Интенсивный контроль артериального давления: возможности комбинированной фармакотерапии

Т.Б.Андрущишина, Т.Е.Морозова
ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

The intensive control of blood pressure: possibilities of the combined therapy.

T.B. Andrushchishina, I.E. Morosova
Moscow Medical Academy of I.M. Sechenov

Key words: blood pressure, antihypertensive combination therapy

Ключевые слова: артериальное давление, комбинированная антигипертензивная терапия.

Результаты крупномасштабных клинических исследований последних лет, в частности, таких как ALLHAT [1], SHEP [2], INVEST [3], LIFE [4], ASCOT [5], HOT [6], UKPDS [7] и др., убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня артериального давления (АД) большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия на сегодняшний день является приоритетным направлением в лечении больных с артериальной гипертензией (АГ), что нашло отражение в новых рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) [8]. Комбинации из двух гипотензивных препаратов и более рекомендуется назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, в первую очередь больным с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), т.е. больным с наличием 3 факторов риска и более, субклиническим поражением органов-мишеней, имеющим сахарный диабет (СД) или метаболический синдром (МС), а также тем, у кого уже имеются ассоциированные клинические состояния.

Проведение комбинированной терапии больным с АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления АГ является многофакторным заболеванием, и сочетание лекарственных средств с различным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы АГ. Рациональная комбинация лекарственных средств подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание препаратов с различным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней: сердца, сосудов и почек.

Одна из приоритетных тенденций рациональной фармакотерапии АГ на сегодняшний день состоит в широком применении низкодозовых комбинаций уже на начальном этапе лечения вместо монотерапии антигипертензивными препаратами.

Важным аспектом комбинированной терапии является взаимодействие лекарственных средств, принимаемых одновременно, которое может приводить к усилению терапевтической эффективности вследствие аддитивного действия, суммации или потенцирования эффектов, лучшей переносимости лечения и меньшей частоте побочных эффектов при использовании низких доз составляющих компонентов.

Согласно российским рекомендациям (РМОАГ/ВНОК, 2008) наиболее рациональными считаются следующие комбинации антигипертензивных препаратов [8]:

– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (блокатор рецепторов ангиотензина – БРА) +диуретик
– ИАПФ (БРА) + антагонист кальция (АК)
– АК (дигидропиридин) + β-адреноблокатор (БАБ)
– АК + диуретик
– БАБ + диуретик
– α-адреноблокатор (ААБ) + БАБ

Комбинации АК дигидропиридиновый + АК недигидропиридиновый, БАБ + ИАПФ (БРА), ИАПФ + БРА, ААБ + ИАПФ (или БРА, АК, диуретик) являются менее предпочтительными.

При недостаточном эффекте двухкомпонентных схем лечения возможно назначение трех препаратов, наиболее рациональными сочетаниями которых могут быть следующие: ИАПФ + АК (дигидропиридин) + БАБ; БРА+ АК (дигидропиридин) + БАБ; ИАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик; ИАПФ + диуретик + БАБ; БРА + диуретик + БАБ; АК (дигидропиридин) + диуретик + БАБ.

Однако нельзя забывать и о высоком риске возникновения неблагоприятных последствий взаимодействия при выборе нерациональных комбинаций лекарственных средств, в частности таких, как БАБ + недигидропиридиновый АК, дигидропиридиновый АК + ААБ и др. (табл. 1). Нерационально также комбинировать препараты с одинаковым механизмом действия (возможно

Таблица 1. Неблагоприятные эффекты нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

Комбинации (ЛС)	Неблагоприятные последствия
Два ЛС одной группы	Повышение риска развития характерных побочных эффектов
Недигидропиридиновые АК (дилтиазем, верапамил) + БАБ	Атриовентрикулярная блокада, брадикардия
ИАПФ + калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
Дигидропиридиновый АК + ААБ	Гипотония, тахикардия
БАБ + АИР	Сонливость, седация
Диуретик + БАБ	Гипергликемия, дислипидемия

усиление компенсаторных механизмов повышения АД) и сходным спектром нежелательных явлений.

