

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ – НЕ ТОЛЬКО ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, НО И УДОБСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

В. И. Маколкин

Проблема эффективного лечения гипертонической болезни (эссенциальной артериальной гипертензии — АГ) продолжает оставаться актуальной, несмотря на появление высокоэффективных антигипертензивных препаратов. Необходимость снижения артериального давления (АД) до целевых величин была известна давно. Еще в достаточно раннем исследовании HDFP [1] при 5-летнем наблюдении за 10940 больными (в возрасте 30–69 лет) с диастолическим АД (ДАД) > 90 мм рт. ст., получавшими «систематическое» лечение «старыми» препаратами по так называемой «ступенчатой» схеме (хлорталидон или триамтерен, резерпин или метилдопа, гидралазин, гуанетидин) было показано снижение смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний на 17% по сравнению с больными, лечеными «обычным» методом. Повторное обследование спустя 12 лет показало, что в группе «систематически» леченных гипертрофия левого желудочка была менее выраженной.

Однако количество «респондеров» (лиц, у которых были получены целевые величины АД) в различных исследованиях, получавших один антигипертензивный препарат, было весьма невелико. Так, в работе [2] было показано, что среди больных АГ, получавших один препарат, адекватное снижение диастолического давления было достигнуто лишь в 37% случаев. Авторы полагают, что одной из причин неудовлетворительного результата явилась именно монотерапия, не позволяющая «блокировать» различные механизмы, ответственные за подъем АД. Подобное заключение еще раз ставит перед лечащим врачом ряд вопросов: следует ли все же отдать предпочтение монотерапии или же комбинировать препараты различных групп друг с другом. Следует подчеркнуть, что «удобство» лечения играет не последнюю роль в неукоснительном следовании больному предписаниям врача. Все еще бытующая среди практических врачей тенденция к «монотерапии» АГ с помощью препаратов пролонгированного действия могла бы быть полностью принята, если бы не два обстоятельства: одно из них уже упомянуто выше; а другое заключается в том, что у части больных полная доза того или иного препарата (назначаемая при невысоком эффекте при средних дозах) вызывает появление побочных действий, что также не способствует следованию больному рекомендациям врача. С другой стороны, сами врачи (учитывая необязательную вероятность появления побочных действий при назначении полной дозы антигипертензивного препарата) проводят так называемую «субоптимальную» терапию малыми дозами, не обеспечивающими нормализацию АД. Наконец, у ряда больных после нескольких месяцев лечения (а иногда и раньше) возникает «эффект ускользания», выражающийся в постепенном снижении эффективности применяемого лечения. Все это объясняет тот факт, что при наблюдении за 1292 больными гипертонической болезнью (мужчинами), с исходным диастолическим давлением 95–109 мм рт. ст., получавшими монотерапию в течение 1 года [3], величины этого показателя ниже 90 мм были получены лишь у 40–60% больных. Последнее обстоятельство особенно важно и, по-видимому, может быть объяснено тем, что в ответ на прием одного антигипертензивного средства у больных гипертонической болезнью происходит «запуск» (или усиление активности) механизмов, противодействующих понижению АД.

В настоящее время приоритет принадлежит комбинированной терапии. Основные принципы комбинированной терапии были сформулированы еще в 1988 г. (M. Epstein и J. Oster) и заключались в следующем:

1. Простота назначения и удобство для врача и пациента.
2. Простота процесса титрования.
3. Повышение у больного приверженности к лечению.
4. Потенцирование антигипертензивных эффектов (аддитивное действие, лучший контроль за АД при недостаточном ответе на один из компонентов).

Ослабление побочных эффектов за счет снижения дозы одного или обоих компонентов. Эти принципы оказались весьма жизнеспособными и способствовали не только укреплению позиций концепции комбинированной терапии, но также привели к появлению на фармацевтическом рынке самых различных сочетаний лекарственных препаратов.

В настоящее время имеется достаточно много комбинаций антигипертензивных препаратов (два препарата в одной таблетке). Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве комбинаций присутствует тиазидный или тиазидоподобный диуретик, что, вероятно, связано с тем, что добавление этого препарата не только усиливает действие первого препарата (к которому добавляется диуретик), но и позволяет более быстро получить антигипертензивный эффект.

