляться по определенным показаниям и с помощью методов контроля, учитывающих механизмы и специфику действия лекарственной комбинации.

Применение фиксированной комбинации иАПФ и диуретика предполагает наличие у пациента АГ с водно-электролитными нарушениями. В соответствии с современной концепцией кардиоренальных взаимоотношений почечные механизмы имеют возрастную зависимость и на определенной стадии заболевания отмечаются

у всех больных АГ [3]. По этой причине иАПФ, обладающие за счет уменьшения образования ангиотензина II тройным (вазодилатирующим, диуретическим и симпатолитическим) действием, наиболее широко применяются на практике для снижения повышенного артериального давления (АД). Ограничения в применении этих препаратов связаны с возможным развитием кашля (1–3%), беременностью и стенозом почечных артерий. Лидирующее положение среди многочисленных представителей иАПФ занимает **лизиноприл** — активный гидрофильный лекарственный препарат длительного (более 24 часов) действия, не требующий первичной метаболической активации в печени и не накапливающийся в жировой ткани [3, 4, 5]. Перечисленные свойства обеспечили преимущества действия препарата в утренние часы, у тучных больных, при комбинированном приеме с другими лекарствами, а также при различных коморбидных состояниях [6–8]. Проведенные многоцентровые исследования подтвердили способность лизиноприла улучшать прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и качество их жизни [5]. Лизиноприл принимается 1 раз в сутки, и при колебании суточного дозирования от 5 до 20 мг эффективный контроль АД может быть достигнут в 60% случаев и более.

В Российской Федерации первым представителем лизиноприла был препарат **Диротон®** компании Гедон Рихтер, Венгрия. Наш многолетний опыт применения лизиноприла (Диротона) свидетельствует о том, что при монотерапии препарат может эффективно контролировать АД преимущественно на начальных этапах формирования АГ, у больных с низкой и средней степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также и при относительно стабильных метеорологических условиях. Антигипертензивный эффект лизиноприла снижается у больных с длительным стажем АГ и высоким риском ССО, особенно у активных курильщиков, имеющих признаки нефропатии. Эффективность препарата также снижается в метеонестабильные (зимне-весенние) сезонные периоды на фоне резких колебаний атмосферного давления, влажности и температуры воздуха [9]. В связи с риском увеличения побочных эффектов и дисфункции почек,

повышение суточной дозы лизиноприла более 20 мг нецелесообразно. В случае недостаточной эффективности лечения необходимо перевести больного на комбинированный прием лизиноприла с антигипертензивным препаратом другого механизма действия, в частности, тиазидным диуретиком или БКК амлодипином.

Применение в комбинации с лизиноприлом тиазидного диуретика приводит к увеличению антигипертензивного эффекта и снижению риска развития нежелательных реакций, связанных с возможной иАПФ-индуцированной дисфункцией почек (действие блокирует диуретик) и вторичной активацией диуретиком синтеза ангиотензина II (действие блокирует лизиноприл). Считается, что снижение повышенного АД при применении диуретика происходит в результате выведения воды и хлористого натрия, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и сердечного выброса, а также к снижению тонуса сосудов, общего периферического сопротивления в результате уменьшения реагирования сосудистой стенки на катехоламины и ангиотензин II.

Более чем полувековой опыт клинического применения позволил сформулировать **два основных правила применения диуретиков**: эти препараты должны назначаться лишь при наличии водно-электролитных нарушений и в минимальных эффективных дозах. Последнее положение является крайне важным, т.к. позволяет существенно снизить риск развития побочных эффектов при длительном (фактически пожизненном) применении диуретиков при лечении АГ. В большом количестве многоцентровых исследований было показано, что длительный прием тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков в малых дозах, соответственно в диапазонах 6,25–25 мг и 0,625–2,5 мг является безопасным [10]. Вместе с тем необходимо отметить, что фактически четырехкратный диапазон колебания дозировок диуретиков является достаточно широким, в связи с чем проблема выбора минимальной эффективной антигипертензивной дозы сохраняет свою актуальность, особенно если учитывать, что диабетогенный эффект при очень длительном применении тиазидных диуретиков полностью не исключен, о чем имеется соответствующее предупреждение в ре-



комендациях Европейского общества кардиологов [1]. Диуретики остаются средством выбора при лечении изолированной систолической АГ у пожилых больных, они широко применяются на практике для усиления антигипертензивного эффекта других препаратов — в первую очередь иАПФ. Целесообразность и необходимость применения комбинации иАПФ с тиазидным диуретиком для более эффективного контроля АД и предупреждения сосудистых осложнений (в частности, инсульта) убедительно доказана многоцентровыми исследованиями [11].