К настоящему времени в мире накоплена большая доказательная база по изучению эффективности, переносимости, преимуществ в отношении влияния на состояние органов-мишеней и показатели сердечно-сосудистого риска различных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств – ЛС (табл. 2). Клиническая значимость и эффективность комбинирования трех антигипертензивных препаратов и более еще не достаточно изучена, пока отсутствует опыт рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройные комбинации антигипертензивных ЛС.

ИАПФ (БРА) и диуретики

Антигипертензивная эффективность комбинаций ЛС, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), – ИАПФ или БРА с диуретиком тиазидного ряда доказана в значительном количестве крупных клинических исследований и колеблется в пределах 69–87% (см. табл. 2).

Комбинация препаратов, блокирующих активность РААС, ИАПФ, БРА, и диуретиков является наиболее перспективной в терапии больных с АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, органопротективным свойствам, безопасности и хорошей переносимости.

Сочетание ИАПФ (БРА) и диуретиков является одним из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ – задержку натрия и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (БРА). Нейтральный или благоприятный эффект ИАПФ на липидный и пуриновый обмен, толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность нивелируют негативные метаболические эффекты диуретической терапии. Эффективность таких комбинаций доказана при низко-, нормо- и высокорениновой АГ. У пациентов с различным уровнем ренина частота антигипертензивной эффективности комбинации диуретика и ИАПФ достигает 80% и выше.

Комбинации диуретика и ИАПФ (БРА) обеспечивают высокую органопротекцию – кардио-, ангио-, нефропротективные свойства различных ИАПФ в сочетании с гидрохлоротиазидом или индапамидом доказаны в многочисленных клинических исследованиях [4, 9–12].

Дополнительный благоприятный потенциал имеет сочетание ИАПФ с индапамидом, поскольку последний в отличие от тиазидных диуретиков обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простациклина в эндотелии и простагландина E_2 в почках и благоприятным метаболическим профилем, а также, по данным экспериментальных исследований, влияет на массу миокарда левого желудочка за счет уменьшения объема кардиомиоцитов и перицеллюлярного фиброза.

Клиническая эффективность, органопротективные свойства и влияние на сердечно-сосудистый риск комбинации периндоприла с индапамидом не вызывают сомнений и подтверждены результатами клинических исследований, в частности, таких как PREMIER [13], PROGRESS [14], OPTIMAX [15], REASON (см. табл. 2).

Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом были продемонстрированы в исследовании ЭПИГРАФ-1 [10], результаты которого показали, что на данной комбинации достичь целевого уровня АД удалось у 70% больных. Также было показано, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом были сравнимо одинаковы у больных независимо от пола и возраста, а также от того, была ли АГ первичной или вторичной.

Таблица 2. Клинические исследования по изучению эффективности комбинированной антигипертензивной терапии