Среди таких комбинаций присутствует сочетание β -адреноблокатора и тиазидного диуретика: атенолол + хлорталидон — 50/100 мг + 12,5/25 мг, метопролол + гидрохлоротиазид (ГХТЗ) — 50/100 мг + 25/50 мг, бисопролол + ГХТЗ — 2,5/5/10 мг + 12,5–25,0 мг. Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика также пользуется большой популярностью, среди них наиболее распространены следующие комбинации: каптоприл 25, 50 мг + ГХТЗ 12,5 мг, цилазаприл 5 мг + ГХТЗ 12,5 мг; эналаприл 10, 20 мг + ГХТЗ 12,5, 25 мг; лизиноприл 10/20 мг + ГХТЗ 12,5/25 мг; рамиприл 5 мг + фуросемид 20 мг; периндоприл 2/4 мг + индапамид 0,625/1,25 мг. Комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II с диуретиком также присутствуют на фармацевтическом рынке, это комбинация лозартана и ГХТЗ, валсартана с ГХТЗ, ирбесартана и ГХТЗ.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования и опыт реальной клинической практики показали все преимущества комбинированной терапии, которые могут быть суммированы следующим образом:

- одновременное использование препаратов двух различных фармакологических групп более активно снижает АД за счет того, что происходит воздействие на различные патогенетические механизмы гипертензии;
- совместное применение более низких доз двух препаратов, действующих на различные регуляторные системы, позволит лучше контролировать АД, учитывая неоднородность реакции больных гипертонической болезнью на антигипертензивные средства;
- назначение второго препарата может ослаблять или уравнивать запуск механизмов противодействия понижению АД, возникающих при назначении одного препарата;
- устойчивое понижение АД может быть достигнуто меньшими дозами двух препаратов (нежели при проведении монотерапии);
- меньшие дозы позволяют избежать дозозависимых побочных эффектов, вероятность которых более высока при большей дозе того или иного препарата (при проведении монотерапии);

- применение двух препаратов может в большей степени предотвращать поражение органов-мишеней (сердце, почки), обусловленное гипертонией;
- назначение второго препарата может в определенной мере уменьшать (и даже полностью ликвидировать) нежелательные эффекты, обусловленные первым (пусть даже и вполне эффективным) препаратом;
- назначение второго препарата (в частности, мочегонного препарата) позволяет получить быстрый антигипертензивный эффект комбинации лекарств, так как большинство антигипертензивных препаратов (ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов к ангиотензину, а отчасти и β -адреноблокаторов) проявляют в полной мере свое действие лишь на второй-третьей неделе приема (и даже позже).

Среди существующих комбинаций особый интерес представляет комбинация (два препарата в одной таблетке) антагониста кальция (АК) и ИАПФ. В настоящее время имеется несколько таких комбинаций: амлодипин 2,5/5 мг + беназеприл 10/20 мг; амлодипин (Нормодипин) 5 мг + лизиноприл (Диротон) 10 мг; дилтиазем 180 мг + эналаприл 5 мг; фелодипин 5 мг + эналаприл 5 мг; верапамил 180 мг + трандолаприл 4 мг. Подобная комбинация представляет особенный интерес в том числе и потому, что еще в 1992 г. F. Messerli [3] провидчески назвал подобную возможную комбинацию «рольс-ройсом» современной антигипертензивной терапии, предполагая ее исключительно высокую эффективность. Такая комбинация — лизиноприл и амлодипин была недавно зарегистрирована в России (Лизинорм®) под наименованием «Экватор». Препарат содержит 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипила. 70-дневное исследование GAMLET [4, 5], соответствующее плану многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, было посвящено выяснению антигипертензивной эффективности данной лекарственной комбинации. В исследование включались больные 18–65 лет с нелеченной или плохо контролируемой АГ (АД 140–179/90–99 мм рт. ст.). Средний возраст больных был $48,6 \pm 10$ лет, рост $170,4 \pm 9,4$ см, вес тела $80,9 \pm 14,8$ кг, индекс массы тела $27,7 \pm 3,7$ кг/м², 23,5% больных курили. Критериями исключения были следующие: пациенты с вторичной (симптоматической) АГ, серьезными сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями (инфаркт миокарда или нарушения мозгового кровообращения за прошедшие три месяца, почечная недостаточность), злокачественными новообразованиями, тяжелыми заболеваниями печени или легких, гиперкалиемией и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м²). Также исключались больные с ангионевротическими отеками и женщины фертильного возраста при отсутствии надежной контрацепции. Если АД доходило или превышало 180/110 мм рт. ст., то больные исключались из исследования (и получали соответствующую антигипертензивную терапию). Сам период исследования состоял из 14-дневного вводного периода (получения плацебо) с последующим 8-недельным активным терапевтическим периодом, когда больных рандомизировали на 3 группы: 1-я группа — 10 мг лизиноприла в день; 2-я группа — 5 мг амлодипина в день; 3-я группа — комбинация обоих препаратов в тех же дозах. Больные всех трех групп каждое утро от 8 до 9 часов получали две таблетки: 1-я группа — лизиноприл и плацебо, 2-я группа — амлодипин и плацебо, 3-я группа — лизиноприл и амлодипин (в одной таблетке). Таблетки плацебо по внешнему виду не отличались от лизиноприла и амлодипина. АД измерялось в день включения (-14 день), в начале исследования (0 день), а также на 14-й и 70-й дни приема препаратов утром (перед приемом таблеток). Хорошо отвечающими на терапию считали тех пациентов, у которых АД нормализовалось (<140/90 мм рт. ст.) или снижалось по крайней мере на 20/10 мм рт. ст.

