

С.А. АНДРИЕВСКАЯ, д. мед. н., профессор, президент Одесской областной ассоциации кардиологов /Одесский областной кардиодиспансер/

## Комбинированная терапия артериальной гипертензии – вызов будущему

Прогнозы, сделанные по данным прошлых лет, заставляют нас склоняться к выводу, что в 2025 году 30% населения мира будет болеть артериальной гипертензией – АГ (рис. 1). Данные отечественной статистики знакомы многим врачам: ежегодно мы регистрируем 105 тысяч инсультов, являющихся следствием АГ, и 50 тысяч случаев инфаркта миокарда. Каждые 5 минут у кого-то из наших соотечественников диагностируют инсульт, каждые 10 минут в Украине добавляется пациент с инфарктом миокарда. Европейский опыт показывает, что в индустриально-развитых странах – во Франции, Германии, Великобритании – артериальное давление (АД) удается контролировать у 70% пациентов. В Украине, к сожалению, статистика противоположная: у 70% больных достичь контроля АД не представляется возможным. Данные угрожающие, так как в 2011–2012 гг. в нашей стране зарегистрировано более 12,3 млн лиц с АГ. В сельской местности эффективное лечение получают 8,1% пациентов с АГ, в городах эта цифра достигает 14,3%.

Наука находится в постоянном поиске новых эффективных форм лечения АГ. Одно из важных направлений – повышение приверженности к лечению. В этом контексте уместно процитировать высказывание С. Everett Коор, бывшего министра здравоохранения США: «Препараты не работают у пациентов, которые не принимают их». То есть, первая задача врача – подобрать проектную терапию, добиться того, чтобы больные соблюдали комплаентность, следовали рекомендациям кардиолога. На рисунке 2 показано, какую позицию занимают кардиологи и терапевты с точки зрения приверженности пациентов к лечению на фоне бдительности других специалистов.

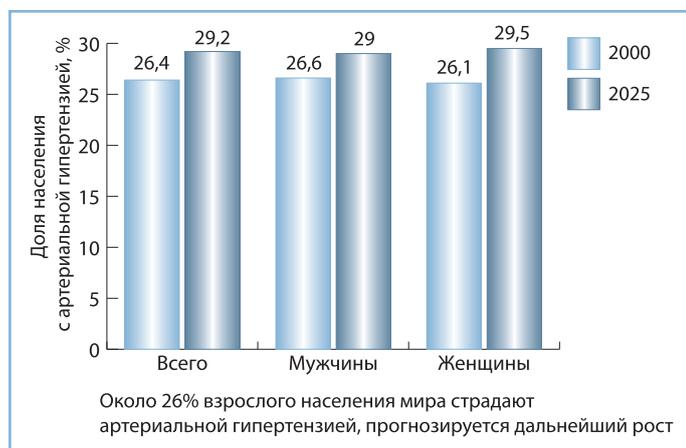


Рис. 1. Артериальная гипертензия: мировая эпидемия

Очевидно, что пациенты значительно более привержены к лечению остеопороза, ВИЧ, заболеваний пищевого канала, сахарного диабета, чем к терапии АГ. Меньшую приверженность отмечают только неврологи, которые лечат патологии центральной нервной системы.

Комбинированная терапия – один из способов улучшения приверженности к антигипертензивной терапии. Фактически, назначая пациенту одну таблетку, мы выписываем 2–3 препарата. Преимуществом хорошо подобранных комбинаций является еще и то, что применяются низкие дозы действующих веществ, следовательно, есть возможность избежать развития побочных эффектов. Результатом такой терапии является аддитивный эффект, не суммация, а взаимное увеличение действия антигипертензивного препарата за счет умножения положительных качеств препаратов, составляющих комбинацию. Преимуществами комбинированной антигипертензивной терапии также является изменение фармакодинамических свойств, позволяющее увеличить продолжительность действия, увеличение частоты ответа на терапию, уменьшение затрат на лечение, повышение активности каждого препарата по сравнению с режимом монотерапии, дополняющие друг друга механизмы действия, быстрое достижение целевого АД.

