

Комбинированная антигипертензивная терапия в свете современных рекомендаций: стратегия одной таблетки

Т.Е.Морозова[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]temorozova@gmail.com

Обзор посвящен основным стратегиям антигипертензивной терапии (АГТ), изложенным в рекомендациях ESC/ESH 2018. Основу АГТ составляют пять основных классов антигипертензивных препаратов, которые должны формировать основу комбинированной медикаментозной АГТ у большинства больных. Стратегия одной таблетки заключается в преимуществах фиксированных комбинаций в качестве стартовой АГТ для большинства пациентов. Среди фиксированных комбинаций комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с диуретиком (Нолипрел®) остается одной из наиболее предпочтительных для АГТ, так как помимо антигипертензивного потенциала обладает способностью предотвращать почечные, коронарные осложнения и цереброваскулярные события, оказывать влияние на прогрессирование атеросклероза, возникновение новых случаев СД и достигать статистически значимого снижения общей смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, фармакотерапия, приверженность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, Нолипрел.

Для цитирования: Морозова Т.Е. Комбинированная антигипертензивная терапия в свете современных рекомендаций: стратегия одной таблетки. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 92–96. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180110

Combined antihypertensive therapy in the light of modern recommendations: strategy of one tablet

[Review]

Т.Е.Морозова[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E. Combined antihypertensive therapy in the light of modern recommendations: strategy of one tablet. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 92–96. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180110

Abstract

The review focuses on the main strategies of antihypertensive therapy set out in the 2018 ESC/ESH recommendations. The basis of antihypertensive therapy consists of five main classes of antihypertensive drugs, which should form the basis of the combined drug antihypertensive therapy in most patients. The single pill strategy is to take advantage of fixed combinations as a starting antihypertensive therapy for most patients. Among the fixed combinations, the combination of an ACE inhibitor with a diuretic (Noliprel®) remains one of the most preferred for antihypertensive therapy, since in addition to its antihypertensive potential, it has the ability to prevent renal, coronary complications and cerebrovascular events, to influence the progression of atherosclerosis, the occurrence of new cases of diabetes and to achieve a statistically significant reduction in total mortality.

Key words: cardiovascular diseases, cardiovascular risk, arterial hypertension, pharmacotherapy, adherence, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, combination therapy, fixed combinations, Noliprel.

Введение

Несмотря на успехи современной медицинской науки и наличие в арсенале врача большого количества эффективных и безопасных лекарственных препаратов, артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться ведущим фактором риска развития многих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, которые в официальной статистике представлены как болезни системы кровообращения и являются ведущими причинами смертности населения в России. Именно на их долю приходится более 55% смертей среди умерших от всех причин [1]. Эти данные придают особую значимость вопросам оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности.

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), контроль над уровнем артериального давления (АД) зачастую остается неудовлетворительным и с каждым годом число лиц с неконтролируемым АД увеличивается [2]. Признавая особую важность вопросов контроля АД и поиска путей повышения эффективности современной антигипертензивной терапии (АГТ), экспертами Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) летом 2018 г. были приняты обновленные рекомендации по диагностике и лечению АГ, основанные на последних данных доказательной медицины и содержащие четкие и конкретные алгорит-

мы выбора препаратов, использование которых в клинической практике является важным шагом к повышению эффективности лечения больных АГ и достижения в конечном итоге главной долгосрочной цели – максимального снижения риска развития осложнений АГ, фатальных и нефатальных ССЗ, цереброваскулярных болезней и хронической болезни почек (ХБП) [3].

Рекомендации ESC/ESH: что нового?

Основные положения Рекомендаций ESC/ESH 2018 во многом согласуются с рекомендациями 2013 г. [4], но в то же время в них выделены важные позиции, на которые следует обращать внимание при выборе тактики ведения пациентов.

Ключевые моменты рекомендаций:

- Диагностика АГ не должна основываться только на офисных измерениях АД, необходимо шире использовать суточное мониторирование АД и самоконтроль АД.
- Целевые диапазоны АД определяются в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Первичной целью АГТ является снижение АД до 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов, а при хорошей переносимости – до 130/80 мм рт. ст. или ниже у большинства пациентов как с неосложненной АГ, так и при наличии сопутствующих заболеваний. В то же время для пожилых пациентов (>65 лет) АД не рекомендовано снижать ниже 130/80 мм рт. ст. Определен также нижний предел снижения АД: для систолического – не ниже 120 мм рт. ст., для диастолического – не ниже 70 мм рт. ст.

