

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ: УВЕРЕННЫЕ ШАГИ

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины Донецкого государственного медицинского университета

Шаг 1. Комбинированная терапия – второй (после монотерапии) этап лечения АГ. «Ранние» фиксированные комбинации

Комбинированная терапия АГ еще полтора-два десятилетия тому назад обычно использовалась в качестве второго этапа лечения, когда монотерапия одним из антигипертензивных препаратов оказывалась недостаточно эффективной. С 60-х годов XX века в мировую лечебную практику начинают входить фиксированные комбинации антигипертензивных лекарственных средств с различными механизмами действия; к 70-80-м годам они получают достаточно широкое распространение как в зарубежной, так и в отечественной кардиологии. «Ранние» комбинированные антигипертензивные препараты, представленные в нашей стране (включавшие препарат центрального действия, адrenoблокатор и, возможно, диуретик: адельфан, кристепин и др.), пользовались признанием врачей и пациентов в силу наличия присущих фиксированным комбинациям выигрышных характеристик – более высокой эффективности и более быстрого начала действия в сравнении с монотерапией, удобства применения, хорошей переносимости. Такие особенности обеспечивали достаточно высокую приверженность к лечению, настолько отчетливую, что, несмотря на изменение подходов к лечению АГ и появление новых классов и новых комбинаций антигипертензивных средств, часть врачей и пациентов сохраняют эти «ранние» комбинированные препараты в числе любимых.

Шаг 2. Уточнение и расширение позиций комбинированной терапии. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов новых групп (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II) с тиазидными диуретиками.

С середины 90-х годов XX века в тактике лечения АГ стало намечаться смещение акцента к более широкому применению комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе еще на ранних этапах лечения. Опыт завершившихся в то время рандомизированных контролируемых исследований показал, что:

- комбинированная терапия оказывалась необходимой для достижения целевого АД большинству (>50%, в ряде исследований — >70%) больных с эссенциальной АГ, в том числе у многих (>40%) больных с мягкой АГ;
- в случаях сочетания АГ с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, как правило, требовалось использование многокомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов (включавших 3, 4 и более лекарственных средств различных классов);
- комбинированная терапия требуется для снижения сердечно-сосудистого риска в некоторых случаях уже на начальных этапах лечения АГ (это преимущественно относится к пациентам с относительно более высоким уровнем риска).

В это время и несколько позднее были получены данные о влиянии антигипертензивной эффективности на прогноз всех «базисных» классов антигипертензивных средств. В этой

связи уменьшается интерес исследователей к вопросу о том, какой из этих классов лучше (в том числе и для начала лечения, в качестве монотерапии). Преобладает интерес к тому, какая из комбинаций препаратов лучше (например, в исследовании ASCOT-BPLA сравнивалась эффективность двух вариантов комбинированной терапии). Объективной необходимостью улучшения приверженности больного к лечению диктуется значительное увеличение интереса к фиксированным комбинациям. Эксперты всех кардиологических ассоциаций мира констатируют замедление темпов прогресса в лечении АГ, что во многом связывают с обилием недолеченных пациентов, а также пациентов, самостоятельно прекращающих антигипертензивную терапию. Выход они видят во всемерном повышении приверженности к лечению, что может быть достигнуто путем уменьшения кратности приема препаратов, упрощения режима их приема, повышения удобства для больного, улучшения профиля переносимости и удешевления. Этого можно достичь при использовании фиксированных комбинаций. Широкое распространение в антигипертензивной практике новых классов препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, несколько позднее – антагонисты рецепторов ангиотензина II) способствует появлению новых фиксированных комбинаций. Одними из наиболее популярных становятся комбинации препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II) с тиазидными диуретиками. Эти сочетания повсюду в мире становятся (и до настоящего времени являются) бесспорными лидерами продаж среди фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Шаг 3. Современная комбинированная антигипертензивная терапия. Расцвет разнообразных фиксированных комбинаций. Фиксированные низкодозовые комбинации. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов с другими классами лекарственных средств, благоприятно влияющими на сердечно-сосудистый прогноз.