Обратимся к истории создания комбинированной терапии для лечения популяции с АГ. В 1980-е годы дифференцированный выбор препаратов осуществлялся в пользу монотерапии. В 1990-х годах укрепились позиции комбинированной антигипертензивной терапии.

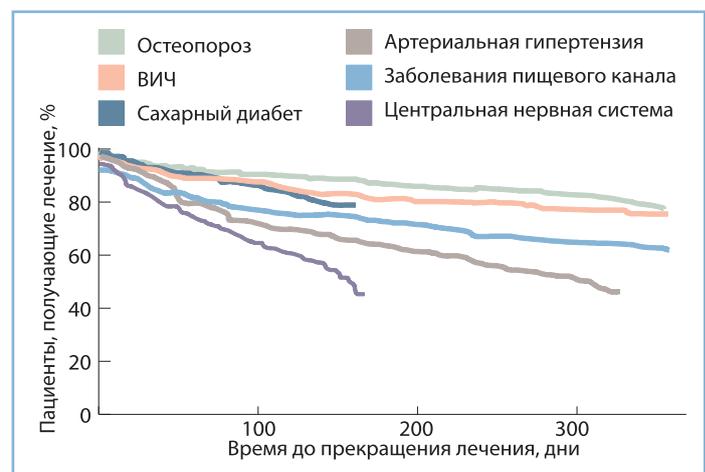


Рис. 2. Пациенты с артериальной гипертензией имеют один из самых низких уровней приверженности среди разных терапевтических профилей

пертензивной терапии как стратегии исходного лечения АГ. В 1997 году VI Объединенный национальный комитет США утвердил применение комбинации двух препаратов для больных с АГ 2–3-й степени в начале лечения в дозах, неэффективных в монотерапии. В 2003 году VII Объединенный национальный комитет ввел правило, получившее название «20/10». Оно предполагало начало лечения с комбинации при АД >20/10 мм рт.ст. от исходного, т.е. большинству пациентов следовало назначать такую терапию.

Первые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов появились в начале 1960-х годов. Сначала использовались комбинации производных раувольфии в высоких дозах. Чуть позже применялись режимы, основанные на диуретиках средних/высоких доз с добавлением блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторов), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Далее получили распространение комбинации без диуретиков ( $\beta$ -адреноблокаторы и дигидропиридиновые антагонисты кальция – АК; дигидропиридиновые АК и ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА II; недигидропиридиновые АК и ИАПФ). На нынешнем этапе используются фиксированные низкодозовые комбинации, содержащие, как правило, диуретики в очень низких дозах (гидрохлоротиазид 6,25–12,5 мг; индапамид 0,625 мг). На рисунках 3–5 графически представлено, как менялись взгляды на возможные комбинации препаратов.

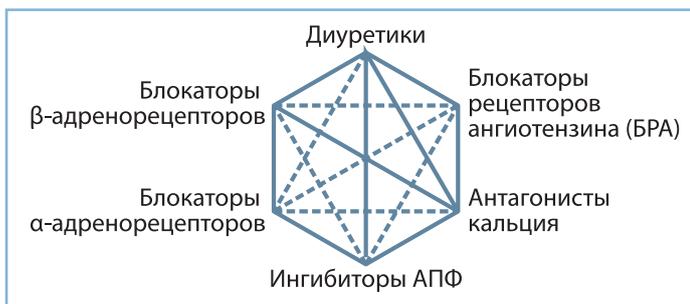


Рис. 3. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов (2003)

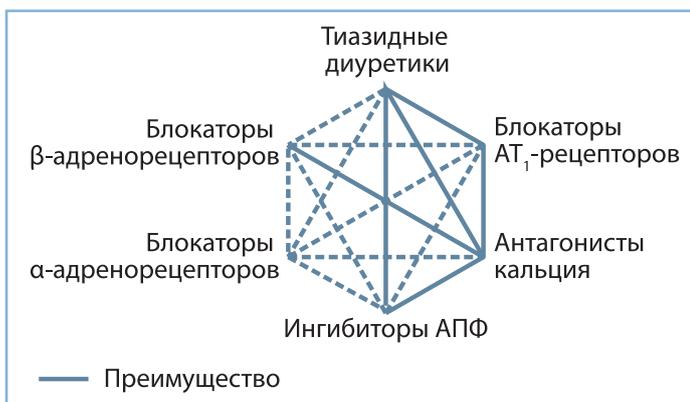


Рис. 4. Комбинации разных классов антигипертензивных препаратов согласно рекомендациям ESH/ESC (2007)

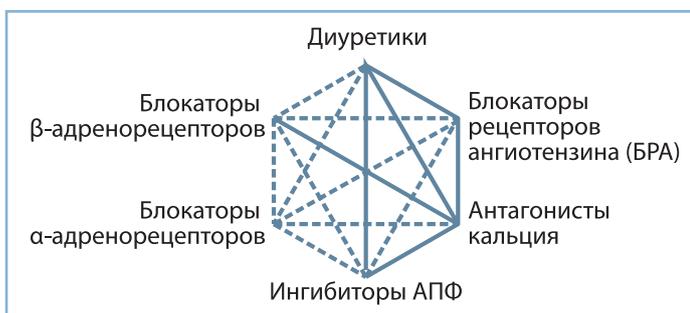


Рис. 5. Рекомендованные ESH/ESC комбинации (2012)

щающего фермента (ИАПФ). Далее получили распространение комбинации без диуретиков ( $\beta$ -адреноблокаторы и дигидропиридиновые антагонисты кальция – АК; дигидропиридиновые АК и ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА II; недигидропиридиновые АК и ИАПФ). На нынешнем этапе используются фиксированные низкодозовые комбинации, содержащие, как правило, диуретики в очень низких дозах (гидрохлоротиазид 6,25–12,5 мг; индапамид 0,625 мг). На рисунках 3–5 графически представлено, как менялись взгляды на возможные комбинации препаратов.

По последним данным, представленным на Европейском конгрессе кардиологов, появилась, например, полезная, но не предпочтительная комбинация  $\beta$ -адреноблокаторов и гипотиазида или хлортиазида. Предполагается вольная позиция врача в выборе комбинаций для гипертензивной терапии. Запрет распространяется только на комбинацию ИАПФ и сартанов. Европейские рекомендации поддержаны и отечественными комбинациями. В частности, антигипертензивный портфель старейшего фармацевтического предприятия Украины – фармацевтической фирмы «Дарница» – включает препарат Амлоприл, объединяющий 7 молекул, оговоренных пилотным проектом. Поскольку население получает его по льготной цене, этот препарат предлагается к активному использованию. Фармацевтическая фирма «Дарница» создала успешно работающую двойную комбинацию Сардип, включающую лозартан и амлодипин, а также единственную трехкомпонентную комбинацию в Украине – препарат Тонорма (атенолол, хлорталидон, нифедипин) (табл. 1).

Сартаны выбраны не случайно, так как препараты этого класса постоянно совершенствуются, продолжают исследования по их изучению и расширяются показания к их применению. В начале своей истории они применялись при кашле на фоне приема ИАПФ и гипертрофии левого желудочка. В 2007 году были дополнены такие показания, как диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, протеинурия, сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, метаболический синдром. Лозартан эффективен как антигипертензивный препарат на уровне монотерапии с препаратами первой линии, которые имеют приблизительно одинаковую терапевтическую мощь на уровне 50–55%. Однако показано, что

Таблица 1. Монотерапия и комбинированная терапия при гипертензии

Название препарата	Эффективность	Показания
Амлоприл-Дарница	50% для монотерапии	АГ 1-й степени, низкий/средний сердечно-сосудистый риск
Сардип (лозартан + амлодипин)	80%, так как в 20% случаев двойной комбинации недостаточно	АГ 2–3-й степени, неэффективность монотерапии
Тонорма (атенолол, хлорталидон, нифедипин)	Эффективна даже в тех случаях, когда двойной комбинации недостаточно	Пациенты с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, неэффективность двойной терапии, достижение целевого уровня АД (некоторых после достижения целевого АД можно перевести на Сардип)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление.