Для более удобного приема и повышения приверженности больных к лечению все шире иАПФ и диуретик применяются в одной таблетке в фиксированных терапевтических дозах. В настоящее время большая группа таких комбинированных препаратов пополнилась еще одним представителем — **комбинацией иАПФ лизиноприла с гидрохлоротиазидом**. Эффективность этой комбинации была подтверждена еще в конце прошлого столетия, когда в процессе обследования и лечения более 800 больных АГ было показано, что при присоединении к лизиноприлу уступающего по своей антигипертензивной активности гидрохлоротиазида происходит значительно большее снижение повышенного АД, при этом уменьшается риск развития гипокалиемии. Было также выявлено, что оптимальным является применение лизиноприла в дозе 10 мг с гидрохлоротиазидом 12,5 мг. Эта комбинация особенно эффективна у пожилых больных [12–14].

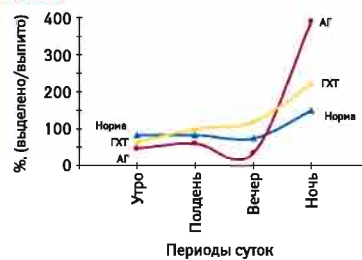
В Российской Федерации фиксированная комбинация лизиноприла с гидрохлоротиазидом в дозах 10/12,5 и 20/12,5 мг зарегистрирована под торговым названием **Ко-Диротон®** (Гедеон Рихтер, Венгрия). Накапливаяющийся, в том числе собственный, опыт применения Ко-Диротона свидетельствует о перспективности его применения для лечения АГ. С учетом комплексного кардиоренального механизма действия Ко-Диротона его эффективность была изучена с помощью разработанного нами метода комбинированного суточного мониторирования АД и диуреза (КСМАДД) [15].

КСМАДД включает одновременное мониторирование АД по общепринятой методике и диуреза в виде процентного соотношения объемов выделенной мочи и потребленной жидкости за утренний, полуденный, вечерний и ночной периоды времени [15]. Основным показателем КСМАДД является тензио-диуретическое соотношение (ТДС) — комплексный показатель, отражающий среднюю величину систолического АД за выделенный период времени (t), и диурез в виде % соотношения выделенной мочи к потребленной жидкости за аналогичный период (ТДСt = ср.АД сист. мм рт. ст./диурез%). У здоровых лиц нормальные значения ТДС колеблются в диапазонах 120–135 мм рт. ст./75–100%. ТДС позволяет определить взаимоотношения между АД и диурезом в различные периоды суток.

Опыт применения КСМАДД более чем у 200 больных с сердечно-сосудистой патологией свидетельствует о том, что по величине ТДС может оцениваться эффективность лечения АГ, в том числе тиазидным диуретиком по динамике диуреза (рис. 1). Исследование при проведении КСМАДД диуреза позволило выявить наличие у больных АГ дневной задержки жидкости с последующим более интенсивным ее выделением в ночном периоде (см. рис. 1). Активация ночного диуреза у больных происходила на фоне повышенного АД.

Выявленные взаимоотношения между диурезом и АД позволяют понять причину отсутствия ночного снижения АД у гипертоников и оценить дневную задержку жидкости, как проявление водного дисбаланса, обосновывающего необходимость назначения тиазидного диуретика с антигипертензивной целью. Назначение последнего приводит к снижению АД за счет активации дневного и уменьшению ночного диуреза (см. рис. 1). Применение КСМАДД позволяет обосновать выбор и оценить эффективность фиксированной комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом.

Рис. 1



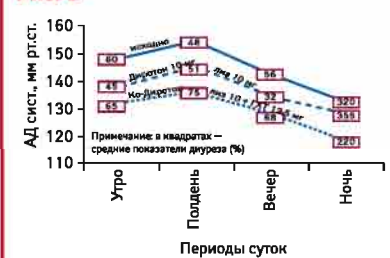
Изменение суточного профиля диуреза у больных АГ при лечении гидрохлоротиазидом

Данная комбинация (Ко-Диротон®, Гедеон Рихтер, Венгрия) была применена у 15 больных (11 мужчин и 4 женщины) в возрасте 56–75 лет с АГ II–III степени, с высокой градиентной степени риска, у которых преимущественно проводившаяся на протяжении 3–4 недель монотерапия лизиноприлом (Диротон®, Гедеон Рихтер, Венгрия) в суточной дозе 10–20 мг, оказалась, по данным КСМАДД, недостаточно эффективной. Из 15 больных 9 были многолетними курильщиками, 8 больных имели избыточный вес. Все больные вели малоподвижный образ жизни. У 5 больных имелась стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса. Исследование проводилось в осенне-зимний период на фоне нестабильных погодных условий в виде периодических колебаний атмосферного давления со скоростью >0,5 мм/час, изменений температуры воздуха на улице (от +15 до –20°C) и влажности воздуха от 55 до 98%. Имевшиеся у больных факторы риска и изменения погодных условий явились возможными причинами недостаточной эффективности монотерапии лизиноприлом. Ко-Диротон назначался в фиксированных дозах: лизиноприл — 10 мг, гидрохлоротиазид — 12,5 мг. Эффективность лечения

