

И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Приоритет комбинированной терапии при артериальной гипертензии

Продолжение. Начало в № 5, 2011 г.

Сравнение известных комбинаций антигипертензивных препаратов

В ряде рандомизированных клинических исследований проведено сравнение фиксированных комбинаций препаратов разных классов, среди которых ингибиторы АПФ/диуретики, ингибиторы АПФ/антагонисты кальциевых каналов (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые), β-адреноблокаторы/диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II/диуретики. Проведено сравнение эффективности АПФ/антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АПФ/диуретики и β-адреноблокаторы/диуретики значительно более эффективны, чем плацебо в снижении диастолического АД (<90 мм рт. ст.). При этом комбинированная терапия, включающая ингибиторы АПФ плюс антагонисты кальциевых каналов, оказалась более эффективной в снижении систолического и диастолического АД. Подобная эффективность отмечена у комбинации ингибиторы АПФ/недигидропиридиновые антагонисты кальция и ингибиторы АПФ/диуретики. Однако большая степень снижения систолического и диастолического АД наблюдалась при лечении комбинацией ингибиторы АПФ/дигидропиридиновые антагонисты кальция (нитрендипин, манидипин, амлодипин) в сравнении с комбинацией ингибитор АПФ плюс диуретик. Комбинированная терапия β-адреноблокатор/диуретик приводила к подобному снижению АД в сравнении с комбинациями ингибитор АПФ/диуретик и ингибитор АПФ/антагонист кальция. Однако через один год наблюдения в группе, получавшей комбинацию β-адреноблокатор/диуретик, наблюдались нежелательные эффекты в отношении показателей липидного обмена и гликемического профиля.

Исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) завершилось досрочно спустя в среднем 5,5 года терапии, поскольку были получены преимущества применения комбинации ингибитор АПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция в снижении риска общей смертности, первичной конечной точки (все случаи инфаркта миокарда и смерть от ИБС), а также достоверное снижение случаев мозгового инсульта, всех случаев кардиоваскулярных исходов и вмешательств и новых случаев развития сахарного диабета по сравнению с комбинированной терапией, включавшей β-адреноблокатор плюс диуретик. Последующий анализ после коррекции по уровню среднего АД показал снижение риска развития первичной конечной точки и мозгового инсульта на 13% (p<0,014) и 17% (p<0,018) соответственно.

У пациентов с метаболическим синдромом более предпочтительной является комбинация ингибитор АПФ и антагонист кальция, чем β-адреноблокатор/диуретик и блокатор рецепторов ангиотензина II/диуретик. В исследовании, проведенном Bakris и соавт., установлено, что комбинация антагонист рецепторов ангиотензина II с диуретиком ассоциируется с существенными изменениями показателей гликемического профиля и более высокой частотой развития новых случаев сахарного

диабета (26%) в сравнении с комбинацией ингибитор АПФ плюс антагонист кальция (11%). В другом исследовании, включавшем пациентов с сахарным диабетом 2 типа, более выраженное снижение АД наблюдалось в группе, получавшей комбинированную терапию β-адреноблокатором и диуретиком, однако показатели гликемического профиля оказались более стабильными при лечении комбинацией ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Проведено сравнение эффективности АПФ/диуретик менее эффективна в снижении диастолического АД, чем ингибитор АПФ с антагонистом кальция (при схожем снижении систолического АД) и оказывает меньшее влияние на скорость пульсовой волны.

В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском проведено сравнение эффективности двух фиксированных комбинаций ингибитор АПФ плюс антагонист кальция и ингибитор АПФ плюс диуретик в отношении комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смертность и летальность. Исследование было остановлено досрочно через 36 месяцев лечения. Проведено сравнение эффективности комбинации антагониста кальциевых каналов с ингибитором АПФ (бенazepril с амлодипином) обеспечила дополнительное по сравнению с комбинацией ингибитор АПФ с гидрохлортиазидом снижение риска наступления первичной конечной точки на 19,6% (9,6 против 11,8%, p<0,001).

Терапевтическая эффективность фиксированной комбинации эналаприла с нитрендипином

В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании CENIT (Combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients), проведенном в Испании, которое включило 6537 пациентов (средний возраст 62,8±10,7 года) с неконтролируемой АГ (АД ≥140/90 мм рт. ст. без сахарного диабета и АД ≥130/85 мм рт. ст. у лиц с сахарным диабетом) на фоне моно- или комбинированной терапии, за исключением изучаемой комбинации препаратов, изучена эффективность и переносимость фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин 10/20 мг при назначении однократно в день. При этом у 71,1% пациентов установлен по крайней мере один клинический фактор сердечно-сосудистого риска, кроме АГ, среди которых наиболее частыми были дислипидемия (42,3%), ожирение (29,2%) и сахарный диабет (23,9%). Длительность наблюдения составила 3 месяца. Проведено сравнение, что лечение приводило к снижению систолического и диастолического АД на 26,5±14,4 и 14,9±9,0 мм рт. ст. соответственно. В целом 73,0% ответили на лечение, а целевое АД достигнуто у 40,9% больных (соответственно у 70,8/36,1% из 2658 пациентов старше 65 лет; у 61,7/46,8% из 1521 больных с сахарным диабетом; у 55,3/44,2% из 731 пациентов с изолированной систолической гипертензией и у 72,0/36,4% из 1762 лиц с ожирением). Побочные эффекты отмечены у 10,8%. Следовательно,

по степени гипотензивного действия и частоте достижения целевого АД подтверждена эффективность фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин 10/20 мг при назначении однократно в день у пациентов с эссенциальной гипертензией, неконтролируемой на фоне ранее проводимой монотерапии или комбинированной терапии другими препаратами, исключая эналаприл и нитрендипин.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом с параллельными группами исследовании, включавшем пациентов с легкой и умеренной АГ, у которых на фоне ранее проводимой терапии эналаприлом в дозе 10 мг/сут (ENEAS-1) или нитрендипином 20 мг/сут (ENEAS-2) целевые уровни АД не достигались, назначалась фиксированная комбинация эналаприл 10 мг/сут плюс нитрендипин 20 мг/сут (табл. 6). Через 12 недель лечения наблюдалось более выраженное снижение диастолического АД в сравнении с исходными значениями. Динамика систолического АД на фоне комбинированной терапии достоверно не отличалась от ранее проводимой монотерапии обоими препаратами. В целом частота ответа на фоне фиксированной комбинации составила от 45 до 70% в сравнении с монотерапией эналаприлом (39-54%) и нитрендипином (36-47%). Количество пациентов, ответивших на лечение комбинированной терапией, было значительно большим в сравнении с лечением каждым из препаратов по отдельности.

При объединенном анализе обоих исследований установлено, что комбинированная терапия эналаприл плюс нитрендипин приводила к достоверно большему снижению систолического и диастолического АД (на 10,9 и 8,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией эналаприлом 10 мг/сут или нитрендипином 20 мг/сут (на 8,6 и 5,9 мм рт. ст.). В сравнении с монотерапией лечение фиксированной комбинацией эналаприл плюс нитрендипин ассоциировалось с существенно большей частотой ответивших на лечение по систолическому (38 против 49%, p=0,015) и диастолическому АД (50 против 65%, p=0,002). В целом у большего количества больных АГ (54%) наблюдалось снижение систолического и диастолического АД на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией (41%, p=0,004). Таким образом, у больных легкой и умеренной АГ терапия фиксированной комбинацией эналаприла с нитрендипином позволяет проводить контроль АД у большего количества пациентов в сравнении с монотерапией.

В многоцентровом двойном слепом исследовании с параллельными группами проведено сравнение антигипертензивной эффективности фиксированных комбинаций эналаприл 10 мг плюс нитрендипин 20 мг и лозартан 50 мг плюс гидрохлортиазид 12,5 мг. В течение 2-3 недель пациенты принимали плацебо, после чего следовала рандомизация на прием комбинации эналаприл/нитрендипин или лозартан/гидрохлортиазид с последующим приемом указанных препаратов в течение 4 недель. Оценка результатов проводилась по данным офисного АД и 24-часового амбулаторного мониторинга АД. Первичной точкой были уровни снижения среднесуточного диастолического АД к концу лечения в сравнении с данными до рандомизации. Вторичными точками были снижение среднесуточного, среднесуточного систолического АД по данным суточного мониторинга АД и офисного систолического и диастолического АД, соотношение ответивших на лечение пациентов и достигших целевого уровня АД между двумя режимами терапии. Кроме того, оценивалась безопасность по данным частоты побочных эффектов и изменениям биохимических показателей. Различий между группами по первичной точке не выявлено. В группе,



И.И. Князькова

получавшей комбинацию эналаприл/нитрендипин, наблюдалась тенденция к большему снижению среднесуточного, среднесуточного и офисного систолического и диастолического АД и более частому достижению целевого АД, но лишь по частоте достижения офисного целевого систолического АД (<140 мм рт. ст.) различия были достоверными (42,2 против 22,4%, p=0,048). Отмечена несколько большая частота побочных реакций на фоне лечения комбинацией эналаприл/нитрендипин, не достигшая, однако, достоверных различий. Причем более часто в группе комбинированной терапии эналаприл/нитрендипин отмечались головная боль и покраснение лица, в то время как в группе лозартан/гидрохлортиазид – головокружение и астенция. Отмеченные побочные эффекты были незначительными. Особо следует отметить высокий комплаенс (~99%) в обеих лечебных группах. Таким образом, по антигипертензивному действию в соответствии с данными офисного измерения и суточного мониторинга АД фиксированные комбинации оказались одинаково эффективными. При этом частота достижения целевого офисного систолического АД была существенно выше в группе, получавшей комбинацию эналаприл/нитрендипин, что сопровождалось несколько большим количеством побочных эффектов.

Заключение

У пациентов с артериальной гипертензией необходим тщательный контроль АД для снижения сердечно-сосудистых событий, особенно при наличии ассоциированных состояний, таких как сахарный диабет, для которого доказаны преимущества более агрессивного снижения АД. Проведено сравнение, что монотерапия антигипертензивными препаратами недостаточна для контроля АД у большинства пациентов. В ряде исследований продемонстрировано, что применение ингибиторов АПФ у пациентов с АГ приводит не только к коррекции последнего, но и сопровождается снижением частоты инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смерти. Также применение антагонистов кальция ассоциируется со снижением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Теоретически комбинированная терапия должна быть более эффективной в связи с многофакторным патогенезом АГ, поскольку достижение целевого АД с помощью одного препарата с определенным специфическим механизмом действия не всегда возможно. При этом используются режимы дозирования препаратов в виде фиксированных комбинаций или последовательного добавления препаратов. Фиксированная комбинация препаратов является удобной в дозировании, снижает частоту нежелательных явлений и улучшает комплаенс. Установлено, что комбинированная терапия эналаприлом с нитрендипином более эффективно снижает АД, чем монотерапия каждым из препаратов. При подборе лекарственных средств для коррекции АД необходим индивидуальный подход с учетом ассоциированных состояний, в частности сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, сердечной недостаточности, патологии щитовидной железы, а также специальных подгрупп, в частности пациентов пожилого возраста и др. Комбинация эналаприла с нитрендипином особенно эффективна у пациентов с АГ и высоким кардиоваскулярным риском, а также у лиц пожилого возраста.

Список литературы находится в редакции. 3

Таблица 6. Сравнение антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации эналаприл плюс нитрендипин 10/20 мг и монотерапии эналаприлом или нитрендипином у пациентов с АГ								
Исследование	Период лечения до рандомизации ^а	Схема лечения, мг/сут ^б	N ^с	Исходные уровни САД/ДАД, мм рт. ст. ^а	Среднее ↓ САД/ДАД в сравнении с исходным, мм рт. ст.	Ответившие на лечение, %		
						САД/ДАД ^е	САД ^г	ДАД ^г
ENEAS-1	Эналаприл 10 мгх6 нед	Эналаприл/ нитрендипин 10/20	117	151,9 / 95,4	10,7 / 7,7**	56*	52*	70**
		Эналаприл 10	125	152,7/96,2	9,2/6,0	43	9	54
ENEAS-2	Нитрендипин 20 мгх6 нед	Эналаприл/ нитрендипин 10/20	100	152,3/95,1	10,1/7,6*	52*	45	58
		Нитрендипин 20	122	154,0/95,7	9,0/5,7	39	36	47

Примечания: а – пациенты, не ответившие (ДАД ≥90 мм рт. ст.) на монотерапию в период до рандомизации; б – все препараты назначались внутрь однократно в день в течение 12 недель; в – число пациентов, вошедших в исследование; д – до рандомизации двойным слепым методом; е – <140/90 мм рт. ст. или снижение на ≥20/10 мм рт. ст.; г – <140 мм рт. ст. или снижение на ≥20 мм рт. ст.; з – <90 мм рт. ст. или снижение на ≥10 мм рт. ст. ДАД – диастолическое АД; САД – систолическое АД; ENEAS – European Nitrendipine and Enalapril Association; N – количество больных; ↓ – снижение; * p<0,05; ** p<0,01 против группы сравнения.

Фібриляція передсердь

У відповідних
пацієнтів з ФП

МУЛЬТАК®
Дронедазон
реалізує свої переваги



UA/00512/01/05

РЛ МОЗ України № UA/10412/01/01/ від 18.05.2011. Інструкція для медичного застосування препарату Мультак®.
Наказ МОЗ України № 287 від 18.05.2011. Лікарський засіб відпускається за рецептом. Перед застосуванням препарату
обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Миланська, 45-53а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI