

Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления

Т.Е.Морозова[✉], И.Ю.Юдина

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

Неэффективный контроль уровня артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией у российских пациентов (менее 30% у женщин, менее 20% у мужчин) продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях. В статье приводится обзор современных возможностей по повышению эффективности лечения артериальной гипертензии с помощью трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии и применения фиксированных комбинаций. Обсуждаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, включающей длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин, тиазидоподобный диуретик индапамид и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл в различных клинических ситуациях. Приводится обзор исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, тиазидоподобные диуретики, индапамид, периндоприл, амлодипин.

Для цитирования: Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 8–12.

Review

Triple combination in the treatment of hypertension – the real way to improve blood pressure control

T. E. Morozova[✉], I. Yu. Yudina

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

Abstract

Ineffective control of blood pressure in patients with essential arterial hypertension in Russian patients (less than 30% women, 20% less than men) demonstrated in epidemiological studies. The article provides an overview of current capabilities to enhance the effectiveness of the treatment of hypertension using a triple combination antihypertensive therapy and the use of fixed combinations. The advantages of combination antihypertensive therapy, including long-acting dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine, thiazide diuretic indapamide, and angiotensin-converting enzyme inhibitors perindopril in various clinical situations. A review of research evidence on the effectiveness and safety of a fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, pharmacotherapy, combined pharmacotherapy, a fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, thiazide diuretics, indapamide, perindopril, amlodipine.

For citation: Morozova T.E., Yudina I.Yu. Triple combination in the treatment of hypertension – the real way to improve blood pressure control. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 8–12.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важный терапевтический вызов системе здравоохранения и затрагивает почти миллиард человек во всем мире. На протяжении последних десятилетий она вносит самый большой вклад в преждевременную смертность взрослого населения [1, 2]. Несмотря на достижения современной медицины и фармакотерапии, проблема АГ не теряет свою актуальность: по данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность ее в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40% у мужчин и женщин; частота контроля – лишь у 27–30% женщин и 14–18% мужчин [2, 3]. В свою очередь, неадекватный контроль артериального давления (АД) экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [4], что требует поиска новых, наиболее оптимальных подходов к коррекции повышенного АД.

Причины неадекватного контроля АД

Отсутствие достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у большинства больных объясняется различными причинами, среди которых важное значение имеют такие факторы, как:

- недооценка немедикаментозных методов коррекции АГ;
- «терапевтическая инертность» при коррекции терапии;
- неадекватные дозы антигипертензивных препаратов;
- нерациональный выбор препаратов и режима их дозирования;
- нерациональные комбинации лекарственных препаратов (ЛП) с повышением риска нежелательных явлений;
- многокомпонентные, сложные схемы приема ЛП;
- низкая приверженность к терапии.

Монотерапия – преимущества и недостатки

Согласно Европейским и Российским рекомендациям по ведению и лечению АГ, в настоящее время в качестве основных рассматриваются пять классов антигипертен-

зивных ЛП: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны), антагонисты кальция (АК) и блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы – β -АБ). Все они доказали свою эффективность и безопасность у пациентов, страдающих АГ, однако существуют состояния, при которых тот или иной класс является приоритетным.

Выбор в пользу того или иного класса препаратов делается с учетом дифференцированного выбора для каждого конкретного пациента с учетом особенностей его состояния, наличия признаков поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, характера коморбидной патологии (нарушения пуринового, углеводного, липидного обмена, сопутствующие болезни легких, сопровождающиеся бронхообструкцией, и пр.). Важно учитывать и другие характеристики пациентов, в том числе пол, индивидуальную лекарственную непереносимость, которые также могут определять выбор того или иного антигипертензивного ЛП [5, 6]. Клинические ситуации, предпочтительные для применения основных классов антигипертензивных ЛП, а также абсолютные и относительные показания к ним, представлены в таблице.

Основное преимущество начальной монотерапии – это назначение одного препарата, что позволяет оценить именно его эффективность и побочные действия.

Недостатки же заключаются в том, что, когда монотерапия неэффективна или недостаточно эффективна, то поиск другой, более эффективной или лучше переносимой монотерапии, может быть неприятным, разочаровывающим процессом, снижающим приверженность лечению. Ограниченные возможности монотерапии имеют убедительные подтверждения в целом ряде исследований [7–10]. В частности, тот факт, что эффективность комбинированной терапии превышает эффективность монотерапии, подтверждается результатами метаанализа 42 плацебо-контролируемых исследований, включивших 11 тыс. пациентов [8].

Преимущества комбинированной терапии и место фиксированных комбинаций в терапии АГ

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ расширены показания для назначения комбинированной терапии: это не только пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, но и пациенты низкого/умеренного риска, у которых была неэффективна начальная монотерапия [5, 6].

Важным аргументом выбора комбинации препаратов является многофакторность патофизиологических звеньев развития АГ. Лишь у небольшой части популяции лиц с гипертензией имеется только повышение АД, у большинства же обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые факторы риска. Более того, одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может взаимоусиливать друг друга, и в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности. Это оказывает влияние на выбор рациональной комбинации препаратов у данной категории больных. В большинстве крупных клинических исследований, посвященных проблеме лечения АГ, особенно сочетающейся с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (UKPDS, ASCOT, LIFE, RENAAL, MDRD и др.), 60–90% пациентов для достижения целевого АД требовалось назначение 2 и более препаратов.

Таким образом, рациональные комбинации ЛП имеют важные преимущества, такие как:

- влияние на разные патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД;
- возможность избежать «эффекта ускользания»;

Показания и противопоказания для основных классов антигипертензивных ЛП [5]			
Класс антигипертензивного ЛП	Клинические ситуации, предпочтительные для применения	Противопоказания	
		абсолютные	относительные
ИАПФ	Нефропатия диабетическая/недиабетическая, стабильная ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, гипертрофия миокарда левого желудочка	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, ангионевротический отек в анамнезе	Женщины репродуктивного возраста
БРА	Нефропатия диабетическая/недиабетическая, ИБС, ХСН, гипертрофия миокарда левого желудочка, непереносимость ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки	Женщины репродуктивного возраста
β-АБ	Перенесенный ИМ (особенно в течение 1-го года), стабильная ИБС, ХСН, тахикардии, беременность	Бронхиальная астма, атриовентрикулярная блокада высоких степеней	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, хроническая обструктивная болезнь легких, спортсмены и физически активные пациенты, симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей
АК дигидропиридиновые	Изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых, атеросклероз периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, синдром Рейно, обструктивные болезни легких, беременность	Тяжелый аортальный стеноз	Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	Стенокардия, атеросклероз периферических артерий, суправентрикулярные тахикардии, противопоказания к β-АБ	Атриовентрикулярная блокада высокой степени, трифасцикулярная блокада, ХСН	Брадикардия
Диуретики тиазидные/тиазидоподобные	АГ у пожилых, изолированная систолическая АГ, ХСН	Подагра	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, беременность, гиперкальциемия, гипокалиемия, хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

- нивелирование неблагоприятных эффектов каждого из препаратов;
- обеспечение более эффективной органопротекции;
- создание условий для обратного развития при поражении органов-мишеней;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- возможность применения более низких доз обоих ЛП, что сочетается с меньшим количеством побочных эффектов.

В среднем в мире 7 из 10 пациентов с АГ принимают комбинированную терапию, а каждый 3-й пациент с АГ получает одновременно 3 антигипертензивных ЛП [11]. В основном такие пациенты принимают 3 таблетки в день по отдельности (в виде свободной комбинации). Это обусловлено особенностями течения АГ, при которой постепенно возникает необходимость во все более эффективном лечении, в связи с растущим числом факторов, ухудшающих контроль АД.

К отрицательным сторонам использования свободных комбинаций антигипертензивных препаратов можно отнести рост числа принимаемых таблеток, что сопровождается значимым снижением комплаенса, особенно у молодых пациентов. Как было показано в исследовании L. Osterberg и соавт. еще в 2005 г., при переходе с 1-кратного на 4-кратный прием лекарств приверженность падает с 80 до 50% [12].

Число принимаемых таблеток можно снизить за счет использования фиксированных комбинаций ЛП. Использование фиксированных комбинаций в качестве первоначальной терапии улучшает контроль АД и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в первый год лечения [13]. Все это учитывается при разработке концепции о применении комбинированных препаратов. В начале планировалось применение препаратов, содержащих низкие дозы двух антигипертензивных средств, это подразумевало увеличение антигипертензивного эффекта при снижении частоты раз-

вития побочных эффектов по сравнению с использованием монотерапии высокими дозами. По мере улучшения переносимости антигипертензивных препаратов концепция низкодозовых комбинаций постепенно была заменена на концепцию предпочтительного использования комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке несколько антигипертензивных средств в более высоких дозах. В соответствии с таким подходом, при объединении в одной таблетке имеется возможность нейтрализации негативных эффектов каждого из компонентов за счет действия других компонентов, что обуславливает уменьшение вероятности развития побочных эффектов, но при этом антигипертензивное действие каждого из компонентов может увеличиваться.

В целом, достоинства фиксированных комбинаций являются:

- потенцирование гипотензивного эффекта;
- комбинированное влияние на органы-мишени и более выраженная органопротекция;
- нейтрализация контр-регуляторных механизмов, препятствующих контролю АД;
- простота назначения комбинации;
- увеличение числа пациентов-«ответчиков» и числа достигших целевого АД;
- 1-кратный прием в сутки;
- более низкая стоимость лечения;
- исключение нерациональных комбинаций.

Недостатки фиксированных комбинаций достаточно немногочисленны: сложность определения препарата, вызывающего нежелательные реакции, и сложность титрации доз. Последнюю проблему помогает решить линейка с различными сочетаниями доз (например, у препарата Трипликсам соотношение амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг в 1 таблетке), что позволяет индивидуализировать лечение.

Преимущества фиксированных комбинаций были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем

данные 32 331 пациента, страдающих АГ. В нем было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивной терапии на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [14].

Однако несмотря на большое число доступных фиксированных 2-компонентных препаратов, контроль АД во многих случаях остается сложной задачей. Большинство больных с неконтролируемым АД продолжают получать 2-компонентную терапию, в то время когда они нуждаются в дополнительном препарате для достижения адекватного контроля АД [15].

Тройные комбинации антигипертензивных ЛП

В настоящее время к числу рациональных комбинаций трех антигипертензивных ЛП относятся:

- ИАПФ+АК+ диуретик;
- БРА+АК+ диуретик;
- ИАПФ+ дигидропиридиновый АК+β-АБ;
- БРА дигидропиридиновый АК+β-АБ;
- ИАПФ + диуретик +β-АБ;
- БРА+ диуретик +β-АБ;
- Дигидропиридиновый АК+ диуретик +β-АБ.

Фиксированная комбинация амлодипина/индапамида/периндоприла – взгляд клинического фармаколога

В настоящее время на рынке представлено не так много препаратов, содержащих 3 препарата в одной таблетке для фармакотерапии АГ, в связи с чем особый интерес приобретает новый комбинированный препарат Трипликсам («Лаборатории Сервье», Франция), представляющий собой комбинацию трех антигипертензивных компонентов – амлодипина, индапамида и периндоприла. Важным преимуществом является то, что препарат имеет 4 варианта с разным сочетанием дозировок амлодипина, индапамида и периндоприла: 5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг.

Каждый из этих компонентов сам по себе является хорошо изученным препаратом, имеющим большой опыт использования в клинической практике и доказавшим способность влиять и на состояние органов-мишеней, и на показатели прогноза у разных категорий больных АГ.

И периндоприл, и амлодипин, и индапамид являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого АПФ через 24 ч после приема периндоприла составляет более 80%, равновесное $T_{1/2}$ амлодипина около 45 ч), что с одной стороны обуславливает назначение 1 раз в сутки, с другой – обеспечивает некоторый «коридор» во времени приема без потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Это особенно важно для пациентов трудоспособного возраста и больных с нарушением когнитивных функций.

С точки зрения клинической фармакологии комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл имеет значимые преимущества по влиянию на различные звенья патогенеза АГ, а также позволяет взаимно нивелировать побочные эффекты каждого компонента. На примере данной комбинации хорошо понятен один из видов синергизма лекарственных препаратов – потенцирование, при котором эффект от одновременного применения препаратов больше суммы эффектов каждого препарата, примененного по отдельности в той же дозе [13].

К настоящему времени уже появились исследования, позволяющие судить об эффективности и преимуществах данной фиксированной комбинации. Исследование PIANIST показало, что через 4 мес лечения комбинацией препаратов, включавших периндоприл, индапамид и амлодипин, произошло снижение среднего офисного АД на 28,3 мм рт. ст., до 132,2/80,0 мм рт. ст. Величина снижения среднего АД на фоне тройной терапии соответствовала

уровню потребностей у пациента и составила 18,7 мм рт. ст. у пациентов с АГ легкой степени и 45,4 мм рт. ст. у пациентов с АГ тяжелой степени. Эффективность лечения была одинаковой, независимо от предшествующей антигипертензивной терапии, при этом у пациентов, ранее получавших БРА и амлодипин, величина снижения среднего АД достигла 28,2±13,7/14,5±8,5 мм рт. ст. Переход на тройную терапию позволил достичь через 4 мес целевые уровни АД у 72% пациентов. При анализе данных в зависимости от предшествующего лечения оказалось, что целевые уровни АД были достигнуты у 91% пациентов, ранее получавших ИАПФ и гидрохлоротиазид, и 81% пациентов, ранее получавших БРА и гидрохлоротиазид. В подгруппе пациентов (n=104), которые проходили суточное мониторирование АД, среднее 24-часовое систолическое АД снизилось через 4 мес лечения на 25 мм рт. ст. Целевые уровни АД были достигнуты у 72,1% пациентов. У пациентов с АГ 3-й степени снижение среднего 24-часового АД на фоне применения комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина достигло 30,0/13,2 мм рт. ст. Было зарегистрировано всего 3 серьезных нежелательных явления (фибрилляция предсердий, инсульт и опухоль головного мозга), которые были расценены как вряд ли связанные с изучаемым лечением. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: отек лодыжек (0,2%), артериальная гипотензия (0,1%), кашель (0,08%) и головокружение (0,08%) [16].

В исследовании PAINТ изучалась эффективность комбинации периндоприла, амлодипина и индапамида в форме с замедленным высвобождением у пациентов с АГ, не достигших контроля АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии. Через 4 мес лечения среднее офисное АД снизилось на 26,7±13,3/12,9±9,4 мм рт. ст. ($p<0,001$). Среднее 24-часовое систолическое АД снизилось с 138,7±12,5 до 125,5±12,8 мм рт. ст., а среднее 24-часовое диастолическое АД снизилось с 77,5±11,4 до 70,4±8,7 мм рт. ст. ($p<0,0001$ для обоих сравнений). Следует отметить отличную переносимость препарата у подавляющего большинства пациентов, частота нежелательных явлений составила менее 0,1% (головная боль и приливы) и 0,6% (отеки лодыжек) [17].

Украинскими кардиологами также было показано, что переход на оригинальную тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов (периндоприла, амлодипина и индапамида) значительно повышает эффективность антигипертензивной терапии и позволяет достичь контроля АД у 94% больных АГ, которые ранее не достигали его во время приема 2–3 антигипертензивных ЛП. Статистически значимое снижение АД во время приема фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина наблюдали во всех подгруппах больных, независимо от начальной терапии и АД [18].

Заключение

Таким образом, появление на российском фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов – важный инструмент для практического врача. Одна из таких комбинаций – тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл (Трипликсам) обладает хорошими характеристиками переносимости и улучшает метаболические параметры. Ее использование может способствовать улучшению контроля АД у больных АГ и снижению числа сердечно-сосудистых катастроф.

Литература/References

1. Global Programme on Evidence for Health Policy: WHO. World Health Report, 2002.
2. Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]

3. Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. i dr. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
4. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
6. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
7. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. J Hypertens 2004; 22: 2379–86.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
9. Schafer HH, Sudano I, Theus GR et al. Target blood pressure attainment with antihypertensive therapy in Swiss primary care. Blood Press 2012; 21: 211–19.
10. Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a distributed ambulatory research in therapeutics network (DARTNet) study. J Am Board Fam Med 2013; 26: 529–38.
11. Thoenes M, Neuberger H-R, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens 2010; 24: 336–44.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487–97.
13. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension 2012; 59 (6): 1124–31.
14. Gupta AK, Arshad S, Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents, a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.
15. Burnier et al. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. Curr Hypertens Rep 2015; 17: 51.
16. Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination plus amlodipine in risk hypertensive patients. Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14 (2): 137–45.
17. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig 2014; 34: 701–8.
18. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study M.I.Lutay, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Український кардіологічний журнал 2016; 4: 17–28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: temorozova@gmail.com

Юдина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: klinfarma@mail.ru