

И.И. ЧУКАЕВА, д.м.н., профессор, Ф.Д. АХМАТОВА, к.м.н., Я.Г. СПИРЯКИНА, к.м.н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Широкая распространенность артериальной гипертонии (АГ) – до 40% всей популяции (а среди пожилых пациентов выше 50%) – делает ее одной из самых важных проблем современной медицины. В докладе Всемирной организации здравоохранения АГ названа первой причиной смертности во всем мире [3]. Определяющее значение в улучшении прогноза по ССО у больных АГ принадлежит снижению повышенного артериального давления и достижению его целевого уровня.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, трехкомпонентная антигипертензивная терапия, амлодипин, индапамид, периндоприл.

I.I. CHUKAEVA, MD, Prof., F.D. AKHMATOVA, PhD in medicine, Y.G. SPIRYAKINA, PhD in medicine
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

THREE-COMPONENT ANTI-HYPERTENSION THERAPY – PROSPECTS OF APPLICATION

The high prevalence of arterial hypertension (AH) – up to 40% of the whole population (and more than 50% among elderly patients) – makes it one of the most important problems of the modern medicine. In the report of the World Health Organization AH is called the first reason of mortality worldwide [3]. Reduction of increased arterial hypertension and achievement of its target value are of paramount importance for improvement of the forecast by cardiovascular complications in AH patients.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, three-component anti-hypertension therapy, amlodipine, indapamide, perindopril.

Желаемого уровня артериального давления (АД) (<140/90 мм рт. ст.) достигает ничтожно малое число пациентов, а более низкие значения уровня (<130 мм рт. ст.), рекомендованные при сахарном диабете (СД) и пациентам с очень высоким риском, достигаются вообще в исключительных случаях [4]. В России, по данным исследования ЭССЕ, эффективно лечатся не более 18% женщин и 6% мужчин с АГ [2].

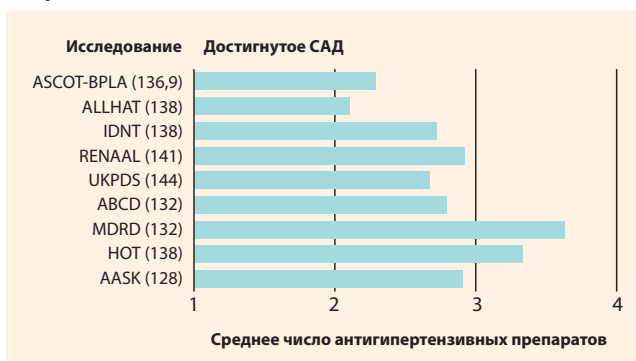
Назначения двух и более препаратов требуют примерно 70–80% больных [5], а при АГ с высоким сердечно-сосудистым риском число пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, превышает 90% [6]. У 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании двух препаратов. При сохранении АД на 20/10 мм рт. ст. выше целевого уровня рационально назначить трехкомпонентную комбинацию. Потребность в тройной комбинации антигипертензивных препаратов для достижения целевых уровней АД продемонстрирована в крупных рандомизированных клинических исследованиях (рис. 1).

Современные российские и европейские рекомендации предлагают использовать комбинации гипотензивных препаратов для стартовой терапии у больных с подтвержденной АГ II степени, т. е. при исходном уровне систолического АД (САД) выше 160 мм рт. ст., диастолического – выше 100 мм рт. ст. Начало терапии с комбинации препаратов не только приводит к быстрому снижению АД до целевых значений – такая тактика сопровождается повышением приверженности к лечению, что в конечном итоге повышает его эффективность [7]. Выделяют 5 классов антигипертензивных препаратов, подходящих для началь-

ной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ), – это диуретики, β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). В многочисленных крупных рандомизированных исследованиях (PROGRESS, ADVANCE, HYVET, Syst-Eur, Syst-China, HOT, ASCOT, ACCOPLISH, LIFE, SCOPE) доказано, что наиболее оптимальными комбинациями являются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в сочетании с АК или диуретиками [8, 9].

При подборе комбинированной АГТ необходимо осознанно подходить к выбору препаратов. Рациональной комбинация признается, если препараты дополняют гипотензивный эффект друг друга и взаимно нивелируют

Рисунок 1. Использование двух- и трехкомпонентной терапии в достижении целевого АД



некоторые побочные эффекты. Это достигается при комбинировании препаратов, воздействующих на разные прессорные механизмы или эффективно блокирующих контррегуляторные ответы [10]. Использование комбинации иАПФ или БРА II с дигидропиридиновым АК значительно снижает частоту возникновения отеков, ассоциированных с приемом АК. Комбинирование блокаторов РААС с тиазидным диуретиком уменьшает риск развития гипокалиемии. Таким образом, комбинирование препаратов с дополняющими друг друга механизмами действия позволяет повысить эффективность снижения АД, уменьшая при этом частоту развития побочных эффектов [1].

