

# Комбинированная терапия артериальной гипертензии — настало ли время «полипилюли»?

*Nihil aequè sanitatem impedit, quam remediorum crebra mutatio*  
Ничто так не мешает здоровью, как частая смена лекарств (лат.)

**Ю.В. Свирияев**

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

Свирияев Ю.В. — к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела «Артериальной гипертензии».

**Контактная информация:** ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, 197341 Санкт-Петербург, Россия. Тел./факс: +7 (812) 702-55-71. E-mail: ahleague@mail.ru (Свирияев Юрий Владимирович).

## Резюме

Раннее начало комбинированной терапии при артериальной гипертензии с целью снижения общего сердечно-сосудистого риска является общепризнанным и подтверждено результатами многочисленных контролируемых исследований. В статье обсуждаются преимущества и недостатки фиксированных комбинаций и фиксированных в одном блистере комбинаций для лечения артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированные в одном блистере комбинации.

## Combination therapy of hypertension — is it time for polypill?

**Y.V. Sviryaev**

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

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., 194156 St Petersburg, Russia. Phone/Fax: +7 (812) 702-55-71. E-mail: ahleague@mail.ru (Sviryaev Yuri, senior researcher at the Research Hypertension Department).

## Abstract

Results of multiple clinical studies confirmed the benefit of early start of combination antihypertensive therapy for decrease of cardiovascular risk. The paper discusses the advantages and disadvantages of fixed combinations and fixed in one blister combinations.

**Key words:** hypertension, combination therapy, polypill.

*Статья поступила в редакцию: 19.08.09. и принята к печати: 24.08.09.*

Современные международные и национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) сделали акцент на более раннем начале комбинированной терапии [1–3]. Выбор такой стратегии обусловлен результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) MAPHY, HOT, ALLHAT, ASCOT-BPLA [4–7]. Исходя из данных этих исследований можно сделать вывод, что применение комбинированной терапии позволяет достигнуть сразу нескольких целей, основными из которых являются:

- быстрое достижение целевого уровня артериального давления (АД);
- эффективная органопротекция, что в конечном итоге позволяет добиться основной цели терапии АГ — снижения сердечно-сосудистого риска.

Кроме этого, применение комбинированной терапии характеризуется:

- положительным и/или нейтральным действием на основные параметры метаболизма, используемые для

стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО);

- снижением частоты и выраженности побочных эффектов за счет взаимонейтрализующего действия препаратов в составе комбинации;

- повышением комплайенса за счет быстрого достижения целевого АД и, таким образом, уменьшением количества визитов к врачу.

Следует отметить, что раннее начало комбинированной терапии позволяет добиваться всех вышеперечисленных целей, однако использование неэффективных комбинаций или отсутствие коррекции других факторов риска приводит к развитию резистентности к лечению АГ. Под резистентностью к лечению подразумевается, в том числе, использование для контроля АД комбинации из 4-х и более препаратов, так как АГ, при которой назначение трех препаратов не приводит к достижению целевых значений АД, рассматривается как резистентная [8]. Распространенность резистентной АГ к настоящему времени специально не изучалась, однако мета-анализ

проведенных исследований свидетельствует, что резистентная АГ встречается более чем у 30 % включенных больных, а при выделении подгруппы старше 75 лет [9], больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1], поражением почек или сахарным диабетом [10] — более чем у 50 % пациентов. Одним из объяснений такой высокой распространенности резистентной АГ может являться нарастающее снижение целевых значений АД. Так, для пациентов с поражением почек и сахарным диабетом целевым является уровень 130/80 мм рт. ст. и ниже [11]. Другая причина связана с тем, что медико-социальные мероприятия, направленные на улучшение эпидемиологической ситуации по профилактике, диагностике и лечению АГ, эффективные выявлении АГ, не всегда успешны в преодолении других корригируемых и некорригируемых факторов риска АГ, таких как возраст, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и сопутствующие органые поражения, то есть тех составляющих, которые и формируют популяцию больных высокого риска.

Безусловно, адекватный контроль АГ давно перестал быть проблемой сугубо медицинской, так же как и раннее начало комбинированной терапии для достижения целевого АД. Решение поставленной задачи является комплексным и включает социально-экономические аспекты, мотивацию и приверженность пациента к лечению. Для этого с успехом используются фиксированные комбинации препаратов и фиксированные в одном блистере комбинации.

#### Фиксированные комбинации препаратов в лечении АГ

Исторически применение фиксированных в одной таблетке комбинаций в нашей стране началось с препаратов раувольфии в комбинации с диуретиком и вазодилататором гидралазином (адельфан-эсидрекс, кристепин/бринердин и так далее), однако короткое действие и, в ряде случаев, выраженные побочные эффекты не способствовали ни адекватному контролю АД, ни повышению приверженности и мотивации к лечению.