Комбинированная терапия сохраняет и продолжает укреплять доминирующие позиции в лечении АГ. Она вносится в качестве приоритетного подхода в публикуемые обновленные рекомендации по лечению АГ, составленные экспертами авторитетных кардиологических ассоциаций мира (2003). Это диктует появление широкого спектра новых вариантов фиксированных комбинаций. К их числу могут быть отнесены комбинации ингибиторов АПФ с блокаторами кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторов с дигидропиридиновыми БКК, β -адреноблокаторов с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками и др.). Активно начинают разрабатываться и применяться фиксированные низкодозовые комбинации (сочетания половинных дозировок ингибитора АПФ с тиазидоподобным диуретиком или β -адреноблокатора с тиазидным диуретиком). В зарубежных странах получают распространение фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов с другими лекарственными средствами, улучшающими сердечно-сосудистый прогноз (амлодипин с аторвастатином). Более того, с учетом явного улучшения приверженности больного при использовании фиксированных комбинаций такая технология лечения стремительно выходит за рамки антигипертензивной терапии (фиксированные комбинации правастатина с аспирином и др.). В мировой литературе активно дискутируется проблема «политаблетки» (polypill) – многокомпонентной таблетки для однократного приема в течение суток, которая наряду с адекватным контролем АД обеспечивала бы благоприятное влияние на параметры липидного профиля, коагуляцию/фибринолиз и, возможно, другие важные в отношении сердечно-сосудистого риска показатели.

Полнодозовая фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином: возможности применения

В качестве примера одного из вариантов современных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов рассмотрим комбинацию ингибитора АПФ лизиноприла с БКК амлодипином. Оба класса лекарственных средств, участвующих в этой комбинации, относятся к первой линии в лечении АГ. Комбинация ингибитора АПФ с БКК патофизиологически и клинически вполне оправдана, и подобное сочетание (правда, вне фиксированной таблетки) часто использовалось и ранее в повседневном лечении АГ. Как европейские, так и американские эксперты в своих последних рекомендациях признают комбинацию ингибитора АПФ с БКК одной из предпочтительных. За рубежом известен целый ряд фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, куда входят различные представители ингибиторов АПФ и БКК; такие сочетания хорошо приняты врачебной аудиторией.

Охарактеризуем компоненты этой комбинации. Входящий в нее лизиноприл является гидрофильным ингибитором АПФ, обладающим длительным периодом полувыведения (что обеспечивает кратность приема 1 раз в сутки), выводящимся почками. Лизиноприл в целом ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал благоприятные эффекты на прогноз при сердечной недостаточности (ATLAS), при остром инфаркте миокарда и у постинфарктных пациентов (GISSI-3), у лиц с сахарным диабетом (EUCLID), при хронических заболеваниях почек. С учетом этих данных лизиноприл (в его изолированном варианте) находит широкое применение при сердечной недостаточности (включая доклинические этапы), ишемической болезни сердца (как при остром коронарном синдроме, так и при хронических формах ИБС), при АГ, паренхиматозных заболеваниях почек. Лизиноприл широко используется у лиц, перенесших инфаркт миокарда, для замедления процессов постинфарктного ремоделирования левого желудочка и профилактики снижения его систолической функции. С учетом наличия выраженных органопротекторных свойств (кардио-, вазо-, ренопротекция, а также, вероятно, церебро- и ретинопротекция) лизиноприл находит применение у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Биологические эффекты лизиноприла определяются снижением уровней ангиотензина II в плазме вследствие ингибирования циркулирующего и тканевого АПФ, уменьшением концентраций альдостерона и эндотелина в плазме, снижением гиперактивности симпатической системы. Максимальное снижение активности АПФ развивается через 6-8 ч после приема препарата внутрь, продолжительность этого эффекта — 24 ч. Абсорбция лизиноприла, применяемого внутрь, не нарушается приемом пищи (это обеспечивает возможность его использования независимо от режима питания). Препарат не претерпевает метаболических изменений в организме и экскретируется в неизменном виде с мочой. Элиминация лизиноприла уменьшена у пожилых лиц, а также у пациентов со сниженной функцией почек и при сердечной недостаточности. По данным многочисленных исследований, проводившихся у больных с сердечной недостаточностью различных функциональных классов (от I до IV ФК), получавших диуретики и дигоксин, применение лизиноприла сопровождалось увеличением показателей систолической функции левого желудочка, улучшением переносимости физической нагрузки, уменьшением интенсивности одышки и общей слабости, снижением частоты пароксизмальной ночной одышки. При использовании препарата в течение более чем 10-12 нед наблюдалось снижение функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA. Лизиноприл при длительном применении оказывает благоприятные эффекты на прогноз у больных с сердечной недостаточностью со

снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшением частоты госпитализаций, снижением риска развития повторных инфарктов миокарда. Выбор лизиноприла среди других ингибиторов АПФ для лечения постинфарктных больных мотивируется присутствием у препарата ряда серьезных преимуществ. Во-первых, лизиноприл характеризуется наличием подтвержденного в крупных исследованиях ATLAS и GISSI-3 благоприятного влияния на прогноз у больных с сердечной недостаточностью (в том числе с ишемической кардиомиопатией). Так, в исследовании GISSI-3 у 18 тыс. пациентов, перенесших инфаркт миокарда, проводилась длительная терапия лизиноприлом. Показано, что препарат оказывал выраженное благоприятное влияние на прогноз (со снижением летальности в течение 6 мес), которое было более значительным у пациентов с распространенными инфарктами, при передней локализации инфаркта, а также у лиц с сахарным диабетом. Во-вторых, лизиноприл отличается пролонгированным (в течение 24 ч) действием, что обеспечивает плавный характер ингибирования ренин-ангиотензиновой системы и увеличивает приверженность пациента к лечению. В-третьих, у лизиноприла наряду с кардиопротекторными имеются отчетливые вазо- и ренопротекторные эффекты.

Второй компонент обсуждаемой фиксированной комбинации – амлодипин – представляет собой дигидропиридиновый БКК 3-го поколения. Амлодипин обладает наиболее длительным среди всех БКК периодом полувыведения, что определяет плавность начала его действия (без рефлекторной симпатической активации); обеспечивает продолжительный и устойчивый эффект (антигипертензивный и антиангинальный); кумуляция препарата не развивается. Важнейшим преимуществом амлодипина является его изученность в целом ряде рандомизированных контролируемых исследований, проводившихся среди больных с АГ, ИБС и сердечной недостаточностью (ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, PREVENT, NORMALISE, CAMELOT, PRAISE I и PRAISE II). Представленные в этих исследованиях данные убедительно демонстрируют высокий авторитет амлодипина в международной кардиологической практике. В этих исследованиях показаны непосредственные благоприятные эффекты амлодипина на АД и ангинальный синдром (в том числе на их суточные профили); многокомпонентные органопротекторные свойства (особенно – вазопротекторные с самостоятельным антиатеросклеротическим действием, но также кардио-, рено- и церебропротекторные); благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз; отличная переносимость. Таким образом, оба компонента рассматриваемой фиксированной комбинации являются хорошо изученными и авторитетными представителями соответствующих фармакологических классов препаратов. Аддитивность (суммация), а по ряду позиций и синергизм (взаимное усиление) благоприятных эффектов при использовании их фиксированного сочетания при АГ обеспечиваются влиянием на различные патофизиологические механизмы гипертензии, длительным периодом действия, разноплановыми органопротекторными свойствами, доказанным положительным влиянием лизиноприла и амлодипина на сердечно-сосудистый прогноз. Компанией-производителем представлены данные о том, что при использовании этой фиксированной комбинации снижается частота такого классического побочного эффекта дигидропиридиновых БКК, как отеки голеней (однако механизм этого протекторного действия лизиноприла еще требует уточнения). В целом появляющаяся в распоряжении врачей фиксированная комбинация генерических лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг) может применяться в лечении как неосложненных форм АГ (независимо от пола и возраста, в том числе у пожилых людей), так и при сочетании АГ с ИБС (преимущественно с хроническими формами, в том числе у постинфарктных пациентов), сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек.

