

Новые Российские рекомендации по артериальной гипертензии — приоритет комбинированной терапии (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Секция доказательной гипертензиологии)

Novel Russian Recommendations on Arterial Hypertension — Priority for Combination Therapy (Russian Medical Society on Arterial Hypertension, Section of Evidence Based Hypertensiology)

С момента выхода в 2008 г. третьей версии Российских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) были получены новые данные, обуславливающие необходимость пересмотра этого основного документа [1]. По инициативе Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были разработаны рекомендации, в основу которых легли положения, предложенные экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2009 г., а также результаты крупных российских исследований по проблеме АГ [2–4].

Как и ранее, основная цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуются не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска, предупреждение и замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ишемической болезни сердца, сахарного диабета (СД) и т.д. При лечении больных АГ АД должно быть менее 140/90 мм рт.ст., что является его целевым уровнем.

Помимо монотерапии при лечении АГ используются комбинации из 2, 3 и более антигипертензивных препаратов. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД [2–4]. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические звенья АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД. При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого уровня АД, а с другой, минимизировать число побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в одной таблетке повышает приверженность больных к лечению.

Комбинации 2 антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + диуретик; блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + диуретик; ингибитор АПФ + антагонист кальция; БРА + АК; дигидропиридиновый антагонист кальция + β -адреноблокатор; антагонист кальция + диуретик; β -адреноблокатор + диуретик.

Одной из наиболее эффективных считается комбинация ингибиторов АПФ и диуретиков. Показания к применению этой комбинации — диабетическая и недиабетическая нефропатия; микроальбуминурия (МАУ); гипертрофия левого желудочка; СД; метаболический синдром (МС); пожилой возраст; изолированная систолическая АГ. Комбинация антигипертензивных препаратов этих классов является одной из наиболее часто назначаемых, одна из них — фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом (нолипрел А и нолипрел А форте) по данным исследования ПИФАГОР — самая популярная среди врачей [5].

Новости комбинированной терапии АГ (фиксированные комбинации)

Ранее сообщалось о появлении новой соли периндоприла аргинина, получившей название «престаритум А», вместо терт-бутиламиновой соли [6]. Затем был предложен новый нолипрел А, в котором аргининовая соль периндоприла в дозе 2,5 и 5 мг представлена в комбинации с индапамидом 0,625 (нолипрел А) и 1,25 мг (нолипрел А форте) соответственно [7].

Эффективность нолипрела была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях. Одно из них — российская программа СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления). В этом исследовании изучалась эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид (нолипрела и нолипрела форте) у 1726 больных АГ с недостаточным контролем АД [8].

Эксперты общества: М.В. Архипов, Г.П. Арутюнов, С.А. Бойцов, А.С. Галявич, Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, В.И. Маколкин, А.И. Мартынов, Д.В. Неберидзе, С.В. Недогода, О.Д. Остроумова, Е.В. Ошепкова, О.Г. Смоленская, С.А. Шальнова, И.Е. Чазова.

В ходе исследования OPTIMAX II изучалось влияние МС по критериям NCEP ATP III на контроль АД у больных АГ, получающих нолипрел [9]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес были включены 24 069 больных (56% мужчин, средний возраст 62 года, у 18% имелся СД, среднее АД при включении 162/93 мм рт.ст., МС у 30,4%). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения нолипрела форте — как начальная терапия, замена или дополнительная терапия, и не зависела от наличия МС.

Адекватный контроль за уровнем АД с помощью комбинированного препарата нолипрел А форте обеспечивает органопroteкцию. В исследовании PICXEL было показано, что применение фиксированной комбинации нолипрела форте более эффективно уменьшает гипертрофию левого желудочка, чем монотерапия высокими дозами ингибитора АПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [10]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард комбинированного препарата в качестве стартовой терапии.

По данным исследования PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression), нолипрел форте в большей степени, чем эналаприл в высокой дозе 40 мг, уменьшал выраженность альбуминурии у больных СД 2-го типа и АГ, причем независимо от влияния на уровень АД [11]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной с СД 2-го типа, АГ и МАУ. Больные были рандомизированы в 2 группы, получавших либо комбинацию периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг (увеличение до 8 мг и 2,5 мг соответственно), либо эналаприл 10 мг (увеличение до 40 мг при необходимости) в течение 12 мес.

Применение фиксированной комбинации нолипрел форте у больных СД 2-го типа в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease — preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) значительно снизило риск развития основных ССО, включая смерть [12]. В исследование были включены 11 140 больных с СД 2-го типа и высоким риском развития осложнений. В ходе длительного наблюдения (в среднем 4,3 года) относительный риск развития основных макро- и микрососудистых осложнений (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ($p=0,04$). Лечение нолипрелом у больных СД 2-го типа 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 МАУ на 21% ($p<0,0001$). Улучшение контроля за АД с помощью нолипрела форте у больных СД 2-го типа приводит к реальному снижению смертности.

Во второй части исследования ADVANCE в группе интенсивного контроля уровня глюкозы в крови (больным назначался дополнительно диабетон МВ) [13] в группе интенсивной сахароснижающей терапии по сравнению с группой стандартной терапии произошло достоверное (на 10%) снижение риска разви-

тия комбинированной первичной конечной точки (см. выше) ($p=0,013$). При интенсивном контроле за уровнем гликированного гемоглобина наблюдалось значительное снижение относительного риска развития микрососудистых осложнений (14%; $p=0,014$), главным образом за счет снижения риска развития почечных осложнений (21%; $p=0,006$), одного из наиболее грозных и тяжелых последствий СД, которые служат причиной смерти у каждого пятого больного СД. Кроме того, отмечено 30% снижение МАУ ($p<0,001$). Наиболее выраженное профилактическое действие отмечено при одновременном интенсивном контроле за уровнем АД и глюкозы у больных СД 2-го типа, причем независимо друг от друга.

В дальнейшем были проанализированы результаты влияния контроля за уровнем АД с помощью нолипрела форте у больных СД 2-го типа на риск развития почечных осложнений в исследовании ADVANCE [14]. АД-снижающий режим комбинации периндоприл + индапамид обеспечивал нефропротекцию у всех больных СД 2-го типа, даже у лиц с исходным АД меньше 120/70 мм рт.ст.

В 2010 г. [15] были представлены новые данные по оценке влияния комбинации нолипрела форте на риск развития ССО и почечных осложнений у больных СД 2-го типа и хронической болезнью почек (ХБП), диагностированным по определению скорости клубочковой фильтрации. Из 10 640 больных, включенных в исследование ADVANCE, у 6125 не было нарушений почечной функции; у 2482 больных была I—II стадия и у 2033 больных — III стадия ХБП. Терапевтические выгоды от добавления нолипрела форте к лечению больных СД 2-го типа в виде снижения риска развития ССО, почечных осложнений и смертности были получены у всех больных независимо от исходного состояния функции почек, причем наибольшее снижение абсолютного риска отмечалось у больных с ХБП.

На ежегодном конгрессе ЕОАГ в июне 2010 г. был представлен доклад L. Ruilore и соавт., в котором проанализированы результаты наиболее крупных исследований по оценке влияния препаратов, действующих на активность ренин-ангиотензиновой системы, на почечные исходы у больных СД 2-го типа [16]. Было показано (см. таблицу), что только в одном исследовании ADVANCE фиксированная комбинация нолипрел форте не только снизила риск прогрессирования почечной недостаточности, но и улучшила выживаемость.

Исследование СТРАТЕГИЯ А: новые доказательства эффективности комбинированной терапии

Одновременно с появлением препарата нолипрел А в нашей стране специалистами РМОАГ было инициировано проведение крупной российской программы улучшения контроля за АД у больных АГ СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным конт-

Таблица. Снижение МАУ и влияние на смертность

Исследование	Лечение	Средний период наблюдения (лет)	АД (мм рт. ст.) активное лечение против контроля	(Микро) альбуминурия		Почечные события против контроля (POP)	Смертность (POP)		Смертность в контрольной группе (на 1000 пациентов в год)
				первичная профилактика	вторичная профилактика		общая	от ССЗ	
IDNT ¹ n=1715	Ирбесартан vs плацебо	2,6	-3,3	-	-	- 23%** p=0,003	нд	+8% нд	65
RENAAL ² n=1513	Лозартан vs плацебо	3,4	-2	-	-35% p<0,001	-25%** p=0,006	-2% нд	-	66
IRMA ^{2,3} n=590	Ирбесартан vs плацебо	2	-3	-	-38% p<0,001	-68%*** p<0,001	-	-	-
ADVANCE ^{4,5} n=11140	Нолипрел А форте vs плацебо	4,3	-5,6	-21% p<0,0001	-22% p=0,001	-21%*** p<0,0001	-14% p=0,025	-18% p=0,027	20
ONTARGET RENAL ⁶ n=25620	Телмисартан vs рамиприла	4,7	-2,4	-6% нд	-17% нд	+9%† нд	-2% нд	-	25
TRANSCEND RENAL ⁷ n=5927	Телмисартан vs плацебо	4,7	-4	-23% p=0,001	-42% p=0,018	+29%† нд	+5% нд	-	25
DIRECT* n=5231	Кандесартан vs плацебо	4,7	-2,6	-5% нд	-	-5,53%‡ p=0,024	-	-	-

Примечание. * — замедление прогрессирования альбуминурии; ** — удвоение уровня креатинина в сыворотке крови; *** — диабетическая нефропатия; † — терминальная почечная недостаточность; ‡ — ежегодная величина изменения альбуминурии; АД — артериальное давление; ОП — отношение рисков; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; нд — недостоверно.

ролем артериального давления) в целях изучения возможности оптимизации лечения больных АГ с помощью присоединения новой формы фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида (нолипрел А форте) [17].

В рамках программы 460 поликлинических кардиологов и терапевтов из 56 городов России осуществляли отбор 3680 больных АГ из группы высокого и очень высокого риска. Несмотря на постоянный в течение не менее 4 недель прием антигипертензивных препаратов, у включенных в исследование больных сохранялось систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) >95 мм рт.ст. Антигипертензивная терапия при включении в программу была представлена β-адреноблокаторами, АК, ингибиторами АПФ (кроме престариума А), диуретиками (кроме арифона, арифона ретард), препаратами центрального действия, БРА в виде монотерапии или свободных комбинаций. К предшествующей антигипертензивной терапии всем включенным в исследование больным была назначена комбинация периндоприла аргинин/индапамид (нолипрел А форте 1 таблетка в сутки). Больным, ранее получавшим ингибиторы АПФ или диуретики с антигипертензивной целью, эти препараты заменяли нолипрелом А форте со следующего дня терапии. В дальнейшем через 4 нед терапии при уровне САД ≥130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥80 мм рт.ст. дозу нолипрела А форте удваивали (2 таблетки в сутки).

Двенадцатинедельный период активного наблюдения завершили 2296 больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО (31% мужчин и 69% женщин) в возрасте 57,1 года. Исходное клиническое

АД составило 159,6/95,5 мм рт.ст. Через 4 нед отмечалось достоверное и клинически значимое снижение САД до 135 мм рт.ст. ($p<0,00001$) и ДАД до 84,2 мм рт.ст. ($p<0,00001$). За 12 нед лечения нолипрелом А форте (1–2 таблетки) САД снизилось до 128,7 мм рт.ст. (–30,6 мм рт.ст.; $p<0,00001$), ДАД — до 80,0 мм рт.ст. (–15,5 мм рт.ст.; $p<0,00001$).

Для достижения целевого уровня АД увеличение дозы нолипрела А форте (2 таблетки) потребовалось у 513 больных, у которых САД снизилось со 164,3 до 133,7 мм рт.ст. (–30,9 мм рт.ст.; $p<0,001$), ДАД — с 97,1 до 78 мм рт.ст. (–17,2 мм рт.ст.; $p<0,001$). Через 12 нед

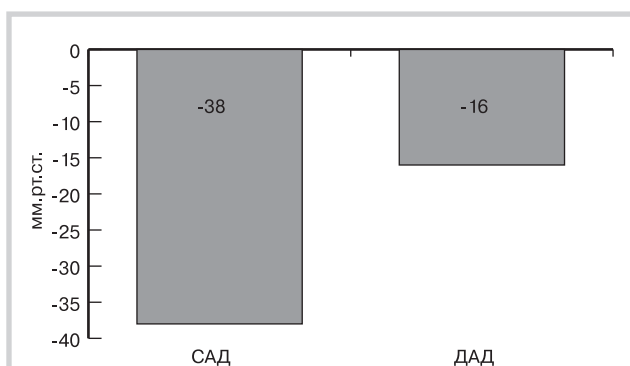


Рис. Снижение АД у больных, получавших 2 таблетки нолипрела А форте в сутки.

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

наблюдения нолипрел А форте принимали 55,3% пациентов, нолипрел А форте в сочетании с одним и двумя антигипертензивными препаратами — 37,9 и 6,8% соответственно. Наиболее часто нолипрел А форте комбинировали с антагонистами кальция (33%) или β -адреноблокаторами (16%). Результаты исследования СТРАТЕГИЯ А показали, что добавление нолипрела А форте позволяет оптимизировать лечение у больных АГ из группы высокого и очень высокого риска с неадекватным контролем АД. Целевой уровень АД был достигнут у 81,5% больных. Терапия нолипрелом А форте характеризовалась хорошей переносимостью и улучшала качество жизни больных.

Недавно были опубликованы результаты проспективного исследования SKIF-2, целью которого стали изучение возможности проведения интенсивной антигипертензивной терапии в условиях обычной клинической практики и оценка влияния такой терапии на функцию почек у больных СД 2-го типа [18].

В исследование были включены 637 пациентов, страдающих СД 2-го типа. При выявлении повышенного АД (более 130/80 мм рт.ст.) пациентам назначали лечение нолипрел А форте по 1 таблетке 1 раз в день утром. В отсутствие исходной антигипертензивной терапии препарат назначали в режиме монотерапии, если больные получали антагонисты кальция или β -адреноблокаторы, нолипрел А форте добавляли к текущей терапии. Больным, которые исходно получали ингибитор АПФ/БРА или комбинированные препараты на их основе, это лечение отменяли, и назначали нолипрел А форте. В случае достижения целевых уровней АД менее 130/80 мм рт.ст. пациенту рекомендовали продолжать прием препарата в прежней дозе; при

выявлении повышенного уровня АД дозу нолипрела А форте увеличивали до 2 таблеток 1 раз в день.

В результате лечения было достигнуто значительное снижение САД и ДАД. В абсолютных цифрах снижение САД за период лечения составило 34,7 мм рт.ст., ДАД — 16,5 мм рт.ст. ($p<0,001$) по сравнению с исходными показателями до начала терапии нолипрелом А форте. В группе больных, получавших 2 таблетки нолипрела А форте в сутки, снижение САД и ДАД в абсолютных цифрах за время лечения составило 38,4 и 15,8 мм рт.ст. соответственно ($p<0,001$) по сравнению с исходными показателями до начала терапии (см. рисунок).

Через 12 нед лечения АД поддерживалось на целевом уровне у 73,3% больных.

Таким образом, результаты, полученные при проведении проспективного исследования SKIF-2, позволяют утверждать, что у больных СД 2-го типа назначение антигипертензивного препарата нолипрел А форте в дозе 1 и 2 таблетки в день однократно позволяет достичь существенного снижения абсолютных значений САД и ДАД.

Недавно появилась новая дозировка нолипрела А — нолипрел А Би-форте — фиксированная комбинация периндоприл аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг. Она рекомендуется в первую очередь больным с неконтролируемым АД на фоне 2 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, вместо ранее проводимой терапии, и у больных с недостаточным снижающим АД на фоне нолипрела А форте путем замены его на 1 таблетку нолипрела А Би-форте. Такое лечение не только будет способствовать улучшению контроля за уровнем АД, но и позволит в полной мере реализовать органопротективный потенциал и благоприятное влияние на прогноз (снижение смертности) этой фиксированной комбинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер и проф 2008;6: приложение 2.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007;25:1105—1187.
3. Mancía G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension 2009;27:2121—2158.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010.
5. 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;12:98—103.
6. Карпов Ю.А. Периндоприл аргинин: новая соль ингибитора АПФ расширяет возможности применения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;6:64—72.
7. Информационное письмо РМОАГ. 2010.
8. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамида у пациентов с артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое открытое проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск тер и проф 2007;6:21—27.
9. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vascular Health and Risk Management 2008;4:443—451.
10. Dahlöf B., Gosses P., Gueret P. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens 2005;23:2063—2070.
11. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension 2003;41:1063—1071.
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—840.
13. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560—2572.
 14. *Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T. et al.* Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *JASN Express*. Published on February 18, 2009.
 15. *Lambers Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*. Published May 25, 2010.
 16. *Ruilope L., Mancia G., Chalmers J.* Does use of antihypertensive treatment to reduce microalbuminuria translate into effective benefits on outcome and mortality? A reappraisal of studies with renal endpoints in type 2 diabetes. Oslo, Norway, June 18—21, 2010. European Society of Hypertension.
 17. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В.* Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. *Системные гипертензии* 2010;4.
 18. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2». *ProCardio* 2010;8.

Поступила 10.06.11