**Положительная динамика отмечена по всем показателям:**

- средние значения САД уменьшились в среднем по группе на **16,3%**, ДАД – на **21,2%**;
- суточный профиль АД повысился и характеризовался нормальным (15) в **43,5%** случаев;
- вариабельность снизилась, что отражало отсутствие резких колебаний АД в дневное и ночное время (САД – **36,9%**, ДАД – **25,7%**);
- скорость утреннего подъема снизилась до нормальных величин: САД – на **35,5%**, ДАД – на **41,2%**;
- гипертензивный индекс снизился по всем показателям.

**Рис. 6.** Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у больных группы применения препарата Сардип

добавление к лозартану амлодипина значительно увеличивает его антигипертензивный эффект.

Ознакомимся с результатами исследования, проведенного в Одесском областном кардиологическом диспансере, посвященного изучению антигипертензивного эффекта препарата Сардип (амлодипин 5 мг, лозартан 50 мг) фармацевтической фирмы «Дарница».

Целью исследования было оценить клиническую эффективность 12-недельной антигипертензивной терапии данной комбинации, ее влияние на клинический статус, системную гемодинамику, функциональное состояние сердца, а также дать оценку безопасности препарата. Обоснования – рекомендации Украинского общества кардиологов 2008 г., в которых указана целесообразность использования комбинированной низкодозовой антигипертензивной терапии в качестве стартовой у большинства больных АГ 1–2-й степени. Среди тщательно проводимых клинических исследований для оценки клинического состояния пациентов выполнялось суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование сердца и другие виды исследований. Антигипертензивный эффект препарата продемонстрирован на рисунке 6.

Кроме того, количество приступов головной боли в неделю уменьшилось на 62,5%, головокружений – на 95,4%. Динамика гипертонических кризов характеризовалась отсутствием осложненных гипертонических кризов, развитием неосложненных кризов в первый месяц 1,5 раза в неделю, второй месяц – 1 раз в неделю, отсутствием таковых на третьем месяце лечения.

Отдельного внимания заслуживает трехкомпонентный препарат гипертензивной терапии Тонорма фармацевтической фирмы «Дарница». Первый трехкомпонентный комбинированный антигипертензивный препарат появился в 1970-х годах. Это была комбинация резерпина, гидралазина и гидрохлортиазида (адельфан – эзидрекс). В мае 2009 года FDA (США) одобрила первую современную трехкомпонентную комбинацию (амлодипин, валсартан, гидрохлортиазид в одной таблетке). В июле 2010 года была одобрена комбинация амлодипина, олмесартана и гидрохлортиазида. Требования FDA для одобрения фиксированных трехкомпонентных комбинаций является демонстрацией того, что комбинация трех препаратов более выражено снижает АД, чем комбинация любых двух составляющих. Основанием для одобрения является снижение АД >3 мм рт.ст. по сравнению с эффектами всех возможных двухкомпонентных

комбинаций в максимальных дозах. Клинические исследования, проведенные с другими целями, ретроспективно показали, что с позиции эффективности трехкомпонентной терапии она неизбежна (рис. 7).

Трехкомпонентный комбинированный препарат Тонорма (атенолол, нифедипин, хлорталидон) является детищем ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско». Все его компоненты известны хорошим антигипертензивным действием, при этом они нивелируют побочные эффекты друг друга (табл. 2).

