

Фиксированная комбинация бета-адреноблокатора и антагониста кальция у больных артериальной гипертензией

А.В. Панов

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий»

Панов А.В. — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела ишемической болезни сердца ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий».

Контактная информация: 194156 Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» E-mail: alexeypanov@list.ru. (Панов Алексей Владимирович).

Резюме

Комбинированная антигипертензивная терапия рассматривается в настоящее время как приоритетное направление лечения артериальной гипертензии уже на начальных стадиях заболевания. В обзорной статье анализируются клинические эффекты метопролола сукцината и фелодипина в составе фиксированного комбинированного препарата логимакс. Фармакодинамические особенности компонентов комбинации определяют выбор препарата не только при изолированной артериальной гипертензии, но и при сопутствующей ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, логимакс.

Fixed combination of beta adrenoblocker and calcium channel antagonist in hypertensive patients

A.V. Panov

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 194156 Russia, St Petersburg, 15 Parkhomenko pr., Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre (Panov Alexey, MD, professor, the research director of the research department of coronary heart disease). E-mail: alexeypanov@list.ru.

Abstract

Combination antihypertensive therapy is supposed to be reasonable at first stages of the disease. The review summarizes the data on metoprolol succinate and felodipine effects as a combination medicine «Logimax» that due to its pharmacodynamics can be used both in isolated hypertension and in concomitant coronary heart disease.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, logimax.

Статья поступила в редакцию: 20.04.09. и принята к печати: 27.04.09.

Введение

Несмотря на широкий выбор современных антигипертензивных препаратов (диуретики, бета-адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция (АК), альфа₁-адреноблокаторы (α -АБ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (БРА), агонисты имидазолиновых рецепторов), к сожалению, приходится констатировать достаточно низкую эффективность лечения, проводимого одним лекарственным средством. В современных международных и национальных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) очевидно смещение приоритетов при проведении антигипертензивной терапии в пользу комбинации препаратов [1–3]. Это во многом определяется необходимостью не просто снизить артериальное давление (АД) при АГ, а достичь его целевого уровня для реального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В ряде крупных клинических исследований (SHER, MAPHY, STOP, COORE, HOT) было показано, что

для достижения целевого уровня АД 45–93 % пациентам с АГ требовалось применение комбинации двух и более антигипертензивных препаратов. Поэтому взгляд на больного АГ с позиций стратификации риска чаще всего предполагает отказ от последовательной монотерапии до выбора эффективного и хорошо переносимого средства и назначение комбинации антигипертензивных средств. Следует подчеркнуть, что назначение рациональной комбинации антигипертензивных препаратов может осуществляться либо в произвольном виде, либо путем применения лекарственных форм с фиксированными дозами. Назначение последних, помимо антигипертензивного эффекта, обеспечивает простой и удобный режим дозирования, что способствует повышению приверженности больных АГ лечению [4].

Исторически комбинированная терапия АГ обычно использовалась, 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. «Ранние» комбинированные антигипертензивные препараты, представленные в нашей стране (адельфан, кристепин и другие), 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. Более того, несмотря на изменение подходов к лечению АГ и появление новых классов и комбинаций антигипертензивных средств, часть врачей и пациентов сохраняют эти «ранние» комбинированные препараты в числе любимых [5].

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, на ранних этапах лечения. В это время и несколько позднее были получены данные о влиянии антигипертензивной эффективности на прогноз всех «базисных» классов антигипертензивных средств. В этой связи вопрос о выборе класса препарата превратился в проблему выбора оптимальной комбинации препаратов. Широкое распространение в антигипертензивной практике новых классов препаратов (иАПФ, АК, несколько позднее — БРА) способствовало появлению новых фиксированных комбинаций.

Современная концепция комбинированной терапии АГ сохраняет и продолжает укреплять свои позиции. В настоящее время она рассматривается в международных рекомендациях в качестве приоритетного подхода в лечении АГ. Сегодня активно начинают разрабатываться и применяться фиксированные низкодозовые комбинации, получают распространение фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов с другими лекарственными средствами, улучшающими сердечно-сосудистый прогноз. Более того, технология лечения АГ стремительно выходит за рамки антигипертензивной терапии, 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, свертывающей системы крови и другие показатели, определяющие общий сердечно-сосудистый риск.

Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ [1] следующим образом позиционируют комбинированную стратегию применения антигипертензивных препаратов.

Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АГ препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и умень-

шение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [6–8]. Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия — это прием как минимум двух лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть различной. Следовательно, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: препараты должны иметь взаимодополняющее действие; должно достигаться улучшение результата при их совместном применении; препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций.

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям препаратов. К ним относятся: иАПФ + диуретик; БРА + диуретик; иАПФ + АК; БРА + АК; дигидропиридиновый АК + β -АБ; АК + диуретик; β -АБ + диуретик; β -АБ + α -АБ. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов.

Вопрос комбинирования трех и более препаратов еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, изучавших тройную комбинацию препаратов. Таким образом, за исключением «ранних» комбинированных препаратов, фиксированные сочетания трех и более современных антигипертензивных средств в настоящее время практически не применяются.

Фиксированная комбинация метопролола с фелодипином: возможности применения Логимакса

В качестве примера одного из вариантов рациональной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов рассмотрим сочетание β -АБ с АК дигидропиридинового ряда. Оба класса лекарственных средств, участвующих в этой комбинации, относятся к первой линии в лечении АГ. Комбинация патофизиологически и клинически вполне оправдана, и подобное сочетание (правда, вне фиксированной таблетки) часто использовалось и ранее в повседневном лечении АГ. Европейские, американские так же, как и российские эксперты в своих последних рекомендациях признают комбинацию β -АБ с дигидропиридиновым АК одной из предпочтительных [1–3]. За рубежом известен целый ряд фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, куда входят различные представители β -АБ и АК дигидропиридинового ряда. В РФ подобная комбинация представлена, в частности, оригинальным препаратом Логимакс (АстраЗенека), объединившим β -АБ метопролол сукцинат (Беталок ЗОК) и АК фелодипин (Плендил).

Охарактеризуем компоненты этой комбинации

β -адреноблокатор метопролол сукцинат. В последних европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. β -АБ по-прежнему рассматриваются в качестве препаратов первой линии в одном ряду с другими ос-

новными средствами для лечения любых форм АГ [3]. Лишь у пациентов неосложненной АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета не рекомендуется использовать β -АБ, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками,

В настоящее время группа β -АБ насчитывает более десятка современных препаратов, доказавших свою безопасность и эффективность в рандомизированных исследованиях. Позиции современных β -АБ в терапии АГ представляются достаточно перспективными. В последние годы в распоряжении кардиологов появились β -АБ новых поколений, которым не присущи отрицательные эффекты препаратов предыдущих поколений, в том числе атенолола. К их числу относятся селективные β -АБ метопролол суцинат, бисопролол, небиволол, а также α - и β -АБ с вазодилатирующими свойствами — карведилол.

Из числа упомянутых кардиоселективных β -АБ в первую очередь целесообразно использовать те, в отношении которых существует серьезная доказательная база. Таким требованиям отвечает метопролол суцинат — кардиоселективный липофильный бета-блокатор без внутренней симпатомиметической активности.

В одном из ранних исследований МЕНР показана высокая антигипертензивная активность метопролола в сравнении с тиазидовым диуретиком [9]. При этом в группе тиазидового диуретика зарегистрировано достоверно больше случаев развития гипокалиемии и гиперурикемии. В исследовании МАРНУ метопролол также сравнивали с диуретиками у больных с АГ и уровнем диастолического АД при включении 100–130 мм рт. ст. [10]. В работу были включены 3234 больных, наблюдавшихся до 10 лет. Из них 1609 больных основной группы получали метопролол в средней дозе 174 мг/сут., 1625 больных — 50 мг гидрохлортиазида или 5 мг бендрофлуметиазида. Больным обеих групп при необходимости усиления терапии для достижения целевого уровня диастолического АД ниже 95 мм рт. ст. добавляли гидралазин или спиронолактон. Риск сердечно-сосудистых осложнений и общая смертность были значительно ниже в группе метопролола. Особенно выраженную разницу наблюдали в числе случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, коронарной смерти, смерти от инсульта в пользу больных основной группы.

Положительным свойством β -АБ у больных АГ является теоретически обоснованная и клинически подтвержденная способность препятствовать развитию и прогрессированию атеросклероза. Торможение атеросклероза под влиянием β -АБ обусловлено их основным фармакологическим действием — ослаблением симпатической активности. Благодаря этому эффекту β -АБ ослабляют повреждающее действие нейрогуморальных и физических факторов на сосудистую стенку и тем самым препятствуют дисфункции эндотелия, которая играет ключевую роль в атерогенезе. Способность метопролола сукцината CR/XL (Беталока ЗОК) предотвращать прогрессирование атеросклероза была доказана в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании BCAPS [11]