Оценивая долгосрочный эффект лечения, следует отметить, что после проведенной терапии как систолическое АД (САД), так и диастолическое АД (ДАД) у всех больных трех групп значительно снизилось. Суммарно в группе амлодипина АД снизилось с 155,4 ($\pm 10,2$)/97,7 ($\pm 4,9$) до 140,8 ($\pm 13,7$)/86,3 ($\pm 7,1$) мм рт. ст.; в группе лизиноприла — с 156,4 ($\pm 10,4$)/97,3 ($\pm 5,7$) до 139,8 ($\pm 12,9$)/87,2 ($\pm 7,7$) мм рт. ст.; в группе комбинированной терапии — с 156,4 ($\pm 9,6$)/97,5 ($\pm 5,0$) до 136,3 ($\pm 11,9$)/86,0 ($\pm 6,6$) мм рт. ст.

САД в группе комбинированной терапии снижалось более выражено (статистически достоверно) по сравнению с группой монотерапии амлодипином ($-20,1 \pm -13,6$ и $-14,7 \pm 13,0$ мм рт. ст.). Снижение САД в группе комбинированной терапии также превосходило изменения давления в группе лизиноприла ($-16,8 \pm 10,2$), однако различия были статистически недостоверны. Различия между группой комбинированной терапии и обобщенной группой, получавшей любой вид монотерапии, были статистически достоверны ($p < 0,0236$).

Максимальный эффект препаратов в отношении ДАД не показал статистически достоверных различий между тремя группами.

Среди лиц, хорошо реагирующих на терапию, в период продолжительного действия препаратов не было отмечено достоверных различий между группами комбинированной терапии (68,9%), амлодипина (73,3%) и лизиноприла (69,3%). По сравнению с этим в период максимального эффекта комбинированная терапия была статистически более эффективной (90,1%) по сравнению с группами больных, получавших амлодипин (79,3% при $p = 0,0333$) или лизиноприл (75,8% при $p = 0,0080$), а также с обобщенными данными больных, получавших любой вид монотерапии ($p = 0,0098$). Статистически достоверных различий между двумя группами больных, получавших монотерапию, установлено не было.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) во всех трех группах больных незначительно понизилась за период исследования. У больных, получавших амлодипин, это снижение было следующим: с 80,7 ($\pm 9,5$) до 77,8 ($\pm 10,9$), у больных группы лизиноприла — с 80,8 ($\pm 7,7$) до 78,6 ($\pm 11,69$), а в группе комбинированной терапии — с 80,0 ($\pm 8,7$) до 78,0 ($\pm 10,69$). Эти изменения не были статистически достоверными (впрочем, это и не удивительно, так как применяемые препараты не должны оказывать влияние на ЧСС). С другой стороны, это ставит вопрос о необходимости добавления к терапии (во всех группах) препаратов, снижающих ЧСС (например, β -адреноблокаторов или нового ритмзамедляющего препарата — ивабрадина), так как указанные величины ЧСС находятся на грани с ЧСС > 80 /мин, а эта величина является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В группе комбинированной терапии у 7 отмечались явления, вероятно, связанные с терапией, а у 7 — не были обусловлены приемом препарата. Однако во всех группах выраженность жалоб не препятствовала продолжению лечения. Таким образом, все пациенты, принимавшие участие в исследовании, хорошо реагировали на прием препаратов, у большинства больных АД нормализовалось или существенно снизилось. Эффективность в группе комбинированной терапии во время ожидаемого максимального эффекта превосходила аналогичные показатели в группах монотерапии. Весьма существенно, что данное исследование доказало большую эффективность в снижении САД по сравнению с монотерапией. Общеизвестно, что САД находится в более тесной связи с развитием различных осложнений, наблюдаемых у больных АГ, нежели ДАД, к тому же эффективность различных препаратов в снижении САД менее выражена, чем при снижении ДАД. Практические врачи знают, как сложно снизить САД менее 140 мм рт. ст., особенно у пациентов старшей возрастной группы.

В отечественном исследовании [6] 42 больных АГ со 2-й степенью повышения АД были разделены на три группы, одна из которых получала монотерапию амлодипином

(Нормодипином) в среднем $8,9 \pm 0,6$ мг/сут, другая — монотерапию лизиноприлом (Диротон) в средней дозе $17,5 \pm 1,4$ мг/сут, третья — комбинацию Нормодипина ($6,8 \pm 0,7$ мг/сут) и Диротона (8,7 мг/сут). Спустя 12 недель комбинированная терапия Нормодипином и Диротон) привела к достоверно большему снижению АД, нежели в группах больных, получавших монотерапию. Существенно, что у больных, получавших комбинацию препаратов, был больший индекс E/A, показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) также были большими у больных, получавших комбинацию Нормодипина и Диротона.

В другом исследовании [7] лечение 40 больных с рефрактерной АГ (ранее получавших не менее трех препаратов) комбинацией Нормодипина (10 мг) и Диротона (20 мг) привело к снижению АД менее 140/90 мм рт. ст. в 92% случаев. Добавление небольшой дозы гидрохлоротиазида (12,5 мг) привело к нормализации АД у всех больных.

Таким образом, комбинация лизиноприла (Диротона) и амлодипина (Нормодипина) весьма благоприятна в силу следующих обстоятельств:

- более выраженный и уравновешенный антигипертензивный эффект;
- предотвращение поражений органов-мишеней или их прогрессирование (органопротективный эффект);
- благотворное влияние на дисфункцию эндотелия;
- развитие отеков лодыжек, как наиболее частого побочного эффекта АК дигидропиридиновой группы, возникает реже и менее выражено;
- препараты обеих групп метаболически нейтральны, поэтому отсутствуют нежелательные эффекты (нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия).

Таким образом, комбинированная терапия с помощью препаратов с фиксированными дозами (два препарата в одной таблетке) имеет ряд преимуществ для больного: простота дозирования, удобство однократного приема. Для врача также имеется ряд положительных сторон в виде уверенности в желании больного следовать предписанным рекомендациям (compliance), возможности обходиться меньшими дозами входящих в состав таблетки препаратов и меньшей вероятности появления дозозависимых побочных эффектов. На современном этапе воззрений на терапию артериальной гипертензии (гипертонической болезни) принцип комбинированной терапии следует признать приоритетным, при этом комбинация двух препаратов в одной таблетке является весьма удобной для больных, что увеличивает приверженность пациентов к постоянному лечению. Это убедительно подтверждается как зарубежными [8, 9], так и отечественными исследованиями [10].

Литература

- Comberg H. U., Heyden S., Knowles M., Tyroles H. A., Hames C. G. Long-term survey of 450 hypertensives of the HDFP // Munch. Med. Wochenschr. 1991; 133: 32–8.
- Veterans Administration Cooperative study group on Antihypertensive agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // JAMA. 1970; 213: 1143–52.
- Materson B. J. et al. // Am. J. Hypertens. 1995; 8; 189–192.
- Farsang. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии // Гипертония и нефрология, 21М4, 8 (2), 72–78.

Pal D. Роль комбинации амлодипина и лизиноприла фиксированной дозы (лизинорм) в современной терапии гипертонии // On line Gedeon-Richter. 2006.

Давидович И. М., Петричко Т. А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертонией: эффективность низкодозовой комбинации // *Терап. Архив.* 2006, № 5, с. 1–4.

Жижина С. А., Остроумова О. Д., Пауков С. В. и соавт. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: что нового? // *Русский медицинский журнал.* 2007, № 20.

Opie L. H., Messerli F. H. Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. New York. 1997.

Вилкинсон Я. Б., Уоринг С., Кокрофт Д. Р. Артериальная гипертония. Churchill Livingstone. 2003.

Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Midia Medica. 2007.

*В. И. Маколкин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН
ММА им. И. М. Сеченова, Москва*