

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ – ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О. Большакова, доктор медицинских наук
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова Минздрава России РФ, Санкт-Петербург,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
E-mail: bolshakova@almazovcentre.ru

Анализируются данные, касающиеся обоснованности и целесообразности сочетанного назначения больным с метаболическим синдромом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов медленных кальциевых каналов у на примере фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия).

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор медленных кальциевых каналов.

Характер современной жизни, предполагающий снижение физической активности и увеличение потребления высококалорийных пищевых продуктов, способствовал тому, что начало XXI века ознаменовалось ростом числа больных ожирением. распространенность которого за последние 20 лет увеличилась втрое. Сегодня более 1 млрд человек на земном шаре имеют избыточную массу тела, а 312 млн из них страдают ожирением. Избыточную массу тела или ожирение имеют около 155 млн детей [16]. Более 15 лет назад Reaven сформулировал концепцию, согласно которой гиперинсулинемия, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия часто наблюдаются у больных ожирением и, сочетаясь с инсулинорезистентностью, формируют кластер факторов сердечно-сосудистого риска. Сегодня, несмотря на различие определений и критериев, совокупность метаболических факторов риска, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, известна нам под названием «метаболический синдром» (МС).

Одним из основных компонентов и модифицируемых факторов риска развития ССЗ (инсульт, ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, аневризма аорты и заболевания периферических артерий) является повышенное АД. Ни для кого не секрет, что гипертоническая болезнь (ГБ) представляет собой огромную медико-социальную проблему во всем мире. Высокое АД имеют более 1 млрд человек, и от осложнений АГ ежегодно умирают 7,5 млн (12,8% всех смертей) [6, 8, 10].

Хорошо известно, что снижение систолического АД всего на 5 мм рт. ст. приводит к уменьшению смертности

от инсульта на 9%, от ССЗ – на 12% [27]. Сегодня в арсенале врачей имеется множество антигипертензивных препаратов. Количество средств, предназначенных для снижения АД, можно сравнить лишь с числом современных антибиотиков. Действительно, в нашем распоряжении имеется 14 классов лекарственных средств и более 60 оригинальных препаратов. Ежегодно начинаются крупные исследования, призванные оценить эффективность антигипертензивных препаратов в тех или иных клинических условиях у разных групп пациентов. Между тем статистические данные свидетельствуют о том, что степень контроля АД, т.е. частота достижения его целевого уровня, не превышает, по самым оптимистичным подсчетам, 30% и не очень существенно колеблется в разных странах мира.

Регуляция АД представляет собой систему сложных взаимодействий сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, почечных и генетических факторов, различающихся у разных пациентов. Адаптивные реакции организма на повышенное АД приводят к запуску каскада функциональных и анатомических изменений и развитию осложнений (ремоделирование сердца и сосудов, поражение почек, периферических артерий и др.).

Нет сомнений в том, что стремительное развитие медицинской науки через некоторое время позволит нам пользоваться достижениями фармакогенетики, т.е. врач получит возможность точно прогнозировать эффективность антигипертензивных средств того или иного класса у конкретного пациента, подбирать оптимальную дозу и предупреждать развитие побочных эффектов на основании анализа индивидуального набора генов, участвующих в реализации механизма действия лекарств и их метаболизме [26]. Однако пока врачу следует руководствоваться современными рекомендациями, основанными на данных крупномасштабных клинических исследований.

Современная стратегия лечения АГ предполагает уже на начальном этапе использование 2 и более лекарственных препаратов [1, 21, 22], так как для достижения целевого уровня АД большинству пациентов требуется назначение более 1 препарата. Так, в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) лишь 1/3 пациентов достигли целевого уровня АД на фоне применения монотерапии, остальным потребовалась комбинированная терапия, причем максимальное число антигипертензивных препаратов в этом исследовании достигло 5 [15]. В связи с этим появление и распространение фиксированных комбинаций лекарственных средств для лечения АГ приобретает все большее значение. Использование 2 препаратов, принадлежащих к разным антигипертензивным классам, имеет много потенциальных преимуществ.

В ежедневной практике при выборе антигипертензивного средства в практике и пациент руководствуются обычно несколькими простыми соображениями – способностью препарата оказывать гипотензивное действие, наличием у него побочных эффектов, рекомендуемой кратностью приема, стоимостью. Нет сомнений, что все это необходимо учитывать при назначении терапии. Однако, как следует из всех принятых сегодня рекомендаций по АГ, основная цель лечения – максимально возможное уменьшение риска развития ССЗ. Это требование кажется очевидным, но о его сути врач редко задумывается, выбирая препарат для конкретного пациента. Между тем для уверенности в том, что мы действительно реализуем основную задачу

лечения больного ГБ, необходимо точно знать, что данный лекарственный препарат оказывает ожидаемое действие. То есть врач имеет возможность обосновать выбор лекарственного средства только в случае наличия соответствующей доказательной базы.

Современные рекомендации согласны в том, что выбор антигипертензивного препарата должен определяться наличием сопутствующей патологии. Как известно, препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в большинстве случаев формируют 1-ю линию терапии больных АГ. Так, показаниями к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и(или) блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) являются сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка (ЛЖ), перенесенный инфаркт миокарда, нефропатия, протеинурия, фибрилляция предсердий, гипертрофия ЛЖ, признаки атеросклероза сонных артерий. Это обусловлено прежде всего тем, что РААС играет существенную роль в патогенезе АГ. Хорошо известно, что чрезмерная активация ее компонентов запускает каскад патофизиологических изменений, поддерживающих повышенный уровень АД и способствующих быстрому развитию процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Фактически назначение препаратов, блокирующих РААС, показано всегда при поражении органов-мишеней, в том числе субклиническом, что крайне важно именно сегодня, когда акценты при выборе терапии смещены в сторону предупреждения развития осложнений.

Из 6 рекомендованных Европейским обществом кардиологов комбинаций антигипертензивных препаратов [21, 22] 4 основаны на назначении ИАПФ или БРА II. Традиционно используется комбинация этих препаратов с диуретиками, эффективность которой доказана. Однако следует помнить, что традиционно и широко используемые в клинической практике тиазидные диуретики в последние годы несколько сдали свои позиции в результате увеличения числа пациентов с МС и сахарным диабетом (СД), для которых весьма нежелательно негативное влияние на параметры углеводного и липидного обмена. Поэтому все большее внимание привлекают комбинации средств, воздействующих на РААС, и блокаторов медленных кальциевых каналов.

Совместное назначение антагониста кальция с ИАПФ или БРА II рационально, поскольку это сочетание отвечает всем требованиям, предъявляемым к комбинированной терапии [2, 20]:

- поскольку АГ – гетерогенное заболевание, комбинированная терапия увеличивает вероятность «ответа» у каждого конкретного пациента;
- при рациональной комбинации 2 препарата могут не только дополнять друг друга, но и проявлять синергизм;
- поскольку 2 препарата проявляют свое антигипертензивное действие за счет разных механизмов, возможны более мягкое начало действия и большая его длительность;
- так как при комбинированной терапии, как правило, применяются более низкие дозы, можно ожидать снижения частоты побочных эффектов;
- различные механизмы действия могут способствовать проявлению и потенцированию положительных

эффектов, не связанных с антигипертензивным действием и обуславливающих дополнительную органопротекцию;

- удобства назначения и применения (для врача и пациента);
- по-видимому, при назначении фиксированных комбинаций титрование и подбор дозы облегчаются, что способствует уменьшению частоты визитов к врачу; можно также ожидать более быстрого достижения эффекта;
- следствием всего вышеперечисленного является повышение приверженности к терапии как пациента, так и врача.

Известно, что изолированное применение блокаторов кальциевых каналов, являющихся мощными вазодилататорами, может привести к рефлекторной активации симпатической нервной системы и РААС, что сопровождается увеличением активности ренина плазмы и продукции ангиотензина II. Следовательно, одновременное назначение препаратов, блокирующих активность РААС, способствует не только устранению нежелательных эффектов антагонистов кальция, но и создает дополнительные предпосылки для эффективности ИАПФ [14, 23]. Как известно, антагонисты кальция и блокаторы РААС нейтральны в отношении уровня холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности. При этом блокаторы РААС способствуют уменьшению инсулинорезистентности и препятствуют развитию СД [7, 12, 18, 23].

Ряд авторов также отмечают, что на фоне добавления ИАПФ к терапии блокатором кальциевых каналов дигидропиридинового ряда регистрируется существенно меньшая частота сердечных сокращений, что немаловажно для многих пациентов, например, с ожирением, МС, ИБС. Этот эффект традиционно связывают с влиянием ИАПФ на барорефлекс, активированный в ответ на вазодилатирующее действие антагониста кальция [9].

Еще одно весьма важное преимущество сочетанного назначения ИАПФ и антагониста кальция – доказанное во многих исследованиях уменьшение выраженности периферических отеков, возникающих на фоне монотерапии блокаторами кальциевых каналов. Этот побочный эффект является наиболее частой причиной отмены кальциевых антагонистов, несмотря на их высокую антигипертензивную эффективность. Как известно, причиной отеков нижних конечностей считается появление градиента давления между артериолами и венулами на фоне преимущественной артериодилатации, т. е. при приеме блокаторов кальциевых каналов у больного в вертикальном положении возникает выраженная внутрикапиллярная гипертензия. Препараты, блокирующие РААС, нормализуют интракапиллярное давление и уменьшают объем внеклеточной жидкости. При этом, по-видимому, ИАПФ эффективнее антагонистов рецепторов ангиотензина II [19].

В 2005 г. опубликованы результаты крупного исследования ASCOT/BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes in the Blood Pressure Lowering Arm), в котором участвовали около 20 тыс. пациентов. Исследование продемонстрировало, что комбинация ИАПФ и блокатора кальциевых каналов амлодипина эффективнее в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем «традиционное» сочетание β-адреноблокатора и тиазидного

диуретика, несмотря на одинаковую степень снижения АД [11]. Так, при сочетанном применении ИАПФ и амлодипина снижение частоты развития СД, инсульта, сердечно-сосудистой смертности было соответственно на 32; 23 и 24% большим, чем на фоне альтернативной терапии.

В марте 2008 г. на 57-й ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов были представлены результаты масштабного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в ходе которого сравнивали эффективность влияния 2 видов комбинированной антигипертензивной терапии на основные сердечно-сосудистые события более чем у 10 тыс. пациентов. Исследование было прекращено досрочно, поскольку комбинация ИАПФ беназеприла и антагониста кальция амлодипина оказалась значительно более эффективной, чем «традиционное» сочетание беназеприла с диуретиком гидрохлоротиазидом. Согласно результатам исследования, через 36 мес АД достигло целевого уровня <140/90 мм рт. ст. у 75% больных обеих групп. При этом применение комбинации беназеприла с амлодипином на 20% больше снижало сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (смерть от ССЗ, фатальный/нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, операция реваскуляризации миокарда), чем терапия, основанная на сочетании беназеприла с диуретиком [17].

Одним из представителей фиксированных комбинаций ИАПФ и блокатора медленных кальциевых каналов является препарат Экватор® (Гедеон Рихтер, Венгрия), несколько лет назад появившийся на отечественном фармацевтическом рынке. Сегодня препарат доступен в 2 дозировках и представляет собой комбинацию лизиноприла (10 или 20 мг) и амлодипина (5 или 10 мг).

Еще в 1993 г. были опубликованы данные, свидетельствующие о высокой антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости совместного назначения этих препаратов [9]. Несколько позже аналогичные результаты были получены в исследовании HAMLET [13]. Отечественным врачам также достаточно хорошо знаком этот препарат, о чем свидетельствует большое число публикаций, в которых подтверждена антигипертензивная активность фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина и отмечен ряд дополнительных свойств этого препарата. Так, в одном из исследований показана не просто метаболическая нейтральность Экватора®, а его способность положительно влиять на уровень глюкозы, С-пептида и триглицеридов, что немаловажно, если учесть увеличение доли пациентов с различными компонентами МС [4].

Поскольку современные рекомендации по лечению АГ подчеркивают необходимость учета сопутствующей патологии при выборе антигипертензивной терапии, крайне важна информация о влиянии препаратов на органы-мишени. В исследовании, опубликованном в 2004 г., была продемонстрирована способность лизиноприла и амлодипина уменьшать толщину комплекса интима-медиа через год регулярной терапии у ранее не получавших лечения пожилых пациентов [25], а несколькими годами раньше тот же коллектив авторов доказал способность этих препаратов уменьшать массу миокарда ЛЖ и улучшать диастолическую функцию [24]. В последние годы аналогичные результаты о влиянии Экватора® на структурно-функциональные

параметры сердечно-сосудистой системы были опубликованы и в России [5]. В литературе имеются также сведения о положительном влиянии фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина на выраженность альбуминурии у больных с СД и диабетической нефропатией, а также на сосудодвигательную функцию [3].

Таким образом, фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина (Экватор® 5/10, Экватор® 10/20) представляет собой, по мнению отечественных и зарубежных исследователей, эффективный антигипертензивный препарат. Экватор® соответствует современным требованиям, предъявляемым к фиксированным комбинациям антигипертензивных средств, обладает достаточной доказательной базой в отношении антигипертензивной эффективности и органопротективных свойств и может быть рекомендован уже в качестве начальной терапии для больных АГ II–III степени и пациентов с умеренным, высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. – М., 2009. – С. 7–34.
2. Маколкин В. И. Путь к улучшению лечения артериальной гипертонии – комбинированная терапия // Русск. мед. журн. – 2011; 19 (2): 1–4.
3. Протасов К. В., Федоришина О. В., Дзизинский А. А. и др. Нефропротективный эффект фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией // Системные гипертензии. – 2011; 1: 10–15.
4. Фурсов А. Н., Чернавский С. В., Артюшкевич О. В. и др. Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата Экватор в лечении больных метаболическим синдромом // Съезд терапевтов Юга России: сборник тезисов. – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 90–91.
5. Чуканова Е. Профилактика развития мозгового инсульта // Врач. – 2011; 2: 2–5.
6. Acelajado M., Calhoun D. Resistant Hypertension, Secondary Hypertension, and Hypertensive Crises: Diagnostic Evaluation and Treatment // Cardiol. Clin. – 2010; 28: 639–654.
7. Bakris G., Mollitch M., Hewkin A. et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome // Diabetes Care. – 2006; 29: 2592–2597.
8. Calhoun D., Sharma K. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk // Cardiol. Clin. – 2010; 28 (3): 517–527.
9. Cappuccio F., Markandu F., Singer D. et al. Amlodipine and Lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response // J. Hypertens. – 1993; 11: 839–847.
10. Cutler J., Sorlie P., Wolz M. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004 // Hypertension. – 2008; 52: 818e27.
11. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre, randomised controlled trial // Lancet. – 2005; DOI: 10.1016/S0140–6736(05)67185–1.
12. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. – 2007; 369: 201–207.
13. Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok nevében. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonyaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei // Hypertonia es nephrologia. – 2004; 8 (2): 72–78.

14. Gojanovic B., Feihl F., Liaudet L. et al. Waeber B. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension // JRAAS. – 2008; 9: 1–9.

15. Hansson L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998; 351: 1755–1762.

16. Hossain P., Kavar B., El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge // N. Engl. J. Med. – 2007; 356: 213–216.

17. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 2417–2428.

18. Jandeleit-Dahm K., Tikellis C., Reid C. et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes // J. Hypertens. – 2005; 23: 463–473.

19. Makani H., Bangalore S., Romero J. et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema // Am. J. Medicine. – 2011; 124: 128–135.

20. Mancia G., Grassi G. Combination treatment of hypertension // High Blood Pressure. – 1994; 5: 5–7.

21. Mancia G., De B., Dominiczak A. et al. 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. – 2007; 28: 1462–1536.

22. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009; 27: 212–215.

23. Stanton T., Reid J. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2002; 16: 75–78.

24. Terpstra W., May J., Smit A. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // J. Hypertension. – 2001; 19: 303–309.

25. Terpstra W., May J., Smit A. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) // J. Hypertension. – 2004; 22: 1309–1316.

26. Turner S., Schwartz G., Chapman A. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug to the right patient // J. Hypertension. – 2001; 19: 1–11.

27. Whelton P., He J., Appel L. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program // JAMA. – 2002; 288: 1882e8.

COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IS A BASIS FOR CURRENT STRATEGY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

O. Bolshakova, MD

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
Relevance of combined antihypertensive treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in patients with metabolic syndrome is analyzed with a fixed-dose combination of lisinopril and amlodipine (Ekvator®, Gedeon Richter, Hungary) being an example.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, combination therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitor, slow calcium channel blocker.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

С. Крыжановский, кандидат медицинских наук,
М. Можаровская
ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ,
Москва
E-mail: smk@inbox.ru

Артериальная гипертензия является фактором риска развития инсульта – как впервые возникшего, так и повторного. Тактика ведения больных после инсульта нуждается в уточнении. При снижении системного АД следует стремиться не только к достижению определенных целевых цифр, но и к сохранению необходимого уровня мозгового кровотока.

Ключевые слова: повторный инсульт, артериальная гипертензия, периндоприл.

Основную часть (70–85%) инсультов составляют ишемические, или церебральные инфаркты, при которых смертность значительно меньше, чем при геморрагическом инсульте (внутричерепном и субарахноидальном кровоизлиянии) [5]. Однако последствия ишемического инсульта (ИИ) причиняют существенный ущерб здоровью, работоспособности и в значительной части случаев приводят к стойкой инвалидизации. У таких больных риск повторного инсульта выше, чем в такой же социально-демографической группе общей популяции. Повторный инсульт усугубляет инвалидизацию и гораздо чаще приводит к смерти. Смертность в течение 30 дней после повторного инсульта значительно выше, чем за этот же период у пациентов с первым инсультом (41 и 22% соответственно) [14]. В среднем риск повторного цереброваскулярного события независимо от патогенетического типа инсульта наиболее высок в ранний период: в 1-й месяц – 4%, в течение 90 дней, по разным данным, – от 1,2 до 12% [12, 19], спустя год – 4–5% [13, 20].

Отметим, что методологические критерии диагностики повторного инсульта, особенно в раннем периоде, отсутствуют, поэтому показатели риска повторного инсульта сильно варьируют в разных исследованиях. В частности, как повторный инсульт можно ошибочно диагностировать прогрессирование первоначального инсульта, геморрагическую трансформацию, дополнительную неврологическую симптоматику на фоне системных нарушений, отека и связанного с ним масс-эффекта [8, 18]. Безусловно, одним из основных методов диагностики инсульта является компьютерная томография (КТ) головного мозга. Сегодня это исследование достаточно доступно в рутинной практике сосудистых отделений; оно быстро выполняется, не имеет абсолютных противопоказаний и при этом высокоинформативно. Однако нативная КТ используется прежде всего