Клинические исследования	Источник	Комбинация	Число больных	Длительность	Результаты
ИАПФ + диуретик					
ЭПИГРАФ (1, 2). Эналаприл + индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии	9, 10	Эналаприл + индапамид (сравнение – другие антигипертензивные ЛС)	550 313	12–14 нед	В группе эналаприл + индапамид антигипертензивная эффективность 72,5%
СТРАТЕГИЯ. СравниТельная пРогрАмма по оценке эффекТивности нолипрЕла у пациентов с артериальной ГИпертензией с недостаточным контролем артериального давления	11	Периндоприл + индапамид	1726	4 мес	В группе периндоприл + индапамид антигипертензивная эффективность 79–87%
P.I.C.X.E.L. The very low-dose Per 2 mg/Ind 0,625 mg combination in Controlled study Versus Enalapril in the regression of echocardiographic LVH	17	Периндоприл + индапамид (фиксированная комбинация) (сравнение – эналаприл)	556	12 мес	В группе периндоприл + индапамид достоверный регресс ГМЛЖ
PREMIER. Preterax in Albuminuria Regression in diabetes	13	Периндоприл + индапамид (сравнение – эналаприл)	452	12 мес	В группе периндоприл + индапамид снижение сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 60%, снижение альбуминурии
PROGRESS. The perindopril protection against recurrent stroke study	14	Периндоприл + индапамид (сравнение – плацебо)	6105	4 года	В группе периндоприл + индапамид снижение частоты ССО на 26%
OPTIMAX. Optimiser le taux de normalization tensionnelle grase a la pluritherapie de premiere intention	15	Периндоприл + индапамид	18 298	До 6 мес	В группе периндоприл + индапамид антигипертензивная эффективность 67,4–69,6%
REASON. pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOlled double-bliNd Study	16	Периндоприл + индапамид (сравнение – атенолол)	406	12 мес	В группе периндоприл + индапамид достоверный регресс ГМЛЖ
STRATHE. Strategies of treatment in hypertension Evalution	18	Периндоприл + индапамид (фиксированная комбинация) (различные схемы назначения ЛС – последовательная, пошаговая)	533	9 мес	В группе периндоприл + индапамид преимущества по антигипертензивной эффективности
ADVANCE. Action in Diabetes and vascular disease: PreterAx and Diamicron MR controlled evaluation	19	Периндоприл + индапамид (фиксированная комбинация)	11 140	4,5 года	Снижение общей смертности, коронарных осложнений на 14%; у больных с СД снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 18%; снижение микроальбуминурии на 21%
БРА + диуретик					
LIFE. Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study	4	Лозартан + гипотиазид (сравнение – атенолол + гипотиазид)	9193	4,8 года	В группе БРА + диуретик регресс ГМЛЖ более выражен
VAST. Valsartan/HCTZ versus Amlodipine in STage I hypertensive patients	12	Валсартан + гипотиазид (сравнение – амлодипин)	474	24 мес	В группе комбинированной терапии преимущество по эффективности
АК+ИАПФ					
ACCOMPLISH. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension	20	Беназеприл + диуретик Беназеприл + амлодипин	11 454	3 года	В группе ИАПФ + АК снижение относительного риска ССО на 20%
HOT. the Hypertension Optimal Treatment	6	Фелодипин + ИАПФ	19 193	4 года	Достижение целевого АД требует 74% больных, что позволяет снизить риск ССО на 30%
HOS. Hypertension-Obesity-Sibutramine	21	Фелодипин + рамиприл Верапамил + трандолаприл Метопролол + гидрохлоротиазид	171	16 нед	АК + ИАПФ у больных АГ с ожирением метаболически нейтральны
INVEST. The international Verapamil-trandolapril Study	3	Трандолаприл + верапамил Атенолол + гидрохлоротиазид	22 576	2,7 года	В группе лечения АК + АК риск развития СД ниже
BENEDICT. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial	22	Трандолаприл + верапамил	600	48 мес	Снижение микроальбуминурии
ASCOT BPLA. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood pressure Lowerng Arm	5	Амлодипин + периндоприл Атенолол + диуретик	19 257	5,3 года	В группе АК + ИАПФ снижение риска развития ССО, снижение риска развития СД и хронической почечной недостаточности
АК+БРА					
ALPINE. Antihypertensive treatment and Lipid Proflle in a North of Sweden Efficacy Evaluation	23	Фелодипин + кандесартан (сравнение – атенолол + гипотиазид)	392	12 мес	В группе АК + БРА меньше риск развития МС
ИАПФ+БРА					
CALM. Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study	24	Кандесартан + лизиноприл (сравнение режимов монотерапии)	199	24 нед	В группе комбинированной терапии снижение микроальбуминурии на 50%
COOPERATE. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensinconvertingenzyme inhibitor in nondiabetic renal disease	25	Лозартан + лизиноприл (сравнение режимов монотерапии)	263	3 года	В группе комбинированной терапии снижение риска ухудшения почечной функции на 23%
LORD. Losartan and Ramipril in Diabetic Hypertensives	26	Лозартан + рамиприл	315	12 нед	Эффективность 79%, снижение микроальбуминурии
ONTARGET. Ongoining telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial	27	Телмисартан + рамиприл Телмисартан Рамиприл	25 620	55 мес	В группе БРА + ИАПФ выше частота нежелательных явлений, нет преимущества по снижению риска развития ССО