оценивалась на 3–4-й неделе лечения. При отсутствии целевого снижения АД доза лизиноприла удваивалась, то есть назначался препарат Ко-Диротон в соотношении дозировок лизиноприла и гидрохлоротиазида — 20/12,5 мг. Эффективность лечения оценивалась с помощью КСМАДД по динамике ТДС.

На рис. 2 представлена динамика показателей ТДС при монотерапии лизиноприлом и применении фиксированной комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом. В результате монотерапии лизиноприлом имело место некоторое снижение АД, однако оно было недостаточным и сопровождалось снижением диуреза утром и вечером.

Рис. 2



Изменение суточного профиля АД и диуреза (%) у больных АГ при моно- и комбинированной с гидрохлоротиазидом терапии лизиноприлом

На фоне применения фиксированной комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом произошло дополнительное снижение АД, увеличение дневного и снижение ночного диуреза (см. рис. 2). Выявленная динамика АД и диуреза позволяет объяснить достигнутый антигипертензивный эффект восстановлением циркадного водно-электролитного баланса. Целевое снижение АД было достигнуто у 12 из 15 больных, причем в 3 случаях потребовалось применение Ко-Диротона с фиксированной дозой лизиноприла 20 мг, в 3 случаях — БКК амлодипина в дозе 2,5 мг. Лечение хорошо переносилось больными, и лишь в одном случае было отмечено транзиторное появление покашливания, прошедшее самостоятельно без отмены препарата. Проведенное нами исследование позволило дать положительную оценку терапевтической эффективности фиксированной комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом (Ко-Диротона), определить перечень клинических ситуаций, при которых применение этого препарата будет иметь определенные преимущества. К последним относятся:

- пожилой возраст больных;
- табакокурение, гиподинамия, избыточный вес и другие факторы риска, способствующие задержке жидкости в организме;
- недостаточный эффект монотерапии иАПФ;
- повышение АД на фоне уменьшения дневного диуреза;
- отсутствие ночного снижения АД;
- наличие микроальбуминурии и других признаков нефропатии;



- наличие сердечной недостаточности;
- метеонестабильность с резкими колебаниями атмосферного давления.

Применение фиксированной комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом следует ограничивать в периоды экстремально жаркой погоды и в других случаях, сопровождающихся значительной потерей жидкости и электролитов. При этих ситуациях значительно снижается значимость исследования диуреза и для оценки водного баланса должно применяться изменение веса пациента.

Антигипертензивный эффект фиксированной комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом может быть повышен за счет дополнительного назначения БКК амлодипина.

Литература

1. **Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии** (2008) Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 1–2: 2–76.
2. **Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др.** (2004) Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер. архив, 6: 39–46.
3. **Opie L.H.** (1992) Angiotensin-converting enzyme inhibitors: scientific basis for clinical use. John Wiley & Sons: New York.
4. **Джаиани Н.А.** (2005) Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента. Русский медицинский журнал, 27: 1858–1863.

5. **Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю.** (2007) Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл: особенности применения в кардиологии. Атмосфера, 2: 2–5.

6. **Савенков М.П., Иванов С.Н., Боцоева М.А., Михайлусова М.П.** (2001) Коррекция повышенного артериального давления в утренние часы с помощью ингибиторов АПФ. Гедеон Рихтер в СНГ, 4(8): 27–30.

7. **Кисляк О.А.** (2007) Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Лечебное дело, 2: 2–7.

8. **Ощепкова Е.В.** (2007) Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. Атмосфера. Кардиология, 3: 1–4.

9. **Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др.** (2008) Сезонная коррекция антигипертензивной терапии. Consilium Medicum, 10(5): 17–20.

10. **Кобалава Ж.Д.** (2000) Лечение артериальной гипертензии: диуретики. Русский медицинский журнал, 8(4): 15–18.

11. **Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В.** (2005) Диуретики — краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. Consilium Medicum, 11(4): 24–27.

12. **Pool J.L., Gennari J., Goldstein R. et al.** (1987) Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide, and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 394 patients with mild to moderate essential hyper-

tension. J. Cardiovasc. Pharmacol., 9(Suppl. 3): S36–42.

13. **Leduc J.J., Madonna O., Gressin V.** (1994) Evaluation of combined lisinopril and hydrochlorothiazide combination in mild to moderate arterial hypertension. Therapie, 49(1): 17–22.

