

Комбинированная гипотензивная терапия. Полипрагмазия или необходимость?

М.Л. Максимов, О.В. Дралова, А.С. Ермолаева

ГОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрав-соцразвития РФ, Москва, Россия

Максимов М.Л. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Дралова О.В. — лаборант-исследователь научной группы при кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ермолаева А.С. — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ул. Яузская, д. 11, Москва, Россия, 109028. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru (Максимов Максим Леонидович).

Резюме

Основная цель лечения артериальной гипертензии (АГ) — предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений и снижение сердечно-сосудистой смертности, достижение оптимального уровня артериального давления (АД), коррекция метаболических показателей и прочих факторов риска. Одним из важнейших условий обеспечения адекватного контроля АД и повышения приверженности пациентов к лечению является оптимальный выбор антигипертензивного средства. Комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям гипотензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, валсартан, блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа.

Combined antihypertensive therapy. The polypharmacy or the need?

M.L. Maksimov, O.V. Dralova, A.S. Ermolaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 11 Yauzskaya st., Moscow, Russia, 109028. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru (Maxim L. Maximov, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Disease Propedeutics at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Prevention of cardiovascular complications as well as reduction of cardiovascular mortality rates, achievement of optimal blood pressure, correction of metabolic parameters and other risk factors are the main aims of antihypertensive treatment. Blood pressure control and increase of patients' adherence to treatment depend on the chosen drug. Combination therapy is the most effective in preventing target organ damage and cardiovascular complications in hypertensive patients. Better antihypertensive effect and decrease of side effects are beneficial features of rational antihypertensive combinations.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, valsartan, angiotensin II receptor blockers.

Статья поступила в редакцию: 23.06.11. и принята к печати: 30.06.11.

Одной из важных задач клинической фармакологии является обеспечение эффективной и безопасной фармакотерапии. Наличие у больного нескольких заболеваний, комплексность их патогенеза, а также недостаточная эффективность и безопасность монотерапии заставляют врача применять комбинации лекарственных средств (ЛС). Именно при проведении комбинированной фармакотерапии ее эффективность и безопасность зависят от возможности возникновения межлекарственного взаимодействия.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 20 до 40 % и увеличивается с возрастом [1]. Повышенное артериальное давление (АД) обнаруживается более чем у 50 % мужчин и женщин старше 60 лет [2]. Актуальность проблемы поддерживается возрастающими процессами урбанизации общества, создающими предпосылки возникновения факторов риска (ФР), таких как стресс, гиподинамия, ожирение,

вредные привычки и нарушенная экология. Повышенное АД является одним из главных ФР развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения, с которыми связано около 50 % всех случаев смерти [3].

Клиническая практика и результаты многих мультицентровых исследований показали, что применение монотерапии в лечении АГ редко приводит к достижению целевых уровней АД, увеличивает риск развития нежелательных явлений и снижает приверженность пациента к лечению [4–6]. Применение препаратов в рациональном комбинированном режиме требует соответствия целому ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из компонентов в ожидаемый результат; разный, но взаимодополняющий механизм действия компонентов; лучший результат по сравнению с каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на универсальные (наиболее частые) механизмы повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости [7–9].

Согласно современным национальным рекомендациям [10], рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) [11], тактика лечения эссенциальной АГ зависит от уровня АД и степени риска сердечно-сосудистых осложнений. Основной целью лечения является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Основными задачами являются нормализация уровня АД, предупреждение осложнений при отсутствии или минимальном уровне нежелательных лекарственных реакций (НЛР), коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ИБС, сахарного диабета (СД) и других [10, 11].

При лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо достичь уровня АД 140/90 мм рт. ст. и менее в течение 4 недель. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и менее. Больным ИБС необходимо стремиться к достижению уровня АД 130/85 мм рт. ст. У больных СД и/или заболеванием почек целевой уровень АД составляет менее 130/85 мм рт. ст. [10].

Разумеется, лечение АГ следует начинать с изменения образа жизни, которое включает снижение избыточной массы тела, ограничение потребления поваренной соли и спиртных напитков, увеличение физической активности и другие мероприятия. Ограничение потребления поваренной соли является достаточно эффективным способом снижения АД. Было отмечено,

что ограничение потребления поваренной соли усиливает действие многих антигипертензивных препаратов, в том числе антагонистов ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ₁) и β-адреноблокаторов (БАБ) [10].

Одним из важнейших условий обеспечения адекватного контроля АД и повышения приверженности пациентов к лечению является оптимальный выбор антигипертензивного средства в составе моно- или комбинированной фармакотерапии.

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов [10]:

1. ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, фозиноприл, квинаприл, трандолаприл и другие);
2. блокаторы рецепторов АТ₁ (БРА) (валсартан, лозартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан и другие);
3. блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (нифедипин, амлодипин и другие);
4. БАБ (карведилол, бисопролол, небиволол, метопролола тартрат, метопролола суцинат, атенолол и другие);
5. тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид).

В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α-адреноблокаторы (празозин, доксазозин), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), прямой ингибитор ренина (алискирен).

Согласно настоящим национальным рекомендациям [10], выбор антигипертензивного препарата должен быть обусловлен особенностью действия препарата, его принадлежностью к определенному классу, так как результаты клинических исследований, проведенных по правилам доказательной медицины, позволили установить ситуации преимущественного классового выбора препаратов. При выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить вероятность развития побочных эффектов, эффективность и преимущества ЛС в определенной клинической ситуации (табл. 1).

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются следующие: наличие у больного ФР; поражение органов-мишеней; сопутствующие клинические состояния, поражение почек, СД; сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов; предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов; вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам; социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Начинать лечение необходимо с применения одного ЛС в минимальной суточной дозе (эта рекомендация не касается больных с тяжелой АГ или лиц, у которых предшествующая терапия была неэффективной). Применение

Таблица 1

ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ
К НАЗНАЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ВНОК, 2010)

ИАПФ	БРА	БАБ	БМКК (дигидропиридиновые)
ХСН ИБС Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Протеинурия/МАУ ГЛЖ Мерцательная аритмия СД МС Дисфункция ЛЖ Атеросклероз сонных артерий	ХСН ИБС Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Протеинурия/МАУ ГЛЖ Мерцательная аритмия СД МС Дисфункция ЛЖ Пожилые Кашель при приеме ИАПФ	ИБС Перенесенный ИМ ХСН Тахикардия Глаукома Беременность Диуретики тиазидные ИСАГ Пожилые ХСН	ИСАГ Пожилые ИБС ГЛЖ Атеросклероз сонных и коронарных артерий Беременность Верапамил/дилтиазем Атеросклероз сонных артерий ИБС Суправентрикулярные тахикардии

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину 1-го типа; БАБ — β -адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; МС — метаболический синдром; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия; МАУ — микроальбуминурия; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда.

новых препаратов следует начинать с использования низких доз, целью каждого очередного этапа лечения должно быть снижение уровня АД на 10–15 % [10]. Если АД не снижается до желаемого уровня, дальнейшее лечение осуществляется путем постепенного — шаг за шагом — увеличения доз или присоединения новых ЛС. Неэффективные ЛС (не вызывающие снижения АД на 10–15 мм рт. ст.) и препараты, вызывающие НЛР, следует заменить [12].

Единых рекомендаций относительно того, с каких именно средств следует начинать лечение больного, не существует. Выбор ЛС при первичном назначении зависит от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний.

БРА — один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. БРА подавляют реализацию эффекта ангиотензина II через AT_1 -рецепторы. Установлено, что гиперсекреция ангиотензина II ведет не только к развитию АГ, но и к повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов. БРА совсем не случайно отнесены к категории основных антигипертензивных средств. Многочисленные контролируемые исследования, такие как LIFE, VALUE, MARVAL, PRIME, IDNT, DETAIL, показали, что AT_1 -блокаторы являются эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами [13]. Особенно эффективными блокаторы БРА оказались в отношении предупреждения развития мозгового инсульта. Для профилактики инсульта у больных АГ БРА могут использоваться как вместо диуретиков или антагонистов кальция, так и вместе с ними. Как и ИАПФ, они способны предотвращать развитие СД тип 2, снижая риск его возникновения на 20–25 % [14]. На основании этого можно предполагать, что БРА следует использовать для лечения АГ в первую

очередь у больных с высоким риском развития инсульта или СД. Превосходная переносимость — несомненное достоинство БРА при длительной антигипертензивной терапии. Применение препаратов этого класса позволяет улучшить приверженность больных к длительной терапии, поскольку их значительно реже, чем другие антигипертензивные препараты, приходится отменять из-за развития побочных эффектов. В отличие от тиазидных диуретиков, БФБ и ИАПФ, антигипертензивная эффективность БРА не зависит от возраста, пола или расы больных [15].

Валсартан является одним из самых изученных БРА. Проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности. Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тысяч, из них более 40 тысяч включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности. Влияние валсартана на выживаемость пациентов изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI Heart, NAVIGATOR [13].

Валсартан — препарат, сочетающий высокую эффективность с хорошей переносимостью, отсутствием риска значимых лекарственных взаимодействий и простотой использования. Действие валсартана приводит к стабильной блокаде AT_1 -рецепторов. С течением времени не наблюдается увеличения количества заблокированных рецепторов или снижения их чувствительности. Валсартан не изменяет частоту и ритм сердечных сокращений, ортостатическую адаптацию после изменения положения туловища, а также гемодинамические реакции вследствие симпатической стимуляции после нагрузки. Для реализации терапевтического эффекта препарата не требуется метаболических превращений. Он эффективен независимо от пола и возраста больных, как при кратковременном, так и при длительном применении. Для

лечения АГ валсартан применяют однократно. У большинства пациентов начало его антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 часов, максимум — 4–6 часов, продолжительность действия — более 24 часов, что позволяет принимать его 1 раз в сутки [16–20].

В настоящее время в России зарегистрировано несколько дженерических препаратов валсартана, одним из которых является препарат Вальсакор (KRKA, Словения), доказавший свою биоэквивалентность оригинальному валсартану. Для Вальсакора терапевтическая эквивалентность и безопасность доказана в собственных исследованиях [21].

У больных с тяжелым течением АГ и при неэффективности лечения одним препаратом применяют комбинации ЛС.

Комбинированная антигипертензивная терапия имеет много преимуществ:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;
- обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа ССО.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования и опыт реальной клинической практики показали все плюсы комбинированной терапии, которые могут быть суммированы следующим образом [22, 23]:

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

ровать) нежелательные эффекты, обусловленные первым (пусть даже и вполне эффективным) препаратом;

- назначение второго препарата (в частности, диуретика) позволяет получить быстрый антигипертензивный эффект, так как большинство антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БМКК, БРА, а отчасти и БАБ) проявляют в полной мере свое действие лишь на второй-третьей неделе приема (и даже позже).

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов [24]. К ним относятся:

- ИАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;
- ИАПФ + дигидропиридиновый БМКК;
- БРА + дигидропиридиновый БМКК;
- дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- дигидропиридиновый БМКК + диуретик;
- БАБ + диуретик;
- БАБ + α -адреноблокатор [10].

Вопрос комбинирования трех и более препаратов еще недостаточно изучен, так как нет результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, изучавших тройные комбинации антигипертензивных препаратов. Таким образом, ЛС в данных комбинациях объединены на основании теоретических умозаключений. Однако у многих пациентов, в том числе у больных с рефрактерной АГ, целевой уровень АД может быть достигнут только с помощью комбинаций трех препаратов и более [25]. К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся:

- ИАПФ + дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- БРА + дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- ИАПФ + БМКК + диуретик;
- БРА + БМКК + диуретик;
- ИАПФ + диуретик + БАБ;
- БРА + диуретик + БАБ;
- дигидропиридиновый БМКК + диуретик + БАБ.

Поскольку комбинированная терапия стала одним из основных направлений в лечении больных АГ, широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства, что улучшает психологический настрой больного на лечение и дает возможность снизить риск осложнений и побочных эффектов. Оптимальное сочетание компонентов подразумевает отсутствие нежелательной гипотонии, которая может привести, особенно у пожилых пациентов, к повышению риска развития ССО. Рациональный подбор компонентов по фармакокинетическому профилю создает предпосылки для однократного использования препаратов, которые в режиме монотерапии требуют двух- или трехкратного приема.

К преимуществам фиксированных (официальных) комбинаций можно отнести: потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов; простоту назначения