Комбинация БРА с диуретиком имеет некоторые преимущества, так как, во-первых, в этом случае снимаются отрицательные эффекты активации РААС вне зависимости от пути образования ангиотензина II, во-вторых, нет воздействия на метаболизм брадикинина, что приводит к лучшему профилю переносимости (частота развития сухого кашля и ангионевротических отеков значительно реже).

К настоящему времени опубликованы результаты крупных многоцентровых исследований, подтверждающих клиническую эффективность и органопротективные эффекты данной комбинации. Так, в исследовании LIFE продемонстрированы преимущества комбинации лозартана с диуретиком по сравнению с комбинацией атенолола с диуретиком по влиянию на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [4]. О преимуществах комбинации (более выраженная антигипертензивная эффективность) валсартана с гипотиазидом по сравнению с амлодипином свидетельствуют результаты исследования VAST [12].

При назначении ИАПФ (БРА) и калийсберегающего диуретика возможно развитие гиперкалиемии.

ИАПФ (БРА) и АК

ИАПФ и АК снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффект, однако, механизмы их действия различны и таким образом взаимодополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а вазодилатирующее действие ИАПФ опосредовано за счет снижения активности РААС. В то время как ИАПФ более эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, АК могут быть более эффективными у пациентов с низким уровнем ренина. Комбинированная терапия будет эффективна в обоих случаях независимо от уровня ренина. Негативный баланс натрия, вызванный приемом АК, может привести к увеличению эффективности ИАПФ.

Стимулирующее воздействие на РААС и симпатическую нервную систему ограничивает антигипертензивный эффект АК и может вызывать такие побочные эффекты, как отеки и тахикардию, особенно на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда. По способности к активации этой системы АК располагаются в следующем порядке (по убыванию): дигидропиридины короткого действия, дигидропиридины длительного действия, недигидропиридиновые АК. Комбинированное использование АК с ИАПФ способствует уменьшению этих эффектов, так как ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатико-адреналовой системы (САС) под действием АК. По данным клинических исследований, в группе больных, получавших комбинированную терапию, частота развития отеков нижних конечностей достоверно ниже, чем в группе монотерапии АК.

Снижение уровня ангиотензина II на фоне терапии ИАПФ способствует увеличению антигипертензивного эффекта АК, так как было показано, что активность РААС обратно пропорциональна уровню снижения АД, достигнутого приемом АК.

При сочетанном применении ИАПФ и недигидропиридиновых АК отмечены комбинированные органопротективные эффекты.

В исследовании ASCOT-BPLA сравнивали эффективность двух вариантов комбинированной терапии: «традиционной» комбинации БАБ атенолола в дозе 50–100 и тиазидного диуретика и комбинации АК амлодипина в дозе 5–10 мг в комбинации с ИАПФ периндоприлом в дозе 4–8 мг. Исследование показало, что при одинаково эффективном контроле АД комбинированная терапия «амлодипин + периндоприл» имеет преимущества в отношении предупреждения как сердечно-сосудистых осложнений, так и снижения риска смерти от всех причин. У больных, принимавших комбинацию амлодипин + периндоприл, общая смертность была ниже на 11%, частота развития нефатального инфаркта миокарда и фатально завершившейся ишемической болезни сердца (ИБС) на 13%; всех коронарных событий – на 13%; сердечно-сосудистой смертности на 24% и риска фатальных и нефатальных инсультов – на 23%. Также у этих больных было на 32% меньше случаев развития нестабильной стенокардии, на 35% – появления клинических симптомов периферического атеросклероза, на 30% – развития новых случаев СД и на 15% – меньше случаев нарушения функции почек [5]. Благоприятные эффекты на риск сердечно-сосудистых осложнений отмечены при комбинации фелодипина с ИАПФ в исследовании HOT [6], на нефропатию (снижение экскреции альбумина), риск развития СД при комбинации верапамила с трандолаприлом в исследованиях INVEST [3], BENEDICT [22], HOS [21].