В соответствии с Национальными рекомендациями [3] к рациональным комбинациям относятся:

1. ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретик;
2. блокатор I типа рецепторов к ангиотензину II (БРА) и тиазидный/тиазидоподобный диуретик;
3. ИАПФ/БРА и антагонист медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина);
4. антагонист медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина) и  $\beta_1$ -адреноблокатор;
5. антагонист медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина) и тиазидный/тиазидоподобный диуретик;
6. тиазидный/тиазидоподобный диуретик и  $\beta_1$ -адреноблокатор;
7.  $\beta_1$ -адреноблокатор и  $\alpha$ -адреноблокатор.

Изучение эффективности и безопасности этих комбинаций проводилось в многочисленных РКИ [5–7, 12], на основании результатов которых были созданы фикси-

рованные комбинации. Кроме основных целей терапии АГ, применение фиксированных комбинаций должно минимизировать негативное влияние на метаболические показатели, а при использовании некоторых комбинаций позволяет добиваться положительного влияния на эти параметры. Еще одним положительным аспектом использования фиксированных комбинаций при АГ является существенное улучшение мотивации и приверженности к лечению у пациентов. Не менее важной составляющей являются фармакоэкономические преимущества применения таких комбинаций.

Несмотря на то, что использование фиксированных комбинаций эффективно в лечении АГ, целевого уровня АД удается добиться не у всех пациентов. Это можно продемонстрировать результатами исследования STRATHE (STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation), в котором проводилась оценка различных режимов лечения АГ: последовательная монотерапия — последовательная смена класса используемых препаратов в целях поиска максимально эффективного у конкретного пациента; ступенчатая терапия — монотерапия с титрованием дозы препарата до максимальной и последующим добавлением другого препарата, затем третьего до достижения целевых значений АД и фиксированная в одной таблетке комбинация. Терапия фиксированной комбинацией ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард в течение 9 месяцев приводила к достижению целевого АД у 62 % больных против 49 % ( $p = 0,02$ ) больных в группе последовательной монотерапии и 47 % ( $p = 0,005$ ) в группе ступенчатой терапии [13]. Таким образом, примерно 40 % больных в группе фиксированной комбинации все равно не достигли целевого уровня АД. Необходимость дополнительной коррекции факторов риска можно продемонстрировать работой N.J. Wald и M.R. Law (2003). Работа заключалась в мета-анализе 15 РКИ по оценке влияния на конечные точки, к которым относились нефатальные инфаркт миокарда и инсульт. Также оценивалась динамика диастолического АД, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, гомоцистеина и агрегационная способность тромбоцитов. Прием 3-х основных классов антигипертензивных препаратов (тиазидового диуретика,  $\beta_1$ -адреноблокатора и ИАПФ в половинной среднетерапевтической дозе), статинов (аторвастатин 10 мг/сутки или симвастатин 40 мг/сутки), фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки и 75 мг аспирина приводил к снижению случаев инфаркта миокарда на 88 % и инсультов на 80 % [14]. Результаты проведенной работы позволили авторам сформировать концепцию многокомпонентной таблетки (polypill — полипилюли), в которую бы входили перечисленные компоненты с возможностью индивидуального подбора как качественных, так и количественных компонентов. Данная концепция широко обсуждалась в медицинской литературе, однако пока комбинаций нового поколения, содержащих более двух лекарственных препаратов, на российском рынке не встречается, так же как и РКИ, оценивающих безопасность и эффективность тройной комбинации антигипертензивных препаратов. В то же время, очевидно, что необходим дальнейший поиск

новых подходов в терапии АГ, и на сегодняшний день наблюдается тенденция в сторону увеличения количества препаратов, как для контроля АД, так и для коррекции сопутствующих факторов риска.

**Фиксированные в одном блистере комбинации — возможный путь к созданию «полипилюли»**

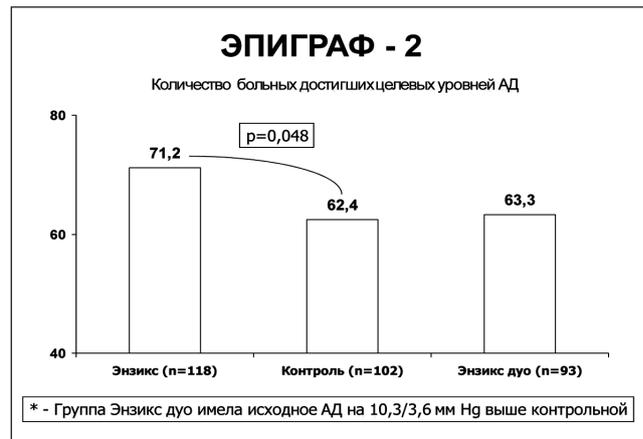
Альтернативой фиксированной в одной таблетке комбинации является комбинация антигипертензивных препаратов, фиксированная в одном блистере. Фиксированная в одном блистере комбинация обладает всеми преимуществами фиксированных комбинаций: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению; потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в состав лечения, что отражается в увеличении доли «ответчиков» на терапию за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в неё компонентов; снижение частоты, выраженности побочных эффектов и стоимости лечения. Кроме этого, фиксированные в одном блистере комбинации обладают рядом собственных преимуществ: гибкость терапии (возможность титрования доз только одного из компонентов), простота при необходимости выявления нежелательного явления и при недостаточности антигипертензивного эффекта, возможность замены на такой же препарат с большей дозой, что не ведет за собой снижения комплайнса, в связи с таким же видом блистера и схемой приема. Таким образом, возможность корректировки дозы отдельных компонентов, входящих в фиксированную в одном блистере комбинацию, позволяет добиться высокой эффективности при сохранении безопасности и высокой приверженности к лечению. Кроме того, возможно создание фиксированных в одном блистере 3-х и более препаратов в зависимости от профиля сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента.

Примером фиксированной в одном блистере комбинации является комбинация ИАПФ эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида, выпускаемая концерном «Немофарм» в трех торговых наименованиях — ЭНЗИКС, ЭНЗИКС дуо и ЭНЗИКС дуо форте. Во всех трех препаратах используется стандартная дозировка индапамида 2,5 мг, а дозировка эналаприла составляет 10, 20 и 40 мг соответственно, при этом во всех трех препаратах существует возможность коррекции дозировки и на блистерах существует обозначение времени приема, что служит удобной подсказкой для пациента.

Выбор такой комбинации препаратов обоснован результатами российских исследований, как наиболее часто применяемой во врачебной практике [15–16]. Сравнительная оценка этой комбинации проводилась в исследовании всероссийского научного общества кардиологов ЭПИГРАФ и ЭПИГРАФ II (Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии) [17–18].

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности используемой комбинации эналаприла и индапамида в частоте достижения целевого уровня АД (рис. 1).

**Рисунок 1. Эффективность используемой комбинации эналаприла и индапамида (Энзискс, Немофарм) по результатам исследования ЭПИГРАФ-2**



**Примечание:** АД — артериальное давление.

Несмотря на отсутствие различий в частоте достижения целевого АД в группе больных, получавших ЭНЗИКС ДУО, и группе сравнения, получавшей любую другую рекомендованную для исследования терапию, за исключением тиазидных диуретиков и ИАПФ, следует отметить двукратную разницу в стоимости использованной терапии (рис. 2).

**Рисунок 2. ЭПИГРАФ-2: фармакоэкономические аспекты**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия.

При этом применение препаратов ЭНЗИКС, ЭНЗИКС дуо и ЭНЗИКС дуо форте позволяет улучшать приверженность к лечению у больных с неудовлетворительным комплайнсом [19].

Таким образом, международные и национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ предполагают комплексное воздействие на модифицируемые факторы риска для снижения общего сердечно-сосудистого риска. Для достижения этих целей при помощи лекарственной терапии целесообразно использование комбинации препаратов, однако появление многокомпонентной лекарственной формы — «полипилюли» — не является панацеей. Так, пятикомпонентная лекарственная комбинация, возможно, позволит достичь целевого уровня АД, но индивидуальный подход требует разумной корректировки доз каждого из компонентов. Компромиссом может являться лекарственная форма с возможностью гибкого

дозирования компонентов, в том числе и индивидуальный подбор состава комбинированной терапии. Прототипом такой формы является фиксированная в одном блистере комбинация антигипертензивных препаратов.

#### Литература

- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 1206–1252.
- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
- Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. (Прил. 2). — 2008. — Т. 7, № 6.
- Karatzas N.B., Leer J. **Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study** // *Hypertension*. — 1991. — Vol. 17. — P. 579–588.
- Hansson L., Zanchetti A., Garruthers 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. 1755–1762.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981–2997.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipin adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflume-thiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.
- Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. **Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research** // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. e510–e526.
- Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 199–206.
- Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. **Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community** // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 594–599.
- Düsing R. Overcoming barriers to effective blood pressure control in patients with hypertension // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — Vol. 22, № 8. — P. 1545–1553.
- 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. — Vol. 4. — P. 388–395.
- Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. et al.: investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 12. — P. 2379–2386.
- Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 % // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326, № 7404. — P. 1419.
- Леонова Л.Д., Белоусов Ю.Б. Результаты исследования ПИ-ФАГОР // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — № 5. — С. 17–22.
- Эйдельман С.Е. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге на примере Петроградского района // *Артериальная гипертензия*. — 2002. — Т. 8, № 6. — С. 212–216;
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // *Сердце*. — 2005. — Т. 2, № 4. — С. 21.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. и др. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // *Сердце*. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 3–10.
- Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э., Ротарь О.П. и др. Новые возможности улучшения комплаентности — результаты открытого исследования приверженности больных к лечению фиксированной в одном блистере комбинации эналаприла и индапамида // *Артериальная гипертензия*. — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 262–267.