Остановимся подробнее на действии каждого из компонентов. Хлорталидон является одним из наиболее мощных по своему действию антигипертензивных препаратов. Он уменьшает объем плазмы, снижает общепериферическое сопротивление сосудов, обладает плейотропным эффектом, которого нет у других диуретиков, уменьшает агрегацию тромбоцитов, ангиогенез, проницаемость сосудов. Атенолол очень долго выполнял незавидную роль, так как сравнивался с новыми, экспериментальными препаратами и зачастую проигрывал в сравнении. Тем не менее, на сегодня в мире ежегодно продается до 40 млн упаковок атенолола, а результаты исследования TIPS-2, анонсированные на международном конгрессе Европейского кардиологического общества (ESC) в 2011 г. в Париже, убедительно демонстрируют эффективность и актуальность атенолол-содержащих комбинаций. Данные TIPS-2 по изучению политаблетки, содержащей ате-

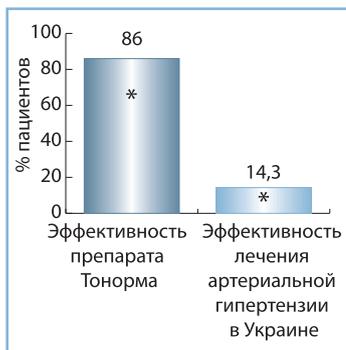
- **SCOPE** – 4964 пожилых пациента, к окончанию исследования 49% получали 3 препарат и более.
- **INVEST** – около 50% пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца к окончанию двухлетнего периода наблюдения принимали 3 препарата и более.
- **ALLHAT** – прием ≥3 препаратов потребовался 24% пациентов негроидной расы, 24% пациентам европеоидной расы.
- **ACCOMPLISH** – 32% из 11 506 пациентов нуждались в 3 и более препаратах.
- **STITCH** – 30% принимали 3 препарата, 65% из них достигли целевого артериального давления.

**Рис. 7.** Рандомизированные клинические исследования, подтверждающие потребность в трехкомпонентной гипертензивной терапии для достижения контроля артериального давления

**Таблица 2.** Тонорма – тройная рациональная комбинация. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: комбинации антигипертензивных препаратов

	ИАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АК дигидроп.	АК недигидроп.
ИАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β-АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АК дигидроп.	Р	Р	Р	Р	Н	В
АК недигидроп.	Р	Р	Р	Н	В	Н

Примечание: Н – нерациональные, В – возможные, Р – рациональные; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ТД – тиазидные диуретики, β-АБ – блокаторы β-адренорецепторов, АК дигидроп. – антагонисты кальция дигидропиридиновые, АК недигидроп. – антагонисты кальция недигидропиридиновые.



**Рис. 8.** Тонорма – главное достичь целевого уровня артериального давления

*Примечание:* \*Е.П. Свищенко, д.м.н., профессор, руководитель отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины «Комбинированная антигипертензивная терапия: оригинальный трехкомпонентный препарат ТОНОРМА»

\*\*Е.П. Свищенко, д.м.н., профессор, руководитель отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины «Выявление и лечение артериальной гипертензии в Украине: реальность и перспективы», 2010 г.

нолол, гидрохлортиазид, рамиприл, симвастатин, аспирин, показали, что такая комбинация может приводить к снижению сердечно-сосудистого риска на 65–70% и при этом хорошо переносится пациентами как в половинной, так и в полной дозировке компонентов. Как и политаблетка в исследовании TIPS-2, ТОНОРМА содержит три гипотензивных препарата, два из которых – атенолол и диуретик. Благодаря наличию трех компонентов

в одной таблетке ТОНОРМА позволяет повысить эффективность лечения и более часто достигать целевого уровня АД. Итоги клинических исследований демонстрируют эффективность ТОНОРМЫ в терапии артериальной гипертензии на уровне 86% (рис. 8).

Имеются данные, свидетельствующие о том, что трехкомпонентная терапия необходима в 25% случаев АГ. Не удивительно, что мы ожидаем дальнейшего усиления позиций комбинированной антигипертензивной терапии. Трехкомпонентная терапия – это хорошая альтернатива, резерв для лечения пациентов, у которых нет возможности иными способами достичь контролируемых цифр АД. Целесообразно использовать недорогой, эффективный препарат отечественного производства, чтобы изменить показатель контроля АД, который в Украине, как уже было сказано, составляет максимально чуть более 14% для городского населения.

*Список использованной литературы находится в редакции*