Преимущества комбинации ИАПФ + АК по сравнению с комбинацией ИАПФ + диуретик продемонстрированы в исследовании ACCOMPLISH. В группе больных с АГ, получавших комбинированную терапию беназеприл + амлодипин, отмечено снижение относительного риска ССО на 20% (по сравнению с беназеприл + диуретик) [20].

У больных с АГ на фоне комбинированной терапии фелодипина с кандесартаном отмечено снижение риска развития МС по сравнению с комбинацией атенолол + гипотиазид (ALPINE) [23].

Учитывая эффективность и положительное влияние ИАПФ (БРА) и АК на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные в последние годы фиксированные комбинации этих ЛС, вероятно, будут шире применяться у лиц, страдающих АГ. Кроме того, препараты обоих классов поддерживают физическую, психическую и сексуальную активность.

ИАПФ + БРА

В настоящий момент однозначного ответа на вопрос, имеет ли реальные преимущества двойная блокада активности РААС, пока нет. Результаты завершившихся клинических исследований неоднозначны. Так, в исследованиях CALM [24] с использованием кандесартана и лизиноприла и LORD [26] с использованием лосартана и рамиприла комбинированная терапия имела преимущества перед монотерапией по способности снижать микроальбуминурию, тогда как в исследовании COOPERATE [25] комбинация лозартана и лизиноприла повышала риск снижения функции почек. Результаты крупного международного исследования ONTARGET [27] также не выявили преимуществ одновременного приема ИАПФ и БРА. В группе телмисартан + рамиприл была выше частота нежелательных явлений и не было преимуществ по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

БАБ и АК (дигидропиридиновые)

Данная комбинация рациональна с позиции гемодинамического и метаболического взаимодействия. БАБ хорошо комбинируются с АК дигидропиридинового ряда, поскольку первые уменьшают сердечно-сосудистое сопротивление и снижают сердечный выброс, в то время как последние являются периферическими вазодилататорами и увеличивают сердечный выброс. Кроме того, БАБ могут предотвращать тахикардию и активацию симпатической нервной системы, которую вызывают АК дигидропиридинового ряда. Комбинация АК с БАБ нивелирует неблагоприятные метаболические эффекты последних в отношении липидного профиля больных. АК обладают антиатеросклеротическими свойствами. Антигипертензивный эффект при назначении двух препаратов взаимоусиливающий и хорошо переносимый.

В исследовании, сравнившем комбинацию атенолола и пролонгированного нифедипина с каждым препаратом в отдельности, побочные эффекты, обусловленные вазодилатацией АК, такие как отеки лодыжек, покраснение и тахикардия, были значительно реже, чем в группе больных, получавших монотерапию нифедипином.

Комбинация БАБ и дигидропиридиновых АК эффективна у больных с АГ и стенокардией напряжения.

Следует избегать комбинации БАБ и недигидропиридиновых АК (верапамил), так как увеличивается риск замедления атриовентрикулярной проводимости, особенно у

пациентов с ИБС. Эти побочные эффекты также встречаются, но в меньшей степени при комбинации БАБ с АК бензотиапиновой группы, поэтому одновременное назначение БАБ с дилтиаземом требует тщательного наблюдения и контроля.

БАБ и диуретики

Антигипертензивная эффективность комбинации БАБ и диуретика, по данным клинических исследований, составляет около 75%, отмечено снижение заболеваемости и смертности у пациентов, страдающих АГ, и в частности у пожилых больных.

Комбинация БАБ и диуретиков имеет дополнительные антигипертензивные возможности: диуретики увеличивают натрийурез и повышают активность РААС. БАБ подавляют активность САС, нивелируют повышение активности ренина в плазме крови, индуцированное приемом диуретика, и уменьшают натрийурез.

Несмотря на эти преимущества, использование комбинации БАБ и диуретиков имеет ряд ограничений, связанных с возможностью обоих классов препаратов повышать уровень триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты, а также вызывать сексуальные дисфункции. Отрицательные эффекты БАБ на периферическое сосудистое сопротивление в сочетании с диуретикозависимым уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) может вызвать ухудшение перфузии органов у некоторых пациентов.

Нежелательные метаболические эффекты терапии могут быть частично скоррегированы использованием уменьшенных доз каждого из препаратов. Важно, что комбинация больших доз диуретиков с БАБ незначительно выше по эффективности, чем при использовании малых доз (6,25–12,5 мг гидрохлоротиазида). Результаты клинических исследований показали, что данная комбинация уступает по кардиопротективным, нефропротективным и метаболическим эффектам другим режимам комбинированной терапии [3–5, 21, 23]. Однако в большинстве (75%) исследований больные получали атенолол и гидрохлоротиазид или хлорталидон.

По данным W.Frishman, комбинированная терапия бисопрололом (кардиоселективный БАБ) в суточной дозе 22,5 мг и гидрохлоротиазидом 6,25 мг в течение 12 нед позволяла контролировать диастолическое АД (ДАД) на уровне 90 мм рт. ст. и ниже в 59% случаев. Переносимость такого сочетания препаратов была сравнима с плацебо [28].

Фиксированные комбинации антигипертензивных средств

Все большее распространение в последние годы получают фиксированные комбинации, в том числе низкодозовые, антигипертензивных ЛС, такие как ко-диован, тарка, нолипрел/нолипрел форте, экватор, эксфорж и др. Клинические исследования показали, что назначение фиксированных комбинаций небольших доз антигипертензивных препаратов, принадлежащих разным классам, более эффективно, чем применение тех же препаратов при монотерапии. Большое значение для рациональной фармакотерапии имеют фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы. Преимуществами фиксированных лекарственных комбинаций являются простота назначения и титрования дозы, повышение эффективности лечения и более частое достижение целевого АД, удобство для пациента, улучшение приверженности больного к лечению, а также фармакоэкономические преимущества – улучшение соотношения стоимость/эффективность.

О высокой антигипертензивной эффективности, безопасности и влиянии на ССР комбинированных ЛС свидетельствуют многочисленные клинические исследования, такие как СТРАТЕГИЯ [11], ADVANCE [19], PICXEL [17], STRATHE [18] и др.

Помимо фиксированных комбинаций разработаны также нефиксированные комбинации антигипертензивных средств в одном блистере. В частности, именно таким препаратом является Энзикс («Hemofarm», Сербия), сочетающий разные дозы эналаприла и индапамида в одном блистере, эффективность которого изучали в исследовании ЭПИГРАФ 2.

Для лечения больных с АГ I степени назначалась комбинация 10 мг эналаприла + 2,5 мг индапамида с однократным приемом утром (собственно Энзикс). При неэффективности доза эналаприла могла быть удвоена (10 мг утром + 10 мг вечером) и 2,5 мг индапамида утром (Энзикс дуо). Данная комбинация разрабатывалась преимущественно для лечения АГ II степени. При неэффективности и этой комбинации доза эналаприла могла быть еще раз удвоена (20 мг утром и 20 мг вечером) и 2,5 мг индапамида утром (Энзикс дуо форте).

Нормализация уровня АД была достигнута у 72,5% больных, лечившихся Энзиксом, и у 66,7% больных контрольной группы. Важно то, что в метаболическом отношении комбинация эналаприла с индапамидом оказалась нейтральной. Так же, как и в контрольной группе больных, не было обнаружено достоверной динамики концентрации калия, глюкозы, креатинина, а также скорости клубочковой фильтрации. Более того, в группе активного лечения было обнаружено достоверное (p=0,041) уменьшение числа больных, имевших протеинурию более 20 мг в сутки.

Таким образом, нефиксированная комбинация ИАПФ эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в одном блистере, сохраняющая в себе практически все основные известные преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, показала высокую эффективность и безопасность для лечения больных с АГ I–II-й степени.

Заключение

Таким образом, ключевым моментом современной антигипертензивной терапии является комбинированная терапия с использованием рациональных сочетаний ЛС, позволяющая не только достигать целевого уровня АД, не снижая качества жизни больных с АГ, но и снижать риск развития ССО. Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии, Европейского общества кардиологов (2007 г.) и Национальным рекомендациям ВНОК (2008 г.) показанием к стартовой комбинированной антигипертензивной терапии является наличие у больного с АГ II–III-й степени, а также высокого и очень высокого риска развития ССО, обусловленных поражением органов-мишеней, МС или СД.

Большой интерес для клиницистов представляют как фиксированные комбинации ЛС, в том числе низкодозовые, так и нефиксированные комбинации, в частности препарат Энзикс, содержащий два лекарства в одном блистере – эналаприл и индапамид. При использовании данного препарата у больных с АГ доза диуретика (индапамид 2,5 мг) остается неизменной, а доза ИАПФ может подбирать индивидуально от 10 до 40 мг в сутки, что позволяет варьировать дозы и оптимизировать фармакотерапию.

Литература

1. Davis BR, Cutler JA et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996; 9: 342–60.

2. SHEP Co-operative research group prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.

3. Pepine CJ et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronaryartery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290 (21): 2805–16.

4. Danhlöf B, Gosse P. on behalf of the PICXEL investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in

reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens 2005; 11: 2063–70.
5. Danhlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and micro vascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703–13.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр), М., 2008.
9. Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2: Агеев Ф.Т., Бойцов С.А., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю., Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Обренович-Кирчански Б., Остоич М., Поздняков Ю.М., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности РАциональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ – 2. Сердце. 2005; 4 (5): 98–103.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности РАциональной комбинированной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования ЭПИГРАФ-1. Сердце. 2003; 2 (4): 3–7.
11. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертонией в условиях реальной практической практики. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2007; 6 (8): 21–7.
12. Ruilope L, Zanchetti A. Targeting hypertension with valsartan: Lessons learned from the valsartan/HCTZ versus amlodipine in stage II hypertensive patients (VAST) trial J of the renin-angiotensin-aldosterone system 2006; 7: S1 [Note(s): S8–11.
13. Mogensen CE et al. Effect of a low dose Perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41: 1063–71.
14. PROGRESS collaborative group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
15. Mourad JJ et al. What rates of blood pressure normalisation can be expected from a first-line combination therapy in the real life? The OPTIMAX study. Eur Heart J 2006; 27(suppl.): 298. (Abstr 1792).
16. De Luca N et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. Am J Hypertens 2004; 8: 660–7.
17. Danhlöf B et al. for the ASCOT investigators/Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial blood pressure lowering arm: a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
18. Mourad JJ et al. on behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparision of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. J Hypertens 2004; 22: 2379–96.
19. Advance Collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomesin patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–40.
20. Kjeldsen SE et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. Blood Press 2008; 17 (1): 7–17.
21. Scholze J et al. Optimal treatment of obesity-related hypertension: The hypertension-obesity-sibutramine (HOS) study. Circulation 2007; 115 (15): 1991–8.
22. Ruggenenti P et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941–51.
23. Lindholm LH et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003; 21 (8): 1563–74.
24. Mogensen CE et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. Brit Med J 2000; 321: 1440–4.
25. Dogrell SA. ACE inhibitors and AT-1-receptor antagonists COOPERATE in non-diabetic renal disease. Lancet 2003; 361: 117–24.
26. Joshi SR et al. Evaluation of efficacy and tolerability of Losartan and Ramipril combination in the management of hypertensive patients with associated diabetes mellitus in India (LORD Trial). J Assoc Physicians India 2004; 52: 189–95.
27. Yusuf S et al. for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
28. Frishman WN et al. A multifactorial trial desigh to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. Arch Intern Med 1994; 154: 1461–8.

*