

Возможности полнодозовых фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии

Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, Е.А.Павлова
Российский университет дружбы народов, Москва

Современные лечебные подходы к ведению больных артериальной гипертензией (АГ) основаны на оценке сердечно-сосудистого риска, а не только уровня артериального давления (АД), использовании комбинированной терапии в качестве стартовой у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, расширении показаний к применению блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прежде всего ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II [1–3].

Для улучшения прогноза у больных АГ необходим стабильный контроль АД, который нередко достижим только при использовании комбинированной терапии, основанной на понимании сложного патогенеза АГ.

Фиксированная комбинация периндоприла А/индапамида используется как стартовая антигипертензивная терапия в своей минимальной дозе (Нолипрел А), а в средней – как терапия 2-й линии (Нолипрел А форте). Эволюция в дозировании препарата стала отражением рекомендаций Европейского общества по АГ, которые, начиная с 2003 г., рассматривают низкодозовую комбинацию двух классов антигипертензивных препаратов как альтернативу монотерапии для начала лечения и подчеркивают целесообразность продолжения использования фиксированной комбинации тех же препаратов в более высоких дозах при необходимости достижения и поддержания целевого АД. В рекомендациях 2007 г. стратегия использования фиксированных комбинаций на старте лечения усилилась, особенно как лечебная тактика у больных с множественными факторами риска, сахарным диабетом (СД) или анамнезом сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [2]. Дополнительные аргументы в поддержку этого подхода предоставили результаты исследования ADVANCE, в котором добавление фиксированной комбинации периндоприла/индапамида в низких/средних дозах к обычному лечению привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД типа 2 [4]. Появление фиксированной комбинации этих препаратов в высоких дозах существенно расширяет терапевтические возможности для пациентов, уже получающих комбинированную терапию, и упрощает лечебный режим для больных, получающих компоненты в отдельности, что потенциально способствует улучшению приверженности лечению.

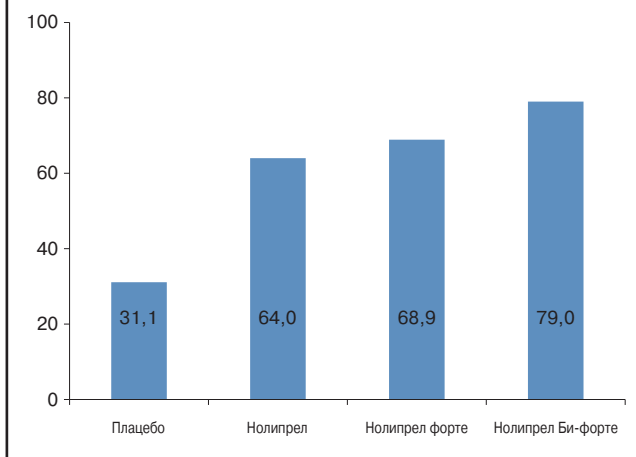
Градиент усиления антигипертензивного эффекта при использовании фиксированной комбинации в разных дозах показан в ряде рандомизированных контролируемых исследований. В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании изучили антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид, где после 4-недельного отмывочного периода 249 пациентов с АГ 1–2-й степени (диастолическое АД – ДАД 95–114 мм рт. ст. в Европе, 109 мм рт. ст. и ниже – в Канаде) рандомизировались на 4 группы: периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг (Нолипрел) n=65, периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг

(Нолипрел форте) n=61, периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел Би-форте) n=62 и плацебо (n=61) [5]. Группы были сопоставимы, возраст пациентов в среднем составил 55 лет, длительность АГ составила 6–9 лет, 43–56% из них ранее получали антигипертензивную терапию. Первичным критерием оценки антигипертензивного ответа было снижение ДАД в положении лежа через 24 ч после приема последней дозы препарата по сравнению с исходным. Исходный уровень АД составил 164/102 мм рт. ст. в группе плацебо, 160/101 мм рт. ст. в группе Нолипрел форте, 162/101 мм рт. ст. – Нолипрел Би-форте. После 8-недельного лечения наблюдалось статистически достоверное снижение АД в положении лежа во всех 3 группах по сравнению с плацебо. Антигипертензивный ответ прогрессивно усиливался при каждом удвоении дозы: от -14/-9 мм рт. ст. при применении комбинации Нолипрел до -23/-15 мм рт. ст. – для Нолипрел Би-форте (-5/-5 мм рт. ст. – в группе плацебо). Доля пациентов, ответивших на лечение (снижение ДАД в положении лежа 10 мм рт. ст. и более или достижение ДАД ≤90 мм рт. ст.), в группе Нолипрел Би-форте была достоверно больше (79,0%), чем в группе Нолипрел форте (68,9%) или плацебо (31,1%, $p < 0,05$) (рис. 1). Та же закономерность была выявлена при анализе частоты нормализации ДАД (≤90 мм рт. ст.), которая составила 67,7% в группе Нолипрел Би-форте, 55,7% – Нолипрел форте и 24,6% – плацебо.

В открытое 3-месячное исследование FALCO FORTE были включены 2327 пациентов с АД >140/90 мм рт. ст. и низким/средним риском и с АД >130/85 мм рт. ст. с 3 и более факторами риска, которым назначали периндоприл А 2,5 мг/индапамид 0,625 мг (Нолипрел А) или периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг (Нолипрел А форте). Предусматривалась возможность повышения доз периндоприла А/индапамида до 10/2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) [6]. Средний возраст больных составил 58 лет, из них 45% – мужчины. После 3-месячного периода лечения наблюдалось статистически достоверное снижение систолического АД (САД) со $156,9 \pm 13,7$ до $132,3 \pm 10,63$ мм рт. ст., ДАД – с $94,9 \pm 8,2$ до $81,3 \pm 6,3$ мм рт. ст., частота достижения целевого АД 87,1%. У пациентов в группе лечения Нолипрелом А снижение САД составило 22 мм рт. ст., Нолипрелом А форте – 25 мм рт. ст., Нолипрелом А Би-форте – 30 мм рт. ст. (см. рис. 1).

В 12-недельном исследовании SKIF 2637 пациентов с АГ 1–2-й степени и СД типа 2 получали периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг, если АД превышало целевые значения дозы удваивали [7]. Средний возраст больных составил 58 лет, длительность диабета – 7 лет, 67,8% больных до включения в исследование получали ИАПФ, 8,7% – сартаны, 25,6% – антагонисты кальция, 32,7% – β -адреноблокаторы, 35,2% – диуретики, 61,6% – комбинированную терапию. На фоне приема Нолипрела А форте САД достоверно снизилось в среднем на 33,7 мм рт. ст., ДАД – 17 мм рт. ст. При повышении дозы снижение САД достигло 38,4 мм рт. ст., ДАД – 15,8 мм рт. ст. У 43% было достигнуто целевое АД, 73,3% – ответили на лечение.

Рис. 1. Частота ответа на терапию фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид в зависимости от дозы.



Таким образом, имеется дозозависимый антигипертензивный ответ с отчетливым градиентом увеличения снижения АД, частоты ответа на антигипертензивную терапию и нормализации АД при использовании фиксированной комбинации периндоприла А/индапамида в диапазоне доз от 2,5/0,625 мг до 10/2,5 мг.

В исследованиях с применением разных доз периндоприла/индапамида показан и градиент усиления органопротективных эффектов. В рандомизированном двойном слепом исследовании PICXEL [8] после 4-недельного отмывочного периода 679 пациентов с АГ (САД 140-210 мм рт. ст.) и гипертрофией левого желудочка – ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ > 120 г/м² у мужчин и более 100 г/м² – у женщин) были разделены на 2 группы и получали лечение Нолипрелом или эналаприлом 10 мг в течение 52 нед. Исходно группы были сопоставимы, возраст пациентов составил около 55 лет, исходный уровень АД – в среднем 164/98 мм рт. ст. и ИММЛЖ – 144 г/м². Для достижения целевого уровня АД дозы препаратов могли быть удвоены дважды, другие препараты не добавлялись. В результате 183 пациента получали минимальную дозу препаратов (115 – Нолипрел, 68 – эналаприл 10 мг), у 342 пациентов доза была повышена однократно (161 – Нолипрел форте, 181 – эналаприл 20 мг), у 154 – дважды (65 – Нолипрел Би-форте, 89 – эналаприл 40 мг). Пациенты, нуждавшиеся в более интенсивной терапии высокодозовой комбинацией Нолипрел Би-форте, исходно имели более высокие значения АД и ИММЛЖ, страдали АГ более длительное время и ранее получали антигипертензивную терапию. Средняя продолжительность лечения комбинацией Нолипрел Би-форте составила 233±69 дня. При повышении дозы периндоприла/индапамида с 4/1,25 до 8/2,5 мг наблюдалось снижение САД/ДАД на 16,3/8,1 мм рт. ст. соответственно (p<0,0001). В результате нормализация АД (САД/ДАД сидя ниже 140/90 мм рт. ст.) была достигнута у 22% пациентов. На лечение ответили (нормализация цифр АД и/или снижение САД≥20 мм рт. ст. и/или ДАД≥10 мм рт. ст.) 68% пациентов и дополнительно 29%, не ответивших на более низкие дозы. Таким образом, степень снижения АД нарастала пропорционально дозам двух препаратов. Максимальный эффект отмечался при приеме комбинации Нолипрел Би-форте (снижение АД на 27,7/9,7 мм рт. ст.). При этом в каждом дозовом диапазоне снижение АД при лечении комбинацией периндоприл/индапамид было более выраженным, чем при лечении эналаприлом.

Наиболее выраженный регресс ГЛЖ (-17,5 г/м²), который был первичным критерием эффективности лечения в исследовании PICXEL, наблюдался у больных, получавших Нолипрел Би-форте (рис. 2). Менее выра-

Нолипрел® А Би-форте



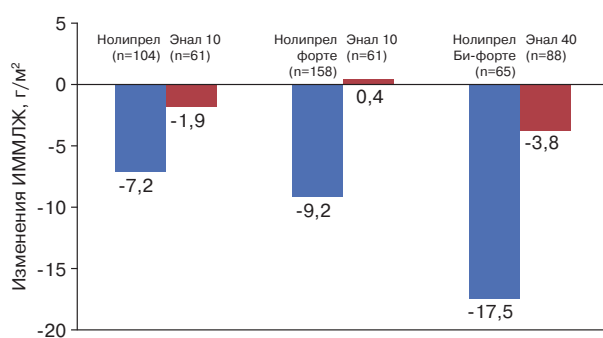
**МОЩНЫЙ ОТВЕТ
ГИПЕРТОНИИ!**



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10.

Рис. 2. Изменения ИММЛЖ через 52 нед у больных АГ и ГЛЖ на фоне лечения в зависимости от доз препаратов в исследовании PICXEL.



Примечание. Энал – эналаприл.

женные, но статистически значимые изменения наблюдались при приеме Налипрела форте (-9,2 г/м²) и Налипрела (-7,2 г/м²). В группе эналаприла статистически значимые изменения ИММЛЖ наблюдались при приеме высоких доз. Лечение Налипрелом форте привело к дополнительному снижению ИММЛЖ на 7,5 г/м² по сравнению с эналаприлом 20 мг ($p < 0,005$), а лечение Налипрелом Би-форте – на 12,3 г/м² по сравнению с эналаприлом 40 мг ($p < 0,005$) (рис. 2).

Таким образом, фиксированная комбинация Налипрел Би-форте вызывала более выраженное снижение АД и ГЛЖ, чем комбинированная терапия меньшими дозами и эналаприлом 40 мг. Эти результаты заслуживают особого внимания, так как пациенты, получавшие более высокие дозы, исходно имели более длительный анамнез АГ и более выраженную ГЛЖ.

