Комбинированная низкодозовая терапия артериальной гипертонии

Р.И.Стрюк
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Combined low-dose therapy of arterial hypertension

R.I.Strjuk
Moscow state mediko-stomatologic university, Moscow

Key words: arterial hypertension, low-dose combination
Ключевые слова: артериальная гипертензия, низкодозовая комбинация

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Так, по данным Российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ (ЭПидемиологическое Обследование больныХ в Европейской чАсти России, 2003 г.), частота АГ в России составляет 39,7%, среди лиц старше 60 лет повышенные цифры артериального давления (АД) регистрируются более чем в 50% случаев.

В рекомендациях 2007 г. Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению АГ, проекте рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) стратегию лечения АГ определяют с нескольких важнейших позиций:

- модификации образа жизни (прекращение курения, отказ от злоупотребления алкоголем, ограничение потребления соли, умеренные физические нагрузки, снижение массы тела);
- рациональной фармакотерапии с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, факторов риска и степени поражения органов-мишеней. Целью лечения АГ является достижение максимальной степени снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Вместе с тем эксперты ESH/ESC подтверждают выводы, сделанные в рекомендациях ESH/ESC 2003 г.:

1) основные благоприятные эффекты антигипертензивной терапии в основном являются следствием снижения АД как такового и мало зависят от выбора препаратов;

2) для стартовой и поддерживающей терапии подходит любой из 5 групп антигипертензивных средств в монотерапии или в комбинации, при этом следует учитывать индивидуальные особенности пациента.

Широко применяемые уже более 40 лет для лечения АГ бета-адреноблокаторы (БАБ) рекомендуют назначать также пациентам со стенокардией, безболевой ишемией миокарда, тахиаритмией, после перенесенного инфаркта миокарда, с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка, и важным моментом является их применение у беременных с АГ. Механизм антиишемического действия БАБ связан со снижением потребности миокарда в кислороде и улучшением его перфузии в фазу диастолы. Препараты этой группы, воздействуя на β_1-рецепторы сердца, вызывают урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение силы сокращений миокарда (отрицательный хронотропный и инотропный эффекты), что приводит к существенному уменьшению потребности миокарда в кислороде. Поскольку поступление крови в коронарные артерии происходит в фазу диастолы, урежение ЧСС и удлинение диастолы способствуют улучшению перфузии миокарда. Наряду с этим БАБ уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, замедляют атриовентрикулярную проводимость, благодаря чему оказывают антиаритмическое действие. Однако следует помнить, что препараты этой группы противопоказаны при обструктивных заболеваниях легких, заболеваниях периферических сосудов, брадикардии и атриовентрикулярных блокадах, так как они могут усугублять имеющиеся негативные проявления этих состояний. Указанные недостатки могут не распространяться на БАБ, обладающие вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол).

Важнейшей характеристикой препаратов этой группы является степень их кардиоселективности. Селективные БАБ преимущественно воздействуют на β_1-адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с β_2-адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на β_2/β_1-адренорецепторы) у одного из старейших БАБ атенолола равна 1:35, у метопролола – 1:20, у бисопролола – 1:75, в то время как у неселективного пропранолола индекс кардиоселективности равен 1,8:1. Степень влияния БАБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α-адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2-адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2-адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α-адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность БАБ, тем в большей степени заблокированы β_2-адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления, с которым связывают неблагоприятные метаболические эффекты БАБ. В частности, вследствие уменьшения интенсивности кровотока в скелетных мышцах происходит снижение утилизации глюкозы и развивается инсулинорезистентность. Синдром инсулинорезистентности проявляется рядом других неблагоприятных метаболических эффектов – снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемией, снижением толерантности к глюкозе, а в ряде случаев гиперурикемией. Выраженность неблагоприятного влияния БАБ на метаболические факторы риска тем меньше, чем больше кардиоселективность назначаемого препарата. Интересные данные получены W.Elliott и соавт., опубликовавшими в журнале «Lancet» (2007 г.) результаты метаанализа 22 рандомизированных исследований у 143 153 больных с АГ без признаков сахарного диабета (СД) при включении в исследование. Было показано, что БАБ существенно уступают другим антигипертензивным препаратам и плацебо по влиянию на вероятность возникновения новых случаев СД, однако превосходят диуретики. В 2008 г. были опубликованы результаты крупного (общее количество пациентов составило более 190 тыс.) метаанализа (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration), в котором рассматривались результаты 31 исследования. Одной из целей этого метаанализа стало сравнение действия разных групп антигипертензивных препаратов у пациентов разного возраста с АГ. Различий по влиянию БАБ и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов кальция на вероятность осложнений АГ как у пожилых (старше 65 лет) больных, так и у пациентов более молодого возраста получено не было.