14. **Mancia G., Grassi G.** (1997) Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systodiastolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial. J. Cardiovasc. Pharmacol., 30(5): 548–553.

15. **Савенков М.П., Кириченко А.В., Борщевская М.В., Иванов С.Н.** (2009) Индивидуальный подбор диуретической терапии с помощью комбинированного мониторинга диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал, 6: 19–24.

Статья, опубликованная в Русском медицинском журнале (РМЖ) (Т. 19, № 4, 2011 г.), предоставлена представительством компании «Рихтер Гедеон» в Украине.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Рихтер Гедеон» в Украине по адресу:

01054, Киев,
ул. Тургеневская, 17Б
Тел.: (044) 492–99–11, 492–99–19
Факс: (044) 492–99–10
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua
<http://www.richter.com.ua>

Реферативна інформація

Влияние гипертензии на вентрикулярное ремоделирование у пациентов с аортальным стенозом

Ремоделирование и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) является адаптивной реакцией в ответ на хроническое повышение систолического артериального давления, наблюдаемое у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и стенозом аортального клапана (САК). С другой стороны, гипертрофия ЛЖ является предиктором дисфункции миокарда и ассоциирована с высоким кардиоваскулярным риском. В ретроспективном, обсервационном исследовании, проведенном учеными из Бразилии во главе с доктором Джоном Хубом (Dr. John Hübner), обследовано 298 пациентов с САК, установленным по результатам эхокардиографического исследования. Критериями исключения были возраст младше 18 лет, хирургические вмешательства или дилатационная кардиомиопатия, не связанная с изменениями аортального клапана, в анамнезе, нарушение функционирования других клапанов средней или тяжелой степени. Из 298 участников исследования у 48% была АГ, которую лечили фармакологически. Результаты исследования показали, что при всех трех уровнях САК (легком, умеренном, тяжелом) масса ЛЖ была больше у пациентов с САК и АГ, чем при изолированном САК. Для легкой степени стеноза этот показатель составил 172±45 г без АГ и 223±73 г — с АГ, для умеренной — 189±77 и 245±81 г, для тяжелой — 200±62 и 252±88 г соответственно (таблица). Также отмечено, что наличие АГ у пациентов с САК повышало риск гипертрофии ЛЖ (ОР=2,1; 95% ДИ 1,2–3,6; p=0,012). Кроме того, гипертрофия ЛЖ наблюдалась чаще у женщин (ОР=2,7; 95% ДИ 1,6–4,5; p=0,0002).

Что касается типов ремоделирования (нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия), то у пациентов с изолированным САК легкой степени тяжести в 50% случаев наблюдалась нормальная геометрия ЛЖ, а при наличии АГ преиму-

щественной формой была концентрическая гипертрофия (48% случаев). При умеренном САК без АГ концентрическая гипертрофия отмечалась у 50% обследуемых, с АГ — у 40%, но при этом у 32% пациентов наблюдалась эксцентрическая гипертрофия. У пациентов с тяжелым САК с и без АГ эксцентрическая гипертрофия была наиболее распространенным видом ремоделирования ЛЖ и отмечалась в 21 и в 19% случаев соответственно. Данные, полученные в ходе исследования, демонстрируют, что при аортальном стенозе АГ способствует увеличению массы миокарда, изменению геометрии ЛЖ и теоретически — повышению кардиоваскулярного риска. В какой-то мере эти результаты свидетельствуют о важности лечения АГ у пациентов с САК. Однако применение антигипертензивных препаратов у этих пациентов может привести к нежелательным последствиям, поскольку при этой патологии снижение системного сосудистого сопротивления не сопровождается пропорциональным увеличением сердечного выброса. Таким образом, сильная вазодилатация может стать причиной редукации коронарного кровообращения и церебрального перфузионного давления, что клинически может проявиться в виде симптомов ишемической болезни сердца, синкопального состояния или внезапной смерти.

Таблица Масса ЛЖ у пациентов с САК в зависимости от наличия АГ

Показатель	АГ	Стандартное отклонение				p	
		Средняя	Ме-	Квар-	Квар-		
		данные	диана	тиль 1	тиль 3		
САК легкой степени	Нет	172,73	45,5	164,74	187,07	209,50	<0,0001
	Да	223,55	73,17	213,26	168,85	261,83	
САК умеренной степени	Нет	189,97	77,32	174,54	161,33	193,45	0,0313
	Да	245,76	81,31	217,40	191,33	304,88	
САК тяжелой степени	Нет	200,59	61,68	194,38	151,30	220,26	0,0372
	Да	252,20	88,18	233,75	187,54	309,56	

Виталий Безшейко по материалам www.scielo.br



Ко-ДИРОТОН®