В международном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании PREMIER [9] после 4-недельного отмывочного периода 481 пациент с АГ (САД 140–180 мм рт. ст.), контролируемым СД 2 типа (HbA1c < 9%) и микроальбуминурией (> 20 мг/мин) был рандомизирован на 2 группы. Пациенты получали Налипрел или эналаприл 10 мг в течение 52 нед. Исходно группы были сопоставимы, возраст пациентов – в среднем 59 лет, длительность АГ – 7 лет, уровень АД – 158/93,3 мм рт. ст. и логарифм скорости экскреции альбумина с мочой – 4,4. Так же, как в исследовании PICXEL, для достижения целевого АД дозы препаратов могли быть удвоены дважды, но другие антигипертензивные препараты не добавлялись. В результате 190 пациентов продолжали прием препаратов в минимальных дозах (100 – Налипрел и 90 – эналаприл 10 мг), у 144 – доза была повышена однократно (72 – Налипрел форте и 72 – эналаприл 20 мг), 147 пациентов перешли на максимальную дозу (72 – Налипрел Би-форте и 75 – эналаприл 40 мг). У пациентов, которые получали высокие дозы препаратов, исходно имелись более высокие уровни АД и альбуминурии, более длительная АГ и более высокая частота предшествующего лечения антигипертензивными препаратами. При удвоении дозы Налипрела форте с 1 до 2 таблеток в сутки наблюдалось дополнительное снижение САД/ДАД на 2,5/2,6 мм рт. ст. (изменение ДАД было статистически достоверным; $p < 0,009$). В целом 45% больных ответили на лечение, при этом 10% не отвечали на терапию до перехода на максимальные дозы комбинации. Снижение уровня САД при лечении Налипрелом форте 2 таблетки в сутки (на 8,4±16,9 мм рт. ст.) было более выраженным, чем при лечении эналаприлом 40 мг (на 8,0±14,3 мм рт. ст.).

Изменение альбуминурии наблюдалось во всех группах. Так, на фоне приема максимальных доз альбуминурия достоверно снизилась на 45% в группе Налипрел Би-форте и на 28% – в группе эналаприла 40 мг. Сниже-

ние альбуминурии с поправкой на исходный уровень и страну в группе Налипрел форте оказалось на 32% больше, чем в группе эналаприла 20 мг, а в группе Налипрел Би-форте – на 27% больше, чем в группе эналаприла по сравнению с эналаприлом 40 мг.

Таким образом, у пациентов с АГ, СД типа 2 и альбуминурией фиксированная комбинация Налипрел Би-форте обеспечивает усиление антигипертензивного и нефропротективного эффекта по сравнению с комбинацией Налипрел форте и приводит к более выраженному снижению альбуминурии по сравнению с эналаприлом 40 мг. Усиление антигипертензивного эффекта в исследовании PREMIER оказалось менее выраженным, чем в исследовании PICXEL, однако и исходные значения АД были выше у больных, включенных в PICXEL. Все же эффект в исследовании PREMIER был клинически значимым и достигнут у пациентов с СД и альбуминурией, у которых контроль АД затруднен. Органопротективный эффект не зависел от снижения АД [8, 9].

Безопасность и хорошая переносимость комбинации периндоприл/индапамид убедительно доказаны для длительного применения в минимальных и средних дозах [10, 11]. Прием комбинации характеризуется хорошей переносимостью, низкой частотой отмены препарата и небольшим количеством зарегистрированных побочных эффектов. Основными побочными эффектами были кашель и головная боль, которые характерны для всего класса ИАПФ. Хорошая переносимость комбинации периндоприл/индапамид была подтверждена в исследовании ADVANCE у пациентов с СД. В этом исследовании 74% пациентов продолжали прием комбинации периндоприл/индапамид в течение 4 лет [4]. Комбинированная терапия не оказывала нежелательного действия на обмен веществ [12].

Как правило, нежелательные эффекты разных препаратов зависят от дозы. Безопасность и переносимость комбинации Налипрел Би-форте была проанализирована на основании результатов уже упоминавшихся исследований [8, 9]. Частота кашля составила 0% в группе плацебо, 9% – в группе Налипрел, 8% – Налипрел форте и 10% – Налипрел Би-форте. Головная боль регистрировалась у 10% пациентов, принимающих плацебо, и у 6,1–6,5% – периндоприл/индапамид. В исследовании PICXEL при лечении Налипрелом Би-форте наиболее часто регистрировались гипокалиемия (12,3%), гипергликемия (6,2%), кашель (4,6%) и гиперхолестеринемия (4,6%). При более тщательном исследовании лабораторных данных достоверной разницы частоты нежелательных явлений при лечении Налипрелом Би-форте и низкодозовой комбинацией выявлено не было. В исследовании PREMIER чаще встречались нежелательные явления, связанные с инфекцией мочевыводящих путей (2,8%).

Периндоприл и индапамид оказывают конкурентное действие на уровень калия, поэтому существенных изменений концентрации калия при применении фиксированных комбинаций Налипрел и Налипрел форте выявлено не было. В исследовании подбора доз наиболее значимые изменения отмечены в группе Налипрел Би-форте (-0,22 ммоль/л). Гипокалиемия менее 3,4 ммоль/л была зарегистрирована у 6 (9,7%) пациентов группы Налипрел Би-форте, 1 (1,6%) – Налипрел форте и 3 (4,6%) – Налипрел. Случаев гиперкалиемии более 5,5 ммоль/л не было выявлено.

В исследовании PICXEL снижение уровня калия менее 3,4 ммоль/л отмечено у 10 (3%) пациентов из 341 (3 – из группы Налипрел, 3 – Налипрел форте и 4 – Налипрел Би-форте). У 14 (4%) пациентов наблюдалась гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л (2 – исходно, 6 – Налипрел, 5 – Налипрел форте и 1 – на Налипрел Би-форте).

В исследовании PREMIER также отмечалось незначительное прогрессивное снижение уровня калия при увеличении доз двух препаратов. Гипокалиемия менее

3,4 ммоль/л зарегистрирована у 6 (2,3%) из 244 пациентов (1 – Нолипрел, 3 – Нолипрел форте, 2 – Нолипрел Би-форте). У 12 (5%) пациентов наблюдалась гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л (2 – исходно, 7 – Нолипрел, 1 – Нолипрел форте и 2 – Нолипрел Би-форте).

Таким образом, по данным трех исследований, удвоение дозы каждого из компонентов существенно не отразилось на безопасности применения комбинации периндоприл/индапамид. Меры предосторожности по использованию комбинации Нолипрел Би-форте такие же, как и при использовании низкодозовых комбинаций, однако следует учитывать возможный эффект высоких доз [11, 13]. Назначение комбинации Нолипрел А Би-форте противопоказано пациентам с клиренсом креатинина более 60 мл/мин, двухстороннем стенозе почечных артерий или одной функционирующей почкой. Недостаточно данных о применении комбинации Нолипрел А Би-форте у пациентов с ХБП и поэтому нежелательно ее использование у больных на диализе, нелеченных пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности, у пациентов с инсулинзависимым СД, а также у пациентов, которые могут начать лечение с меньших доз препаратов. Пожилые пациенты могут применять высокодозовую комбинацию при нормальной почечной функции.

Уровень мочевой кислоты в исследованиях PICXEL и PREMIER при применении комбинации Нолипрел Би-форте достоверно повышался, но оставался в пределах допустимых значений.

Заключение

Лечение высокодозовой фиксированной комбинацией Нолипрел А Би-форте приводит к эффективному снижению АД с достижением целевых уровней у больных, ранее не отвечавших на терапию другими препаратами или более низкими дозами периндоприла А/индапамида. Отчетливый градиент снижения АД при использовании комбинации периндоприл А/индапамид в дозах от 2,5/0,625 до 10/2,5 мг сопровождается усилением органопротективного эффекта в отношении регресса ГЛЖ и альбуминурии, причем в ряде случаев защитный эффект носит АД-независимый характер.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–27.

2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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); J Hypertens 2007; 25 (6): 1105–87.

3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009; 18 (6): 308–47.

4. ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabet Med 2005; 22: 882–8.

5. Myers MG, Asmar R, Leenen FH et al. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide. J Hypertens 2000; 18: 317–25.

6. Daniel Pella. Stratification of Cardiovascular risk and evidence based medicine hypertension On treatment FORTE. Suppl. J Hypertens Abstract ESH 2010.

7. Маньковский БН, Иванов ДД. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2». Ліки України 2010; 8 (144).

8. Dahlöf B, Gosse 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: 2063–70.

9. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41: 1063–71.

10. Kang S, Wu YF, An N et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. Clin Ther 2004; 26: 257–70.

11. PRETERAX 2mg/0.625mg tablet. European summary of product characteristics. Servier International, Neuilly sur Seine, France. 2003; 11.

12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.

13. BI PRETERAX 4mg/1.5mg tablet. European summary of product characteristics. Servier International, Neuilly sur Seine, France. 2002; 11.

14. Gosse P. Perindopril/indapamide combination in the first-line treatment of hypertension and end-organ protection. Expert Rev Cardiovasc Ther 2006; 4: 319–33.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат:

периндоприл аргинин+индапамид: **НОЛИПРЕЛ А**
(Лаборатории Сервье)