Не меньшее, а может быть и большее, значение при лечении АГ имеют диуретики, применяемые в качестве антигипертензивных средств с конца 1950-х годов. Эти лекарственные средства отличает низкая или умеренная стоимость. В качестве препаратов выбора диуретики рекомендуются пожилым людям, больным с изолированной систолической гипертонией, сердечной недостаточностью. Обсуждается целесообразность их использования в малых дозах при СД. Исследования, в которых сравнивались несколько групп антигипертензивных препаратов по их влиянию на конечные точки, показали достаточно высокую эффективность диуретиков. Так, в исследовании TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), в котором приняли участие 902 пациента с АГ I степени в возрасте 45–69 лет, было выделено несколько групп – пациенты, получавшие БАБ ацебутолол (400 мг), антагонист кальция амлодипин (5 мг), тиазидный диуретик хлорталидон (15 мг), ИАПФ эналаприл (5 мг), α-блокатор доксазозин (1–2 мг) или плацебо. Все пациенты соблюдали диету с ограничением соли и снижением общего калоража пищи, кроме того, лечение проводилось на фоне повышенной физической нагрузки. Через 4 года исследования у всех больных, принимавших антигипертензивные препараты, по сравнению с группой плацебо отмечено достоверное снижение АД и уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений с 5,1 (группа плацебо) до 3,9% (активное лечение). При этом только в группе пациентов, получавших хлорталидон, выявлено достоверное по сравнению с плацебо уменьшение массы миокарда левого желудочка. В другом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), в котором участвовали 4736 больных с АГ 60 лет, показано, что назначение хлорталидона снижало на 36% риск развития мозгового инсульта, на 27% – риск нефатального инфаркта миокарда, а бóльшие сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда + коронарная смерть) уменьшались на 32%. Наряду с положительными свойствами диуретиков, прежде всего по их влиянию на ряд суррогатных и конечных точек, во многих исследованиях отмечены нежелательные метаболические эффекты этих препаратов. В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) при сравнении комбинации ИАПФ + антагонист кальция (трандолаприл + верапамил SR) с комбинацией ИАПФ + диуретик (эналаприл + гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут) было показано, что тиазидсодержащая комбинация повышает уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных с СД типа 2. Результаты исследования STAR (The Study of Trandalopril/Verapamil SR And Insulin Resistance) также продемонстрировали ухудшение метаболического профиля (нарушение толерантности к глюкозе и повышение уровня гликированного гемоглобина) у 240 больных с АГ и метаболическим синдромом, получавших на протяжении 1 года комбинацию лозартан + гидрохлоротиазид (100 мг/25 мг), в отличие от комбинации трандалоприл + верапамил SR (4 мг/240 мг). Следует подчеркнуть, что отрицательное влияние тиазидных диуретиков на метаболические процессы связано с дозой препарата. Результаты многочисленных исследований показали, что метаболически нейтральной является доза гидрохлоротиазида, не превышающая 12,5 мг/сут.

В настоящее время не подвергается сомнению тот факт, что достижение целевого уровня АД при монотерапии любым антигипертензивным препаратом возможно лишь у 30–50% больных с АГ I–II степени по классификации Всемирной организации здравоохранения и Всероссийского научного общества кардиологов. Так, по данным исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), для достижения целевого уровня АД у больных с АГ комбинированная терапия потребовалась 45% пациентов, еще более высокие значения были получены в исследованиях ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) – 62%, HOT (Hypertension Optimal Treatment) – 63%, INVEST (Verapamil SR/Trandolapril Study) – 80% и LIFE (Losartan Intervention For reduction in hypertension study) – 92%.

В настоящее время широко используют различные комбинации антигипертензивных препаратов, совмещенные в одной таблетке. Назначение фиксированной комбинации имеет ряд преимуществ, прежде всего в отношении приверженности пациента лечению, повышая ее вдвое. Рациональная комбинация лекарственных средств потенцирует антигипертензивный эффект препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку, увеличивает процент пациентов, ответчиков на назначение лекарственной формы, за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, уменьшает частоту побочных эффектов, как за счет того, что дозы входящих препаратов невелики, так и за счет их взаимной нейтрализации и, что не менее важно, уменьшает стоимость лечения. Рациональная комбинация лекарственных средств позволяет также воздействовать на многие звенья патогенеза АГ, в том числе на активность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем,

водно-солевой баланс и другие механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса.

Высокая клиническая эффективность диуретиков способствовала появлению большого числа комбинированных лекарственных средств, включающих наряду с диуретиком практически все классы антигипертензивных препаратов. В соответствии с Национальными рекомендациями по лечению АГ рациональными признаны следующие комбинации антигипертензивных препаратов: БАБ и тиазидный диуретик, ИАПФ и тиазидный диуретик, антагонист рецепторов к ангиотензину II (АРА) и тиазидный диуретик, антагонист кальция и ИАПФ (или АРА), дигидропиридиновый антагонист кальция и БАБ, α-адреноблокатор и БАБ, антагонист кальция и тиазидный диуретик.