- При выборе тактики ведения пациентов пожилого возраста следует ориентироваться не на хронологический возраст, а на биологический, предполагающий оценку выраженности старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии.
- Особое внимание уделяется вопросам комбинированной терапии. Предпочтение отдается фиксированным комбинациям 2 препаратов для старта терапии, а при необходимости – 3 препаратов (стратегия одной таблетки).
- Инициация терапии с 2 препаратов в одной таблетке (фиксированных комбинаций) рекомендована для большинства пациентов.
- Особое внимание следует уделять оценке приверженности пациентов лечению как основной причине недостаточного контроля АД.

Преимущества комбинированной терапии

В качестве ЛС первого выбора для долгосрочной фармакотерапии АГ сохранили свои ведущие позиции 5 основных классов антигипертензивных препаратов: тиазидные и тиазидоподобные диуретики, β -адреноблокаторы (β -АБ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция (АК) – как препараты, продемонстрировавшие в рандомизированных клинических исследованиях эффективное снижение АД и уменьшение риска сердечно-сосудистых событий. Именно они указаны в качестве основы стратегий АГТ (IA).

Стратегия современной АГТ заключается в том, что комбинированная терапия является основой рационального лечения АГ. Это основывается на большой доказательной базе. Результаты крупномасштабных клинических исследований последних лет убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов.

Известно, что эффективность комбинированной АГТ существенно превышает эффективность монотерапии, о чем свидетельствуют результаты крупного метаанализа 42 плацебо-контролируемых исследований [5].

Рациональные комбинации ЛС имеют ряд неоспоримых преимуществ. В первую очередь – возможность влияния сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД невысокими дозами обоих ЛС при меньшем количестве побочных эффектов. Это позволяет избежать эффекта ускользания, взаимонивелирует возможные неблагоприятные явления обоих ЛС, обеспечивает наиболее эффективную органопroteкцию и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Комбинированное лечение рекомендуется для большинства пациентов с АГ в качестве начальной терапии (IA). Исключением являются пожилые больные, лица с низким риском и АГ 1-й степени (особенно если систолическое АД < 150 мм рт. ст.).

У очень пожилых пациентов более подходящей стратегией может быть старт с монотерапии. У всех пожилых пациентов в том случае, если применяется комбинированная терапия, рекомендуется использовать выбранные препараты в минимально эффективных дозах; обследование на наличие ортостатической гипотонии, суточное мониторирование АД для выявления эпизодов гипотонии (особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов).

При выборе конкретных препаратов при назначении комбинированной терапии следует очень тщательно взвешивать все за и против конкретной комбинации ЛС, учитывать показания и противопоказания, возможные побочные эффекты и пр.

ЛС, входящие в комбинированную терапию, должны отвечать следующим требованиям:

- воздействовать на различные прессорные механизмы повышения АД;

Рис. 1. Стратегия лекарственной терапии при неосложненной гипертензии [3].



Рис. 2. Стратегия лекарственной терапии при АГ и ХБП [3].



Рис. 3. Стратегия лекарственной терапии при АГ и ишемической болезни сердца [3].



- обладать синергизмом действия;
- не усугублять факторы риска;
- обладать благоприятным влиянием на органы-мишени.

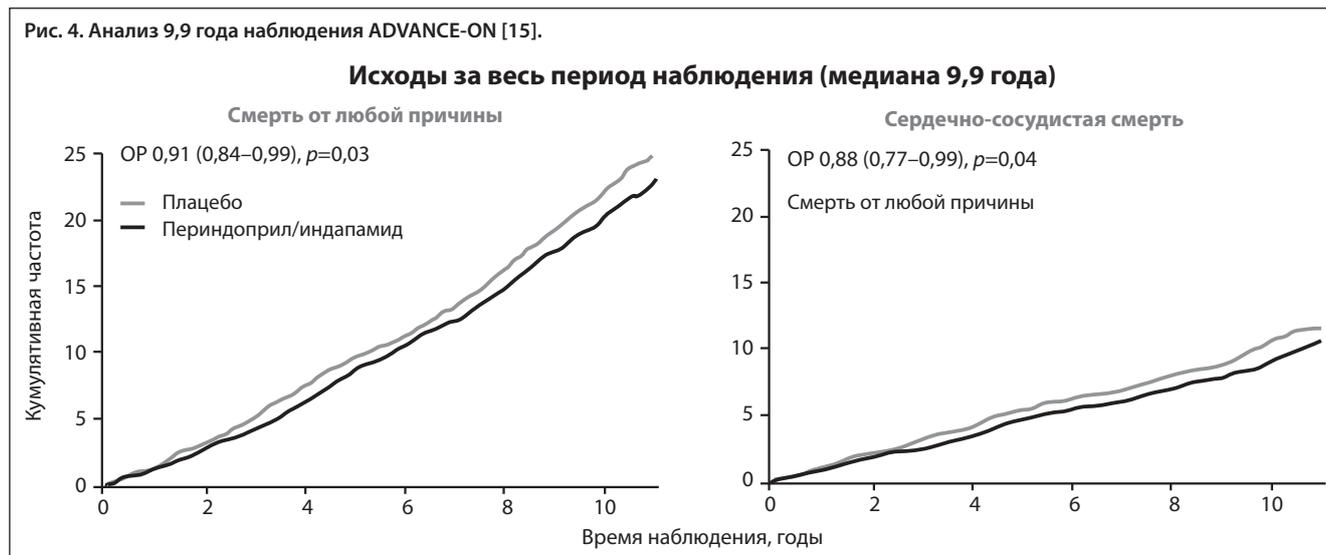
Рекомендации ESC/ESH 2018 предлагают четкие и лаконичные алгоритмы выбора комбинаций антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях: при неосложненной АГ (рис. 1), сочетании АГ с ХБП (рис. 2), сочетании АГ с ишемической болезнью сердца (рис. 3). Характерной чертой является упрощение терапевтических алгоритмов. Так, в большинстве ситуаций предпочтение отдается двойным комбинациям ИАПФ или БРА с диуретиком или АК в виде фиксированных комбинаций (одна таблетка) уже на этапе инициации терапии (см. рис. 1–3).

Фиксированные комбинации: стратегия одной таблетки

Приверженность терапии у больных, страдающих хроническими заболеваниями в целом и АГ в частности, является одним из определяющих факторов, обеспечивающих качество терапии и непосредственно влияющих на прогноз. Известно, что приверженность лечению зависит от целого ряда факторов, таких как стоимость ЛС, его эффективность и переносимость, сложность режимов дозирования. Очень важное значение имеет большое количество принимаемых одновременно ЛС [6–8].

Использование фиксированных комбинаций ЛС, которые позволяют сократить количество одновременно принимаемых препаратов, позволяет улучшить приверженность больного лечению и тем самым повысить его эффективность. Фиксированные комбинации антигипертензивных ЛС получают все более и более широкое распространение в клинической практике. В Национальных рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению (2017 г.)

Рис. 4. Анализ 9,9 года наблюдения ADVANCE-ON [15].



подчеркивается необходимость назначения фиксированных комбинаций в первую очередь пациентам с низкой приверженностью лечению [6].

Как уже отмечено, Рекомендации ESC/ESH 2018 подчеркивают важное значение приверженности проводимой фармакотерапии, которая играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений и повышается при переходе на режим терапии фиксированной комбинацией ЛС.

Помимо удобства для пациента и улучшения приверженности больного лечению можно отметить и другие преимущества фиксированных комбинаций:

- простота назначения и титрования дозы;
- повышение эффективности и более частое достижение целевого АД;
- потенцирование действия за счет воздействия компонентов на разные патогенетические механизмы повышения АД;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, противодействующих снижению АД;
- усиление органопротективных эффектов;
- уменьшение частоты и ослабление побочных эффектов за счет снижения доз компонентов;
- фармакоэкономические преимущества – уменьшение стоимости лечения;
- исключение возможности назначения нерациональных комбинаций.

Опыт применения фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла с диуретиком индапамидом (Нолипрел® А)

На протяжении последних лет одной из наиболее часто назначаемых комбинаций антигипертензивных препаратов является сочетание ИАПФ и диуретика, а фиксированная комбинация индапамид/периндоприл, которая выпускается в трех дозировках – Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® Би-форте, по данным эпидемиологического исследования ПИФАГОР, является, с точки зрения российских врачей, самой популярной и самой часто назначаемой фиксированной комбинацией [9]. Основой для создания Нолипрела стали высокая эффективность и безопасность индапамида и периндоприла как в монотерапии, так и в свободной комбинации этих действующих веществ [10–12].

Каждый из компонентов Нолипрела – индапамид и периндоприл, как вместе, так и по отдельности имеют очень большой и положительный опыт использования.

Эффективность Нолипрела была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях, результаты которых позволили выявить неоспоримые преимущества этой комбинации антигипертензивных препаратов.

Наиболее крупные и значимые международные и российские клинические исследования Нолипрела проходили с участием самых разных категорий больных АГ, включая пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, микроальбуминурией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), метаболическим синдромом, изолированной систолической АГ, пациентов пожилого возраста.

Одним из наиболее значимых и крупномасштабных исследований Нолипрела форте является исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – preteraxand Diamicron MR Controlled Evaluation) с участием 11 140 больных СД 2 и с высоким риском осложнений. В нем было доказано, что у больных СД 2 Нолипрел® снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая общую смертность [12, 13]. Лечение Нолипрелом у больных СД 2 привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% ($p=0,03$) и от сердечно-сосудистых причин – на 18% ($p=0,03$). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений – на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений – на 21% ($p<0,0001$), в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии – на 21% ($p<0,0001$). Улучшение контроля АД с помощью Нолипрела форте у больных СД 2 привело к реальному снижению смертности.

Дополнительный анализ результатов этого исследования по оценке влияния комбинации индапамида/периндоприла (Нолипрел®/Нолипрел® форте), данные которого были представлены в 2010 г., также показал положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных СД 2 и хроническим почечным заболеванием, диагностированным по определению скорости клубочковой фильтрации [13].

Терапевтические выгоды от присоединения Нолипрела/Нолипрела форте к лечению больных СД 2 в виде снижения риска сердечно-сосудистых, почечных осложнений и смертности были получены у всех больных, независимо от исходного состояния почечной функции, причем наибольшее снижение абсолютного риска отмечалось у больных с хроническим почечным заболеванием [14].

Большой как научный, так и практический интерес представляют результаты долгосрочного наблюдения ADVANCE-ON в течение почти 6 лет за пациентами, которые ранее участвовали в исследовании ADVANCE, – всего 8494 участника, которые дали согласие на дальнейшее наблюдение. Снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности, которое наблюдалось в группе, получавшей ранее в ходе исследования активную терапию, снижающую АД, к концу срока наблюдения за рамками исследования было менее выраженным, но

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii", 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Sha'lnova S.A. i dr. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
3. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
4. Mancia G et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
5. Wald DS et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290.
6. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. М., 2017. <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017.pdf> / Natsional'nye rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po kolichestvennoi otsenke priverzhennosti k lecheniiu. М., 2017. <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017.pdf> [in Russian]
7. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. The Cochrane Collaboration: John Wiley and Sons, Ltd. Cochrane Database System Rev 2006; 4.
8. Sewitch MJ, Leffondre K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. J Psychosom Res 2004; 56: 323–32.
9. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л.; аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 2: 98–103. / Leonova M.V., Belousov D.Ju., Shteinberg L.L.; analiticheskaia gruppa issledovaniia PIFAGOR. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia anti-gipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka. 2009; 2: 98–103. [in Russian]
10. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of aperiindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. NEJM 2008; 358: 1887–98.
12. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.
13. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T et al. On behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrology. Epub. 18 February 2009. DOI: 10.1681/ASN.2008070667.9.20
14. Ruilope LM, Mancia G, Chalmers J. Does use of antihypertensive treatment to reduce albuminuria translate into effective benefits on outcome and mortality? A reappraisal of studies with renal endpoints in diabetes. J Hypertens. V. 28. DOI: 10.1097/01.hjh.0000379031.35224.c0
15. Zoungas S et al. NEJM, 2014 September 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1407963
16. Глезер М.Г., Авакян А.А. Эффективность и безопасность терапии полноразовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2012; 5: 4–11. / Glezer M.G., Avakian A.A. Effektivnost' i bezopasnost' terapii polnodozovoi kombinatsiei perindoprila A/indapamida (10/2,5 mg) u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2012; 5: 4–11. [in Russian]
17. Карпов Ю.А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полноразовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии от имени участников программы ФОРТИССИМО. Кардиология. 2013; 3: 37–43. / Karпов Ju.A. Programma FORTISSIMO: preimushchestva fiksirovannoi polnodozovoi kombinatsii perindoprila arginina i indapamida v lechenii plokhо kontroliruemoi arterial'noi gipertonii ot imeni uchastnikov programmy FORTISSIMO. Kardiologija. 2013; 3: 37–43. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: temozova@gmail.com