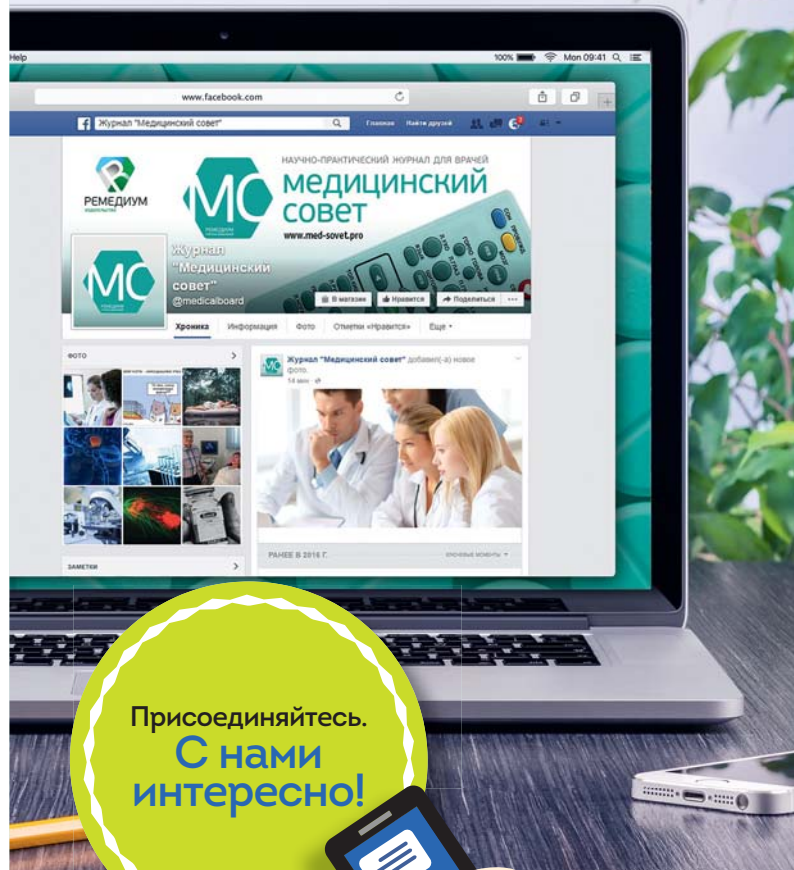
Большинство побочных эффектов лекарственных препаратов имеет дозозависимый характер. Данные метаанализа 354 исследований продемонстрировали, что снижение в 2 раза дозы большинства антигипертензивных препаратов существенно уменьшает риск развития побочных реакций, а гипотензивный эффект при этом снижается лишь на 20%. Таким образом, очевидно, что комбинация препаратов в низких дозах позволяет избегать развития большого числа побочных эффектов каждого из лекарств.

Признаки поражения органов-мишеней при АГ (такие как гипертрофия левого желудочка, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, микроальбуминурия) обладают самостоятельной прогностической ценностью. В связи с этим принципиальное значение придается выбору антигипертензивного препарата с учетом органопротективных свойств.

Периндоприл является одним из наиболее изученных иАПФ, обладает рядом эффектов, которые связаны не столько со снижением АД, сколько с уменьшением риска возникновения ассоциированных с гипертензией осложнений. На фоне терапии периндоприлом происходит регресс гипертрофии левого желудочка, восстановление нарушенной геометрии мелких артериол, в т. ч. в сердце и головном мозге, наблюдается нефропротективное действие (как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии) [11].

Использование диуретиков является наиболее доступным способом профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ. Индапамид обычно включается в класс диуретиков, учитывая тот факт, что его назначение в высоких дозах вызывает натрийурез и диурез. Однако в дозах, используемых при АГ (0,625–2,5 мг/сут), он действует прежде всего как артериальный вазодилатор [12]. Индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных как с нормальной функцией почек, так и при различных стадиях почечной недостаточности. Наряду с этим, индапамид вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает качество жизни пациентов с АГ. В отличие от других тиазидных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов [13].

Амлодипин – наиболее изученный дигидропиридиновый АК, обладающий выраженными органопротективными свойствами, подтвержденными в целом ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Исследования PREVENT, CAMELOT, PRAISE и ALLHAT



медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

показали положительное влияние терапии амлодипином на снижение сердечно-сосудистого риска [14].

Отсутствие нежелательных метаболических эффектов у препаратов этих групп дает дополнительное преимущество такой комбинации при выборе терапии для больных с высоким сердечно-сосудистым риском. В настоящее время эти три класса препаратов являются самыми назначаемыми в лечении АГ [15].

О преимуществах более раннего достижения целевых значений АД свидетельствуют результаты исследования VALUE: у пациентов, которые достигли целевого АД уже через 6 мес. после начала лечения, частота развития осложнений была значительно ниже на протяжении 5 лет наблюдения [16]. В исследовании INVEST более низкий риск развития ССО был отмечен в группе пациентов, у которых уровень АД <140/90 мм рт. ст. поддерживался на протяжении более длительного периода времени [17].

Поддержание стабильного уровня целевых значений АД особенно актуально для пациентов с коморбидными состояниями, влияющими на сердечно-сосудистый прогноз. Коморбидность – чрезвычайно актуальная проблема для врачей широкого профиля, и современная трехкомпонентная терапия может оказаться терапией выбора для контроля АД у этих больных.

СОЧЕТАНИЕ АГ И ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Сочетание нескольких факторов риска имеет аддитивный эффект на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск ССЗ при АГ возрастает в 3 раза, при курении – в 1,6 раза, при гиперхолестеринемии – в 4 раза, а комбинация этих факторов дает 16-кратное увеличение риска. У больных с высоким метаболическим риском (нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, гиперлипидемия) целесообразно использовать для комбинации метаболически инертные препараты – блокаторы РААС, АК, из группы диуретиков – индапамид.

Так, в исследовании ASCOT, в котором использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом, было показано, что назначение подобных комбинаций на 15–30% снижает вероятность развития новых случаев СД по сравнению с пациентами, которым терапию проводили комбинацией диуретиков с БАБ. Терапия комбинацией АК с иАПФ по сравнению с комбинацией диуретика и БАБ обеспечивала достоверно более низкий риск смерти от любых причин (на 11%), от ССЗ (на 24%), риск развития инсульта (на 23%), нестабильной стенокардии (на 32%), развития заболеваний периферических артерий (на 35%) и почечной недостаточности (на 15%).

В исследовании NORMALISE, которое являлось частью исследования CAMELOT, было показано, что достижение целевого уровня АД при назначении амлодипина почти на треть снижало риск ССО. Это сопровождалось достоверным уменьшением объема атеромы по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования. При этом большей степени снижения АД соответствовало и большее уменьшение объема атеромы.

СОЧЕТАНИЕ АГ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Известно, что у 80% больных СД 2-го типа и у 35–40% пациентов с СД 1-го типа имеется АГ, которая становится мощным фактором прогрессирования почечной патологии, превосходя по своей значимости метаболические факторы. Диабетическая нефропатия развивается у 40–45% больных СД 1-го и 2-го типов. Метаанализ исследований UKPDS (1 148 пациентов), HOT (1 501 пациент), ABCD (950 пациентов), MDRD (585 пациентов) показал, что у всех больных с СД 2-го типа и АГ происходит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), однако темп ее снижения зависит от уровня АД. Так, при уровне среднего давления 95–99 мм рт. ст. (соответствует уровню менее 130/80 мм рт. ст.) снижение СКФ составляет 2 мл/мин/год, а при уровне среднего давления 104–110 мм рт. ст. (соответствует уровню АД 140/90 мм рт. ст.) – 8 мл/мин/год. Таким образом, прирост САД на 10 мм рт. ст. сокращает продолжительность жизни клубочка примерно в 4 раза. При выраженном уровне протеинурии (больше 1 г за 24 ч) уровень целевого АД должен быть меньше или равен 120/75 мм рт. ст.

Анализ осложнений СД в исследовании UKPDS показал, что строгий контроль АД на протяжении 9 лет привел к снижению риска развития любых осложнений СД на 24% ($p = 0,0046$); смерти, связанной с СД и его осложнениями, – на 32% ($p = 0,019$); инсульта – на 44% ($p = 0,013$); микроангиопатий – на 37% ($p = 0,0092$); сердечной недостаточности – на 56% ($p = 0,0043$); прогрессирования ретинопатии – на 34% ($p = 0,0038$); ухудшения зрения – на 47% ($p = 0,0036$).

СОЧЕТАНИЕ АГ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В целом качество лечения АГ при хронической болезни почек остается далеким от должного, особенно на ее стадиях, характеризующихся стойким снижением СКФ, темп которого во многом определяется именно повышенным АД. Так, регистр NHANES свидетельствует о том, что только у 37% лиц с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² можно констатировать величины АД, составляющие <130/80 мм рт. ст. [18].

Исследование MDRD стало одним из первых, продемонстрировавших целесообразность строгого контроля АД у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек как одного из приоритетных способов предотвращения необратимого ухудшения их функции [19]. Особенно показательным результатом исследования MDRD считают четко установленные преимущества строгого контроля АД с точки зрения влияния на замедление снижения СКФ у пациентов с поражением почек и протеинурией.

СОЧЕТАНИЕ АГ И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В исследовании SCOPE, проведенном с участием 4 964 пожилых пациентов с исходным АД 160–179/90–99 мм рт. ст., к концу исследования 49% пациентов получали 3 препарата и более [20].

СОЧЕТАНИЕ АГ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В исследовании INVEST около 50% пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца и исходным АД 150/86 мм рт. ст. к концу двухлетнего периода наблюдения принимали 3 препарата и более [21].

Сегодня в распоряжении врача имеется фиксированная комбинация трех наиболее назначаемых классов антигипертензивных препаратов – иАПФ (периндоприла), АК (амлодипина) и тиазодоподобного диуретика (индапамида). Новейшие фиксированные комбинации в одном препарате имеют то преимущество, что препараты в них подобраны друг к другу по дозам, длительности действия и фармакокинетике.

В исследовании PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) оценивались эффективность и безопасность ежедневного однократного приема трехкомпонентной комбинации – периндоприл 10 мг + индапамид 2,5 мг + амлодипин 5 или 10 мг [22]. В исследование было включено 4 731 пациентов с АГ и высоким или очень высоким риском

развития ССЗ. Трехкомпонентная терапия способствовала достижению целевых уровней АД у 72% больных, в т. ч. из числа получавших исходную двухкомпонентную терапию иАПФ + гидрохлоротиазид – у 81%, и БРА + гидрохлоротиазид – у 91%. Тройная комбинация показала минимум побочных эффектов: отеки голеней – 0,2%, кашель – 0,08%, гипотония – 0,1%, головокружение – 0,08%.

В исследовании PAINST было включено 6 088 пациентов с АГ, неконтролируемые на предыдущей АГТ. Все пациенты получали периндоприл 4/8 мг + амлодипин 5/10 мг + индапамид 1,5 мг. Оценивалась антигипертензивная эффективность и влияние на метаболический профиль тройной комбинации. Через 4 мес. лечения отмечалось улучшение основных метаболических параметров: холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, триглицеридов [23].

Помимо быстрого достижения целевых уровней АД, применение комбинированных препаратов у пациентов высокого и очень высокого риска позволяет повысить приверженность за счет снижения количества принимаемых в день таблеток и минимизации побочных явлений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: роль трехкомпонентных комбинаций. *Кардиология*, 2011, 6: 84-90./Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Troitskaya E.A. Combined therapy of arterial hypertension: role of three-component combinations. *Kardiologia*, 2011, 6: 84-90.
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 13(6): 4-11. / Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Distribution of risk factors of non-infectious diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2014, 13 (6): 4-11.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002, 360: 1347-1360.
4. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens.*, 2005 Aug, 23(8): 1575-81.
5. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 241-247.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H et al. ASCOT Investigators. ASCOT-BPLA: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906. RT 1174. *Journal of Hypertension*, 2007, 25(6).
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6): 1206-1252.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 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 European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2007, 25: 1105-1187.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, 31: 1281-1357.
10. Gradman A. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens*, 2010, 12: 869-878.
11. Scheen AJ, Legrand V. L'étude EUROPA: protection cardio-vasculaire avec le péridopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liège*, 2003, 58: 713-716.
12. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13: 1515-1526.
13. Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood PressControl*, 2014, 7: 35-47.
14. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*, 2003, 115: 41-46.
15. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hypertens*, 2013, 31: 1281-1357.
16. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 2004, 363: 2049-2051.
17. 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: 299-305.
18. <http://www.diet.com/g/national-health-and-nutrition-examination-survey-nhanes>.
19. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 754-762.
20. Lithell H et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875-886.
21. Pepine J et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290: 2805-2816.
22. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14: 137-145.
23. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(10): 701-708.