Одной из рациональных комбинаций, в последнее время широко представленных на фармацевтическом рынке, является препарат Лодоз, в состав которого входят бисопролол и гидрохлоротиазид. Данная комбинация высокоэффективных антигипертензивных средств имеет хорошую доказательную базу. Так, A.Benetos и соавт. в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность Лодоза (2,5 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлоротиазида) и 5 мг амлодипина у пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ (систолическое АД 160–210 мм рт. ст. и диастолическое АД<90 мм рт. ст.). Показано, что через 12 нед лечения респондеры (систолическое АД<140 мм рт. ст.) в группе, принимавших Лодоз, составили 31% против 23% среди принимавших амлодипин. В середине 1990-х годов были выполнены 4 ключевых крупномасштабных плацебо-контролируемых, многоцентровых исследования, в которых участвовали 1600 больных с АГ I и II степени. В одном из этих многофакторных исследований участвовали 512 пациентов, которые в течение 12 нед получали плацебо, либо монотерапию бисопрололом в дозах 2,5; 5, 10 мг и 40 мг/сут, либо монотерапию гидрохлоротиазидом в дозах 6,25 или 25 мг/сут, либо комбинированную терапию бисопролол + гидрохлоротиазид в разных сочетаниях доз (12 комбинаций). Эффект определяли как снижение диастолического АД в положении сидя через 24 ч после приема препарата <90 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект при приеме комбинации 2,5 мг/сут бисопролола и 6,25 мг/сут гидрохлоротиазида наблюдался у 61% пациентов, при приеме 5 мг/сут бисопролола в комбинации с 6,25 мг/сут гидрохлоротиазида – у 73%, повышение дозы бисопролола до 10 мг/сут способствовало увеличению числа лиц, ответивших на терапию, до 80%. Результаты другого исследования, в котором участвовали 547 больных с АГ, подтвердили антигипертензивный эффект комбинации бисопролола с гидрохлоротиазидом. Важным результатом этого исследования явилось то, что добавление гидрохлоротиазида в дозе 6,25 мг/сут к бисопрололу усиливало эффект бисопролола на 13–20% в зависимости от дозы последнего. Аддитивный характер эффекта комбинации препаратов наблюдался при применении всех доз бисопролола и сохранялся в течение всего 24-часового междозового интервала. Эффект низкодозовой комбинации 5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида был стабильным и не зависел от возраста, пола, расы больных и их отношения к курению. Два исследования были посвящены сравнению комбинации бисопролол + гидрохлоротиазид с другими антигипертензивными препаратами – эналаприлом и амлодипином. Оба исследования были рандомизированными с двойным слепым контролем, с параллельным участием групп больных и повышением доз препаратов для сравнения эффектов Лодоза (бисопролол – 2,5; 5 или 10 мг 1 раз в сутки), эналаприла (5 или 10 мг 1 раз в сутки и 10 мг 2 раза в сутки; а также 20 мг 2 раза в сутки) и амлодипина (2,5; 5 или 10 мг 1 раз в сутки). Исследование, которое провели W.Frishman и соавт. (1995 г.), продолжалось в общей сложности 18 нед и в нем приняли участие 218 пациентов, в исследовании R.Gifford и соавт (1987 г.), длившем-

ся 23 нед, участвовали 323 пациента. Было подтверждено, что низкодозовая комбинация бисопролола и гидрохлоротиазида может снижать АД значительнее, чем монотерапия высокими дозами компонентов комбинации. После 18 нед лечения Лодозом, амлодипином, эналаприлом и плацебо среднее снижение систолического АД составило -14,5/-12,7, -11,8/-9,9, -9,8/-9,0 и -1,1/-1,9 мм рт. ст. соответственно. Снижение диастолического АД у больных, получавших комбинацию бисопролола с гидрохлоротиазидом, было достоверно больше, чем при приеме эналаприла и амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта – снижение диастолического АД до ⩽90 мм рт. ст. или на ⩾10 мм рт. ст. по сравнению с исходным, при приеме комбинации препаратов (Лодоз), амлодипина и эналаприла составила 84, 70 и 52% соответственно. В исследовании R.Gifford и соавт. (1987 г.) эти величины равнялись 71, 69 и 45% соответственно. В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо-исследовании, проведенном M.Goldberg и соавт. (1987 г.), в течение 10 нед сравнивались бисопролол в разных комбинациях с гидрохлоротиазидом (6,25 мг) и лозартан (50 и 100 мг) или лозартан (50 мг) + гидрохлоротиазид (12,5 мг) у 75 больных с АГ. В течение 4 нед проводилось титрование дозы и в последующие 6 нед – стабильная терапия. Было выявлено, что Лодоз снижал систолическое АД значительно больше, чем лозартан/лозартан+гидрохлоротиазид: -14,2 и -6,5 мм рт. ст. соответственно. При этом только Лодоз снижал ЧСС, в то время как лозартан/лозартан + гидрохлоротиазид не влияли на этот показатель. К концу исследования среднее изменение среднесуточного диастолического АД при назначении Лодоза было значительно больше (-11,0 мм рт. ст.), чем при применении лозартана/лозартан + гидрохлоротиазид (-5,8 мм рт. ст.). Следует подчеркнуть, что применение Лодоза не вызывало неблагоприятных метаболических эффектов.

Таким образом, применение современных комбинированных антигипертензивных препаратов, в частности фиксированной комбинации бисопролола с гидрохлоротиазидом, значительно расширяет возможности влияния на снижение сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ, в том числе у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ.