

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615

Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года

А. О. Конради^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения

² Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
01.12.18 и принята к печати 20.12.18.*

Резюме

Необходимость комбинированной терапии у подавляющего большинства пациентов со стойкой артериальной гипертензией уже давно стала очевидной, а понижение целевого уровня артериального давления до 130 и 80 мм рт. ст. диктует необходимость применения еще большего абсолютного числа препаратов у одного и того же пациента для достижения требуемого эффекта. В связи с этим все чаще возникает необходимость не только в двойной, но и в тройной терапии, и создание тройных рациональных фиксированных комбинаций становится крайне актуальным. Их потенциально широкое применение подтверждается и позицией европейских экспертов, отраженной в новой редакции клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов. В статье рассматриваются основные вопросы, касающиеся тактики перевода пациентов на фиксированные комбинации и их рационального выбора.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, тройная терапия, органопротекция, периндоприл, индапамид, амлодипин

Для цитирования: Конради А. О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722

Triple fixed combination for hypertension treatment — a green light in the new European Guidelines 2018

A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone.: +7(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Received 1 December 2018;
accepted 20 December 2018.

Abstract

The majority of patients with stable arterial hypertension require combination therapy which is supported by the clinical evidence. The established target levels of blood pressure below 130/80 mmHg are challenging and demand multiple drug combinations in a single patient. Therefore, the use of dual and triple combination therapy is getting wider, and rational triple fixed combinations are highly relevant. The updated guidelines on the diagnostics, management and treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology confirm and recommend early and wider use of the fixed-dose drug combinations. The paper reviews the main practical issues of the use of combination therapy, including key questions of the change from free dose to fixed dose combinations and their rational choice.

Key words: hypertension, combination therapy, triple combination, organoprotection, perindopril, indapamide, amlodipine

For citation: Konradi AO. Triple fixed combination for hypertension treatment — a green light in the new European Guidelines 2018. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722

Введение

Идеология применения фиксированных комбинаций препаратов стала одним из основных трендов современной антигипертензивной терапии уже в течение двух десятилетий. Необходимость комбинированной терапии у подавляющего большинства пациентов со стойкой артериальной гипертензией (АГ) уже давно стала очевидной, а понижение целевого уровня артериального давления (АД) до 130 и 80 мм рт. ст. диктует необходимость применения еще большего абсолютного числа препаратов у одного и того же пациента для достижения требуемого эффекта. Поэтому неудивительно, что, наряду с двойными комбинациями, широкое применение которых уже стало рутинным в практике, все чаще возникает необходимость в тройной

терапии, что также может быть реализовано в виде рациональных фиксированных комбинаций. Позиции таких препаратов крепко закреплены в новой редакции клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, что в ближайшее время приведет к более широкому распространению таких препаратов. Сегодня перед практическим врачом встает ряд вопросов, касающихся тактики перевода пациентов на фиксированные комбинации и их рационального выбора.

1. Позиция Европейских рекомендаций по АГ в отношении использования тройных фиксированных комбинаций

Формальный алгоритм лекарственной терапии АГ 2018 года выглядит следующим образом (рис.) [1].

Рисунок. Алгоритм назначения антигипертензивной терапии



Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II 1-го типа; БКК — блокатор кальциевых каналов; АГП — антигипертензивный препарат; АБ — адреноблокатор; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление.

1) У большинства больных лечение следует начинать с назначения фиксированных комбинаций двух препаратов для улучшения скорости, эффективности и предсказуемости снижения АД.

2) Предпочтительными двойными комбинациями являются сочетание блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком.

3) Монотерапия может использоваться у пациентов низкого риска с АГ 1-й степени, у которых систолическое АД (САД) < 150 мм рт. ст., а также у пациентов очень высокого риска с высоким нормальным АД или у ослабленных пожилых больных.

4) Если АД не контролируется на фоне приема фиксированной комбинации двух препаратов, следует использовать комбинацию трех препаратов (блокатора РАС, БКК и диуретика) в одной таблетке.

5) Добавить спиронолактон для лечения резистентной АГ при отсутствии противопоказаний.

6) Использовать другие классы антигипертензивных средств в редких клинических ситуациях, когда не удается достичь контроля АД с помощью вышеперечисленных групп препаратов.

Кроме этого, рекомендации отмечают, что «исходя из результатов клинических исследований, можно предположить, что двойная комбинация антигипертензивных препаратов позволит достичь контроля АД приблизительно у двух третей пациентов [3]. При отсутствии адекватного снижения АД на фоне двойной комбинации логичным будет усилить лечение с назначением трех антигипертензивных препаратов: как правило, блокатора РАС, БКК и диуретика. По данным исследований, тройная комбинация должна обеспечить контроль АД

у > 80% больных [4,5]. Начинать терапию с тройной комбинации не рекомендуется».

2. Каковы причины, которые привели к формированию столь однозначной рекомендации использовать именно фиксированные лекарственные комбинации?

Хорошо известно, что применение фиксированных комбинаций повышает приверженность пациентов к лечению и увеличивает частоту достижения целевого уровня АД [6–10]. Проведенные исследования с применением различных технологий оценки приверженности однозначно продемонстрировали наличие обратной зависимости между количеством принимаемых пациентом таблеток и степенью приверженности.

Сформулировать рекомендацию об использовании преимущественно сочетания препаратов в одной таблетке стало возможно также и за счет того, что на рынке антигипертензивных препаратов появилось достаточное количество таких комбинаций, которые позволяют преодолеть типичный недостаток стратегии «одной таблетки» — отсутствие гибкости дозирования (например, невозможность увеличения дозы одного препарата без изменения дозы другого). Широкодоступные фиксированные комбинации сегодня содержат основные классы антигипертензивных препаратов, рекомендуемые для первой и второй ступеней терапии. Основным преимуществом фиксированных комбинаций является возможность сохранить простой режим лечения с приемом одной таблетки при прогрессировании заболевания и необходимости приема 3 лекарственных препаратов, увеличивая

тем самым приверженность к терапии и вероятность контроля АД. В рекомендациях также отмечено, что исследования биоэквивалентности подтвердили, что при комбинации в одной таблетке препараты сохраняют все или большинство своих эффектов [11].

3. Есть ли доказательная база в отношении влияния применения тройных фиксированных комбинаций на прогноз?

В настоящее время прямых сопоставлений в отношении влияния на конечные точки назначения тройной фиксированной комбинации в сравнении со свободной комбинацией трех препаратов не проводились. Однако существует множество исследований и их метаанализов [6–8], которые доказывают повышение приверженности к терапии при применении фиксированных комбинаций и, соответственно, более выраженное снижение АД на фоне такой терапии. При этом прослеживается четкая связь между приверженностью к терапии и риском развития осложнений АГ. В связи с этим, несмотря на отсутствие прямых сопоставлений, назначение фиксированных комбинаций — как двойных, так и тройных — признано предпочтительным в лечении большинства пациентов с АГ. Рекомендации 2018 года отмечают, что упрощение режимов лечения и повышение приверженности дают возможность предполагать, что фиксированными комбинациями можно заменять терапию у пациентов с АГ, когда необходимость и эффективность каждого из компонентов этой комбинации были ранее подтверждены при назначении в виде отдельных таблеток [11].

4. Если больной уже получает двойную фиксированную комбинацию и целевой уровень АД не достигнут, что правильно сделать?

Рекомендации и 2013, и 2018 года однозначно рекомендуют в данном случае добавление третьего препарата [1,2]. Если ранее вопрос о применении фиксированных комбинаций рассматривался как логичная тенденция, то сегодня это уже четкая позиция экспертов. В связи с этим, если нет специальных условий для выбора альтернативных решений, больного следует перевести на тройную фиксированную комбинацию. Поскольку большинство пациентов в качестве двойных комбинаций получает сочетание блокаторов РАС с БКК или диуретиком, то следует перевести его на тройную фиксированную комбинацию вышеуказанными классами антигипертензивных препаратов. Данная рекомендация основывается прежде всего на том, что пациент в итоге будет получать всего одну таблетку в день для лечения

АГ, что ожидаемо будет сопровождаться лучшей приверженностью и лучшим эффектом.

Безусловно, при таком переводе с одного лечения на другое искусство врача состоит в том, чтобы объяснить пациенту, что на самом деле происходит не смена лечения, а просто его усиление и оптимизация числа принимаемых препаратов. В индивидуальных случаях при наличии предпочтения пациента и его личной «привязанности» к какой-либо лекарственной форме можно оставить его на свободных комбинациях. Основанием для такого решения могут быть и организационные вопросы, связанные с льготным лекарственным обеспечением. Конечно, если пациент нуждается по его сопутствующим заболеваниям в сочетании препаратов, которые недоступны в виде фиксированных тройных комбинаций (например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-блокатор и БКК), то могут быть использованы свободные комбинации или фиксированная комбинация двух препаратов и добавление третьего. Основной идеологией должно быть стремление всегда максимально упростить схему лечения и уменьшить число постоянно принимаемых препаратов, особенно при наличии коморбидности. В конечном итоге, назначение терапии всегда проводится согласно рекомендациям, но на усмотрение лечащего врача при участии пациента, поскольку именно готовность пациента следовать данным ему рекомендациям определяет успех.

5. Если пациент уже получает три препарата в виде свободной комбинации, нужно ли менять ему терапию на тройную фиксированную комбинацию?

В данном случае решение должно быть индивидуальным. Если у пациента есть подозрение на резистентность к терапии, то, прежде чем принять решение о назначении четвертого препарата, необходимо убедиться в хорошей приверженности к лечению, а также в том, что препараты назначены в рациональных комбинациях и в адекватных дозах. Для большинства пациентов это означает прием блокатора РАС, диуретика и БКК. Если целевой уровень АД не достигнут, то имеет смысл перевести пациента на фиксированную лекарственную форму, в состав которой будут входить все три компонента. За счет улучшения приверженности возможно значительное снижение уровня АД. Только после этого целесообразно дальнейшее усиление терапии. Если свободная комбинированная терапия тремя препаратами обеспечивает должный контроль АД до целевого уровня 130 и 80 мм рт. ст, то все равно следует рассмотреть вопрос о переводе на фиксированную

солютно эквивалентными лекарствами. Примером рациональной тройной фиксированной комбинации может служить препарат Трипликсам — фиксированная комбинация амлодипина, индапамиды и периндоприла (компания Сервье, Франция). Все компоненты этой комбинации, а также их двойные комбинации продемонстрировали высокую клиническую эффективность как в отношении контроля АД, так и в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений, включая снижение общей смерти на 28%, что было показано в исследовании ADVANCE ССВ [12]. Трипликсам представлен на российском фармацевтическом рынке в виде линейки дозировок, что позволяет его использовать для лечения широкого круга пациентов с разными уровнями АД и переносимостью препаратов.

7. Будущие стратегии в создании фиксированных комбинаций при лечении АГ

Будущее в лечении пациентов с АГ представляется в виде перехода от подбора индивидуальных препаратов и их комбинаций к созданию персонализированного алгоритма лечения на основе расширения доступности различного рода комбинаций на рынке, а, возможно, за счет технологического прогресса и возможности быстрого и дешевого изготовления индивидуальных полипилюль для лечения сердечно-сосудистой патологии. Безусловно, есть пациенты, которым необходимы не совсем стандартные комбинации. Сегодня они остаются за рамками имеющихся возможностей, поскольку арсенал фиксированных комбинаций сосредоточен на наиболее рациональных и часто используемых. Очевидно, «напрашивается» создание комбинаций, включающих более 3 препаратов, в частности, содержащих антагонисты минералокортикоидных рецепторов для лечения резистентной АГ. Необходимы комбинации трех препаратов, в составе которых есть бета-блокатор, потому что показаний к применению бета-блокаторов достаточно много, и такая комбинация будет востребована.

Уже сегодня в практику вошли препараты, в которых используется сочетание со статинами, аспирином. На пороге включения в состав полипилюль клопидогрела, тикагрелора, метаболических, сахароснижающих препаратов и других. В конечном итоге, должны получить распространение препараты, которые покроют собой потребность в хронической терапии сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с каждой моделью пациента, что должно будет способствовать глобальному повышению приверженности пациентов к лечению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция). / The paper is supported by the pharmaceutical company Servier (France).

Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/eht151
3. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290–300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
4. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaee A et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):404–412. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x
5. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Invest*. 2012;32(10):649–664. doi:10.2165/11636320-000000000-0000
6. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584–1590. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
8. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–774. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e228
9. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
10. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(12):89.
11. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective — position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1546–1553. doi:10.1097/HJH.0000000000001390
12. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252

Информация об авторе

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS; the Deputy Director General of Science; Almazov National Medical Research Centre; Head, Translational Medicine Institute; ITMO University.