было показано, что применение метопролола сукцината CR/XL в дозе 25 мг/сутки у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий приводит к замедлению скорости увеличения максимальной толщины комплекса интима-медиа в области бифуркации сонных артерий. Торможение прироста этого показателя прогрессирования атеросклероза было достоверным через 18 и 36 месяцев терапии. В исследовании ELVA [12] были включены больные с признаками атеросклероза сонных артерий и гиперхолестеринемией, получающие липидснижающую терапию. Метопролол суцинат CR/XL назначался в дозе 100 мг/сутки. Установлено, что в группе больных, получающих метопролол, степень прироста толщины комплекса-медиа в области бифуркации сонной артерии и общей сонной артерии была достоверно меньше через 1 год и 3 года наблюдения. Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что антиатеросклеротическое действие метопролола сукцината CR/XL проявляется на фоне лечения статинами, а их совместное применение приводит к усилению лечебного эффекта.

Антагонист кальция фелодипин. **Фелодипин** является современным АК второго поколения из группы дигидропиридиновых производных. Фелодипин обладает сосудистой селективностью в 7–10 раз большей, чем нифедипин [13], что определяет возможность его применения у пациентов со скрытыми или явными нарушениями сердечной функции. Во всем мире фелодипин занимает лидирующие позиции среди большого числа антигипертензивных препаратов. Это обусловлено не только позитивными клинико-фармакологическими особенностями препарата [13–14], но и имеющейся в настоящее время большой доказательной базой его применения при АГ.

Прежде всего, необходимо упомянуть одно из известнейших исследований в современной кардиологии HOT (Hypertension Optimal Treatment study) с участием 18790 пациентов, в котором фелодипин использовался в качестве основного препарата. В этом исследовании изучали влияние степени снижения АД на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также на смертность пациентов с АГ. Результаты исследования HOT [15] убедительно продемонстрировали, что эффективное лечение АГ может быть достигнуто при использовании фелодипина в качестве основного антигипертензивного препарата. Так, в конце исследования 78 % больных продолжали принимать фелодипин в качестве основной терапии, причем только у 41 % пациентов его использовали в сочетании с иАПФ и у 28 % — с β -АБ метопрололом. Было показано, что хорошая антигипертензивная эффективность и переносимость фелодипина не зависели от возраста и сопутствующей патологии, а частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений во время лечения, включающего фелодипин, была существенно ниже, чем в более ранних исследованиях с применением диуретика или β -АБ, благодаря эффективному контролю АД в исследовании HOT. Следует особо подчеркнуть, что исследование HOT

продемонстрировало высокую эффективность комбинации фелодипина с метопрололом.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FEVER (Felodipine EVent Reduction) оценивалась возможность снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фелодипине или плацебо у почти 10 тысяч пациентов с АГ и с исходно высоким риском этих осложнений после того, как АД у них было существенно снижено на терапии гидрохлортиазидом в низкой дозе, а фелодипин использовался для достижения его целевого уровня [16–17]. Исследование FEVER показало, что количество инсультов (фатальных и нефатальных), было значительно ниже (на 28 %) в группе фелодипина. Необходимо отметить, что такое снижение риска развития инсульта было выявлено на фоне приема диуретиков, которые считаются одними из наиболее эффективных средств в снижении риска развития инсульта. Значительное снижение в группе фелодипина + диуретик против плацебо было также выявлено во вторичных исходах кардиоваскулярных событий (–28 %), всех кардиоваскулярных событий (–28 %), всех кардиальных событий (–34 %), общей смертности (–30 %), сердечно-сосудистой смертности (–32 %) и коронарных событий (–32 %).

ЛОГИМАКС — это особая, ретардная форма комбинации метопролола сукцината (47,5 мг) и фелодипина (5 мг), обеспечивающая равномерный гипотензивный эффект на протяжении 24 часов. Уникальная лекарственная форма обеспечивает контролируемое высвобождение активных лекарственных веществ. Каждая таблетка Логимакса включает более 800 микрокапсул метопролола сукцината, помещенных в гелевый матрикс, содержащий фелодипин. В желудочно-кишечном тракте после контакта с жидкой средой на поверхности таблетки происходит формирование гелевой оболочки, при постепенном разрушении которой происходит высвобождение фелодипина и микрокапсул с метопрололом сукцинатом. При этом каждая микрокапсула действует как отдельная диффузионная ячейка, сохраняя уникальность контролируемого высвобождения метопролола сукцината, характерную для формы ЗОК. Препарат принимают по 1 таблетке 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки. Комбинация фелодипина и метопролола сукцината позволяет достигнуть аддитивности их антигипертензивных и антиишемических эффектов. Рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса в ответ на пери-

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЕМ

ЛОГИМАКС®

ФЕЛОДИПИН-МЕТОПРОЛОЛ СУКЦИНАТ

**ЛОГИЧНО
РАЦИОНАЛЬНО**

**МАКСИМАЛЬНО
ЭФФЕКТИВНО**



- Уникальная фиксированная комбинация метопролола сукцината и фелодипина¹
- Стабильный **24-часовой** антигипертензивный эффект¹
- Высокая приверженность к терапии комбинированным препаратом²

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Логимакс. 2. Российские рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2008 г.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ПН016261/01 от 22.04.2005. Информация предоставлена для медицинских работников.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед», Великобритания: 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр.1, тел.: +7 495 799 5699, факс: +7 495 799 5698. www.astrazeneca.ru

АстраЗенека
ИННОВАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ



ферическую вазодилатацию считается нежелательным эффектом фелодипина. Однако в комбинированном препарате Логимакс метопролол сукцинат нивелирует это действие: снижается повышенное периферическое сопротивление и уменьшается повышенная ЧСС без изменения сердечного выброса. В большей степени, чем монотерапия каждым из составляющих, данная комбинация влияет на обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Кроме того, комбинация фелодипина и метопролола сукцината влияет на предсердно-желудочковое проведение меньше, чем метопролол. Аддитивность антиишемических эффектов метопролола сукцината и фелодипина при их комбинации была продемонстрирована в исследовании M-FACT, где изучалась эффективность различных режимов дозирования метопролола-ретард и фелодипина, в том числе при комбинированном применении у 1092 больных АГ (всего 16 групп пациентов). Комбинированная терапия метопрололом-ретард 25 мг/сут. и фелодипином 2,5 мг/сут. оказывала такой же гипотензивный эффект, как максимальные дозы индивидуальных препаратов (метопролол 400 мг/сут., фелодипин 20 мг/сут.). Частота побочных эффектов в исследовании была низкой, среди них лидировали отеки ног (4 %), наблюдавшиеся у больных, получавших фелодипин в высоких дозах [18].

Таким образом, Логимакс существенно расширяет возможности фиксированной комбинированной терапии АГ. Составляющие компоненты препарата, как и сама комбинация, имеют более чем достаточную доказательную базу. Из-за своего антиангинального и антиатеросклеротического действия данная комбинация особенно показана больным АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Литература

1. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваск. тер. профилактик. (Прил. 2). — 2008. — Т. 7, № 6.
2. The Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (The JNS 7 report) // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2572.
3. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
4. Лопатин Ю.М., Семенова Н.В. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств — препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии // Кардиология. — 2003. — Т. 2. — С. 5–8.
5. Багрий А.Э. Комбинированная терапия в лечении артериальных гипертензий: уверенные шаги // Здоровье Украины. — 2008. — Vol. 11, № 1. — P. 63.
6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–62.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., исследователи «Клип-Аккорд». КЛИП-АККОРД: 4 года и 7796 пациентов — возможности полнотазовой комбинированной терапии артериальной гипертензии // Сист. гиперт. — 2008. — Vol. 1. — P. 4–9.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления // Cons. med. — 2007. — Vol. 9, № 5. — P. 5–10.
9. Wikstrand J., Westergren G., Berglund G. et al. Antihypertensive treatment with metoprolol or hydrochlorthiazide in patients aged 60 to 75 years. Reports from a double-blind international multicenter study // JAMA. — 1986. — Vol. 255, № 10. — P.1304–1310.
10. Karatzas N.B., Leer J. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study // Hypertension. — 1991. — Vol. 17. — P. 579–588.
11. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT): main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 13. — P. 1721–1726.
12. Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J. et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study // Stroke. — 2002. — Vol. 33, № 3. — P. 572–577.
13. Scholze J.E. Differential therapy with calcium antagonists // Herz. — 2003. — Vol. 28. — P. 754–763.
14. Ernst M.E., Dellsperger K.C., Phillips B.G. Comparison of amlodipine and felodipine on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients [abstr] // Am. J. Hypertens. — 2001. — P. 118A.
15. Jonsson B., Hansson L., Stalhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 253. — P. 472–480.
16. Lisheng L., Yuqing Z., Guozhang L. et al. FEVER study: a trial further supporting the concept of a blood pressure-independent stroke protective effect by dihydropyridines // J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24. — P. 1215–1216.
17. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients — design and principal results // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23 (suppl 2) — P. S118: [Abstract]
18. Frishman W.H., Hainer J.W., Sugg J. M-FACT Study Group. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT) // Am. J. Hypertens. — 2006. — № 4. — P. 388–395.