

Комплаентность и возможности полнодозовых комбинированных гипотензивных препаратов

И.И. Чукаева

Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова, Москва, Россия

Чукаева И.И. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.Н. Пирогова, профессор.

Контактная информация: Автозаводская ул., д. 5, кв. 2 «В», Москва, Россия, 115280. E-mail: chukaeva@mail.ru (Чукаева Ирина Ивановна).

Резюме

Контроль над уровнем артериального давления по-прежнему проблематичен и не превышает 30 % в популяции, проживающей в Европе, несмотря на распространенность и доступность эффективных гипотензивных препаратов. Низкая приверженность к лечению — одна из причин трудности достижения целевого артериального давления. Введение в практику комбинированных гипотензивных препаратов с высокой фиксированной дозой позволяет упростить терапию у лиц, уже получающих комбинированные препараты, и повысить приверженность у пациентов с высоким риском, принимающих препараты по отдельности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность, комбинированные гипотензивные препараты с высокой фиксированной дозой.

Adherence and benefits of full-dose combination of antihypertensive drugs

I.I. Chukaeva

Russian Research Medical University named after N.N. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: 5-2b Avtozavodskaya st., Moscow, Russia, 115280. E-mail: chukaeva@mail.ru (Irina I. Chukaeva, MD, PhD, Professor).

Abstract

Control over blood pressure is an existing problem in cardiology and does not exceed 30 % for Europeans, despite prevalence and availability of effective antihypertensive drugs. Low adherence to treatment is one of the reasons of low control of blood pressure. Implementation of the combined antihypertensive drugs with the high fixed doses allows to simplify therapy in subjects receiving combination therapy and to increase the adherence in high risk patients receiving drugs separately.

Key words: arterial hypertension, adherence, combined antihypertensive drugs with the high fixed dose.

Статья поступила в редакцию: 28.12.11. и принята к печати: 17.01.12.

Повышение артериального давления (АД) — одна из главных причин смертности, контроль за которой, по данным многочисленных рандомизированных исследований, позволяет существенно уменьшить сердечно-сосудистые заболеваемость и смертность.

Однако, несмотря на широкую распространенность и доступность эффективных гипотензивных препаратов, у большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ) уровень АД остается неконтролируемым. Так, по данным исследования Kjeldsen и соавторов (2008), контроль над уровнем АД достигается только у 28 % проживающих в Европе больных АГ [1]. Учитывая необходимость длительного приема

лекарственных препаратов, главенствующую роль в прогнозе у больных АГ приобретает приверженность к лечению.

Приверженность антигипертензивной терапии способствует достижению целевого уровня АД. Так, при приверженности более 80 % количество пациентов, достигших целевого АД, составляет 43 %, а при низкой приверженности (менее 50 %) — 33 %. Данные метаанализа демонстрируют, что высокая приверженность пациента терапии уменьшает смертность [2]. При приверженности к гипотензивной терапии менее 50 % по сравнению с приверженностью более 80 % клинические исходы существенно различаются: смертность и госпитализация

у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) отличалась до 1,4 раза [3].

Для обсуждения проблемы приверженности в кардиологии целесообразно расшифровать дефиниции, применяемые в этой области:

▪ **приверженность** — степень соблюдения пациентом назначенной схемы лечения, дозы препарата и интервала между приемами;

▪ **удержание на терапии** — продолжительность периода времени, в течение которого пациент продолжает принимать препарат.

Для больных АГ наиболее свойственно сочетание низкой приверженности и неудержания на терапии.

По данным многочисленных исследований приверженность и удержание на терапии существенно уменьшаются через 12 месяцев лечения (61,8 % для удержания и 57 % для приверженности), а из тех пациентов, которые получали терапию в течение 1 года, 50 % прекращают лечение в последующие 2 года [1–5].

Приверженность к лечению АГ в России выглядит следующим образом (по результатам Российского многоцентрового исследования «РЕЛИФ» — регулярное лечение и профилактика):

▪ 58,2 % больных АГ принимают препараты только при повышении АД;

▪ 63,6 % принимают лекарственные средства не каждый день;

▪ 39,7 % прекращают лечение после нормализации АД;

▪ 32,9 % пропускают прием лекарственных средств по забывчивости;

▪ 3,3 % не допускают пропуска приема лекарственных средств.

Интересно сравнить эти данные с результатами эпидемиологических исследований в странах Европы: реальное достижение целевого уровня АД наблюдалось в 37 % случаев (при этом врачи считали, что это происходит в 76 % случаев), 95 % больных были уверены, что у них адекватно контролируется АД. Лишь в 16 % случаев проводилась коррекция терапии при отсутствии адекват-

ного контроля. Только треть больных продолжала прием препаратов, остальные прекращали прием. Высказывается суждение о том, что в 58 % случаев резистентная гипертензия — результат неоптимально подобранного лекарственного режима.

ВОЗ признает проблему приверженности длительной терапии и рассматривает приверженность как многокомпонентный феномен, определяемый несколькими факторами, связанными с пациентом, с заболеванием, с терапией, с системой здравоохранения, а также с социально-экономическими факторами [5].

В таблице 1 представлены факторы риска низкой приверженности к гипотензивной терапии.

Приверженность к препарату — параметр динамический. Изменение жизненных обстоятельств — переезд на новое место жительства, изменение социального статуса, даже замена лечащего врача может привести как к увеличению, так и к уменьшению приверженности. Существует понятие «приверженность к белому халату» — улучшение приверженности перед очередным визитом к врачу. Нельзя забывать о снижении приверженности в течение года от начала лечения (самый высокий риск у пациентов с низкой исполнительностью).

Выявление приверженности в зависимости от класса гипотензивного препарата продемонстрировало следующее:

1) число принимающих препарат пациентов снижается со временем при применении любого класса гипотензивного препарата до 50 % (проявляет себя в течение первого года) (табл. 2);

2) приверженность утром выше; вечером чаще пропускаются дозы;

3) при комбинированной терапии в фиксированной дозе комплаентность на 24 % выше.

Сопоставление частоты достижения целевого давления при назначении монотерапии с увеличением дозы и с возможностью добавления другого препарата с комбинацией на старте продемонстрировало существенное преимущество комбинированной терапии. Например, в исследовании STRATHE, рандомизированном контро-

Таблица 1

ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Связанные с заболеванием	Связанные с пациентом	Связанные с врачом	Связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> - хроническое состояние, - отсутствие симптомов, - отсутствие быстрых результатов при нарушениях режима или низкой дисциплине 	<ul style="list-style-type: none"> - отрицание болезни, - личные убеждения, - молодой возраст, - социальная изоляция, - психиатрическая патология, - мужской пол, - низкий уровень образования, - недостаток знаний о заболевании, - недостаточная вовлеченность в план лечения, - пропуск предписаний 	<ul style="list-style-type: none"> - нехватка времени у врача, - отказ от увеличения дозы для достижения цели лечения, - длительное время ожидания приема врача, - недостаточное взаимодействие врача, пациента и фармаколога, - недостаток у врача специальных знаний по приверженности к лечению 	<ul style="list-style-type: none"> - сложный режим дозирования, - длительность лечения, - некорректируемые побочные эффекты, - стоимость лечения

Таблица 2

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Исследование	№	Продолжи- тельность исследования	АРА	ИАПФ	АК	ББ	Диуретики
Jones, 1995	10222	6 месяцев	Нет данных	45 %	41 %	49 %	41 %
Blooms, 1998	21723	1 год	64 %	58 %	50 %	43 %	38 %
Caro, 1999	22918	4,5 года	Нет данных	53 %	47 %	49 %	40 %
Morgan, 2004	82824	1 год	56 %	56 %	52 %	54 %	49 %
Perreault, 2005	21011	3 года	59 %	58 %	58 %	57 %	48 %
Polluzzi, 2005	6043	3 года	52 %	43 %	39 %	47 %	23 %
Simons, 2008	48690	33 месяца	84 %	84 %	72 %	Нет данных	Нет данных

Примечание: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АК — антагонисты кальция; ББ — бета-блокаторы.

лируемом исследовании на пациентах с неосложненной эссенциальной АГ, 9 месяцев терапии Нолипрелом/форте обеспечило снижение систолического АД (САД) на 26,6 мм рт. ст. и привело к нормализации АД у 62 % пациентов (47 % при монотерапии). Этот подход к лечению показал заметно большую эффективность, чем используемые стратегии «шаг за шагом» и «непрерывная стратегия», с которыми проводилось сравнение [5].

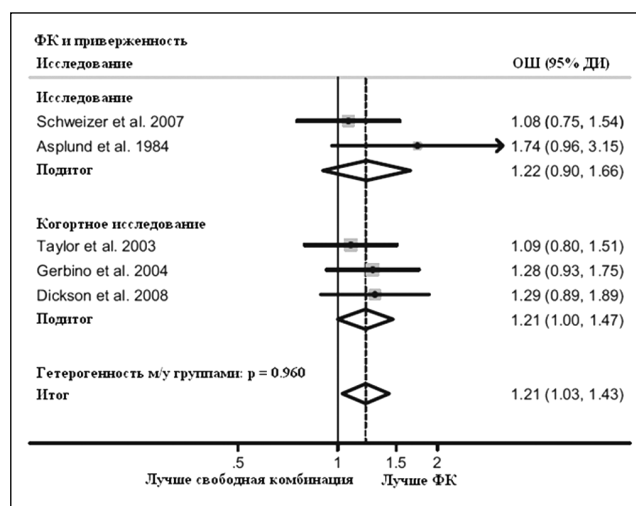
Последние европейские и американские руководства рекомендуют в качестве стартовой терапии у большинства пациентов с АГ для достижения лучшего контроля за уровнем АД комбинацию из двух или более антигипертензивных препаратов.

Частота использования фиксированных комбинаций в лечении АГ растет. Это связано с необходимостью использовать препараты для достижения целевого уровня АД с различными механизмами действия с характерными для фиксированных комбинаций антигипертензивных

препаратов эффективностью, стоимостью, удобством, меньшими нежелательными явлениями.

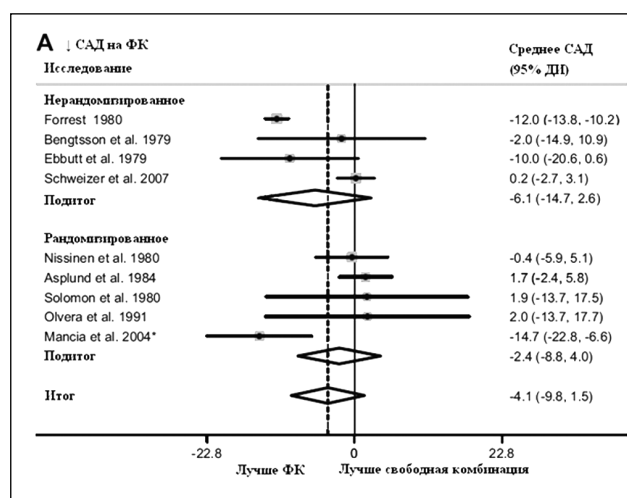
Кроме потенциальной пользы, связанной с фармакологическим и физиологическим действиями, стратегия использования фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов двух различных классов может улучшить комплаентность по сравнению с приемом двух отдельных препаратов [5]. Однако до последнего времени ставилась под сомнение большая эффективность такого пути терапии при возможном повышении побочных эффектов. Метаанализ, проведенный в 2009 г., показал: применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой было ассоциировано со значительно большей комплаентностью, чем при применении препаратов по отдельности (рис. 1) [6]. Применение фиксированных комбинаций также ассоциировалось с более выраженным антигипертензивным действием и большей частотой достижения целевых уровней АД (рис. 2, 3). Было также

Рисунок 1. Лучшая приверженность на терапии фиксированными комбинациями



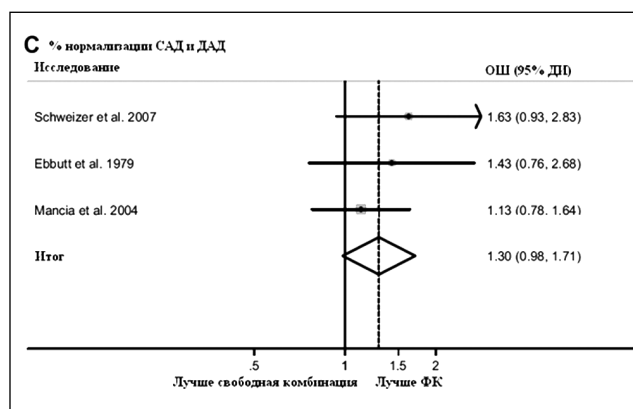
Примечание: ФК — фиксированная комбинация; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 2. Снижение систолического артериального давления по данным клинических исследований



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ФК — фиксированная комбинация; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 3. Снижение артериального давления на фоне применения разных схем антигипертензивной терапии



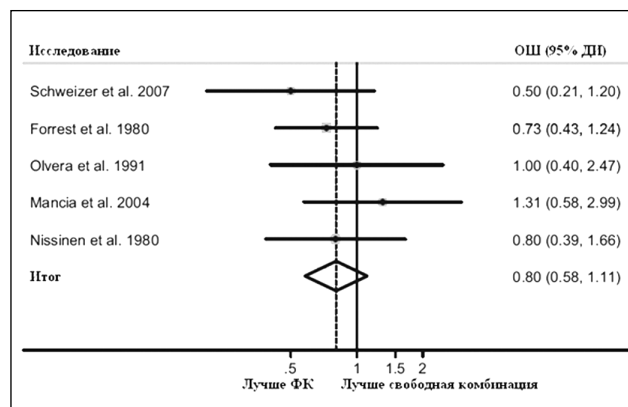
Примечание: ФК — фиксированная комбинация; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

отмечено улучшение фармакологического эффекта и снижение числа побочных эффектов (рис. 4).

Данные этого исследования чрезвычайно важны, поскольку демонстрируют, что использование комбинированных препаратов с фиксированной дозой вместо отдельных препаратов при лечении пациентов с АГ, приводит к заметному и важному снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Проведенные исследования раздельной оценки приверженности и удержания на препарате продемонстрировали улучшение этих показателей соответственно на 21 и 54 %. Комбинированные препараты с фиксированной дозой часто и систематически применяются для лечения гинекологических, инфекционных и онкологических болезней, СД и бронхиальной астмы. Однако в лечении АГ применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой значительно менее распространено. Например, в Англии комбинированные препараты с фиксированной дозой крайне редко используются в лечении АГ. Это выглядит нелогичным, поскольку пациентам с АГ очень часто назначают сложную схему лечения, что ведет к низкому комплаенсу.

С целью улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендации по лечению периодически пополняются новыми диагностическими и терапевтическими стратегиями. Их появление связано с новыми концепциями о роли АГ не только в повреждении органов-мишеней и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, но и с затруднениями контроля АД. С практической точки зрения эта концепция привела к появлению рекомендаций о том, что терапевтические стратегии должны основываться не только на измерении АД, но и на оценке сердечно-сосудистого риска, о том, что комбинированная терапия должна использоваться в качестве терапии первой линии для пациентов с высоким сердечно-сосудистым и метаболическим риском, СД и выраженной сердечной или почечной недостаточностью и что следует обращать внимание

Рисунок 4. Переносимость и число побочных эффектов на терапии фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов



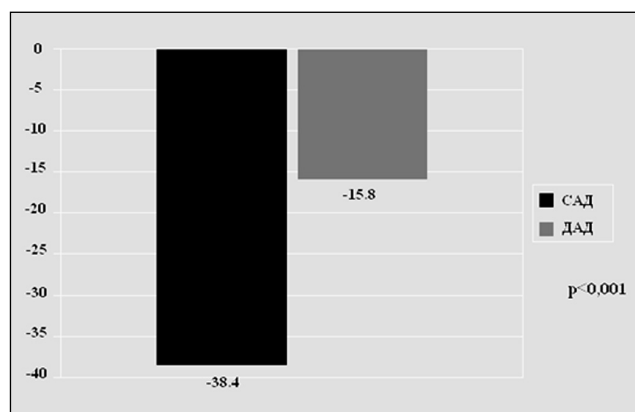
Примечание: ФК — фиксированная комбинация; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

на нефропротективное действие ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА), при выборе антигипертензивных препаратов для пациентов с высоким риском.

Комбинированный препарат Нолипрел был зарегистрирован в 1987 г. и с тех пор использовался в низкой дозировке как терапия первой линии и в средней дозировке как терапия второй линии. Эта терапевтическая стратегия соответствует рекомендациям Европейского общества по лечению АГ/Европейского общества кардиологов, в которых с 2003 г. рекомендуется использование низкодозового варианта в качестве альтернативы монотерапии для начального лечения, а для продолжения лечения доза может увеличиваться. Более новые рекомендации 2007 г. предполагают использование комбинированного препарата с фиксированной дозой с самого начала терапии для пациентов с дополнительными факторами риска, СД и сердечной/почечной недостаточностью в анамнезе. Этот подход к лечению получил поддержку после проведения исследования ADVANCE, которое показало положительное влияние терапии Нолипрелом/форте на заболеваемость и смертность у пациентов с СД.

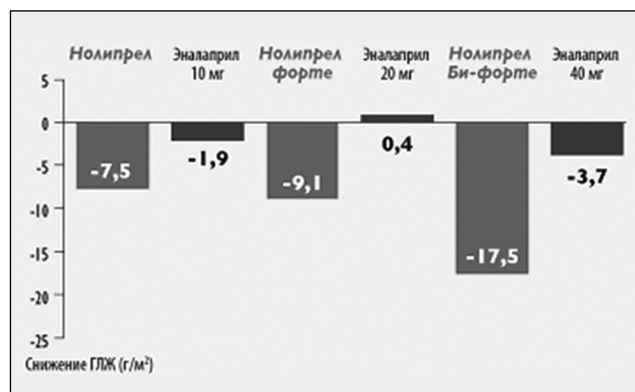
Нолипрел А/форте включает в себя иАПФ (периндоприла аргинин) и метаболически нейтральный диуретик группы тиазидов (индапамид). В принятых в настоящее время дозах Нолипрел А (периндоприла аргинин 2,5 мг/индапамид 0,625 мг), Нолипрел А форте (периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг) лечение комбинированным препаратом показало эффективность в отношении снижения АД (рис. 5), в отношении защиты органов-мишеней и снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у большого количества пациентов, включая пациентов с эссенциальной неосложненной АГ, с гипертрофией левого желудочка, у пациентов с АГ, альбинурией и СД и у пациентов с СД вне зависимости от исходного уровня АД.

Рисунок 5. Снижение систолического артериального давления на терапии Нолипрелом А Би-форте (SKIF-2)



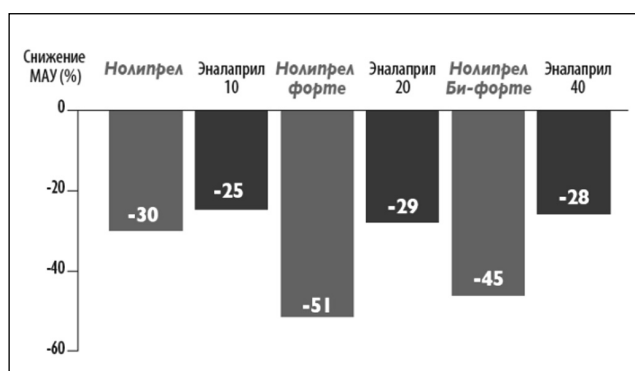
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 6. Динамика гипертрофии левого желудочка (исследование PICXEL)



Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

Рисунок 7. Влияние на нефропротекцию (исследование PREMIER)



Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Данные многочисленных исследований с использованием комбинации периндоприл/индапамид, включая новую дозировку Нолипрела А Би-форте (10 мг периндоприла аргинина и 2,5 мг индапамида), убедительны для рекомендации применения этих препаратов в высоких дозах у пациентов с высоким риском.

Одной из самых сложных групп по контролю АГ являются пациенты с АГ и СД. Крупное эпидемиологическое исследование SKIF, включавшее более 1,5 тыс. больных СД тип 2 с АГ и изменением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), продемонстрировало, что терапия Нолипрелом форте при увеличении до двух таблеток один раз в день позволило достичь целевого уровня АД через 8 недель у 55,9 %, а через 12 недель — у 73,3 %. Кроме того, отмечались позитивные изменения СКФ, причем статистически значимое повышение СКФ под влиянием антигипертензивной терапии не зависело от исходной величины АД. Результаты этого исследования позволяют утверждать, что у больных СД назначение полнодозовой комбинированной терапии (Нолипрел форте в дозе 1–2 таблетки в день однократно) позволяет достичь целевых значений у большинства пациентов с улучшением функции почек.

Дополнительная протекция органов-мишеней наблюдалась в дозировке 10/2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) и в других исследованиях. Поскольку защита органов-мишеней является краеугольным камнем, заслуживают внимания органопротективный эффект, оказываемый комбинацией на сердце и почки. Учитывая тесную связь между повреждением органов-мишеней и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, защита органов-мишеней является важной частью любой стратегии лечения АГ. Положительное влияние терапии комбинацией периндоприл/индапамид на ремоделирование миокарда было отмечено в исследованиях PICXEL и REASON, в которых участвовали пациенты с АГ и гипертрофией левого желудочка (рис. 6).

При терапии этой комбинацией столь же полезное влияние оказывается как на ремоделирование миокарда, так и на состояние микро- и макроциркуляции. В двух отдельных исследованиях при эмиссионной томографии, например, при оценке коронарной перфузии, микроциркуляция улучшалась в ходе терапии Нолипрелом. Более того, в исследовании REASON 12 месяцев терапии Нолипрелом/Нолипрелом форте по сравнению с атиенололом привело к улучшению структуры крупных артерий, как показал значительно снизившийся индекс аугментации, меньшая скорость пульсовой и отраженной волны и снижение центрального, периферического и пульсового АД.

Эффективность органопротективного действия комбинации периндоприл/индапамид на почки также была отмечена в исследованиях PREMIER и ADVANCE.

Три разных исследования (PREMIER, PICXEL, ADVANCE) продемонстрировали повышение эффективности контроля над АД, улучшение органопротекции при повышении дозы до полной терапевтической (назначение Нолипрела А Би-форте) и при сохранении хорошей пере-

носимости. Дополнительное снижение АД наблюдалось во всех программах исследования этой комбинации.

Результаты исследования PICXEL и PREMIER с использованием Нолипрела А Би-форте показали, что применение полной дозы комбинации периндоприла/индапамида дает клиническую пользу у сложных в терапии пациентов с дополнительными факторами риска (гипертрофия левого желудочка, диабетическая нефропатия) (рис. 6, 7).

Таким образом, введение в практику комбинированных препаратов с полными терапевтическими дозами действующих веществ может улучшить терапевтические возможности при ведении пациентов, уже получающих многокомпонентную терапию, или упростить лечение и повысить приверженность у пациентов с высоким риском, получающих препараты по отдельности. При терапии Нолипрелом А Би-форте не только отмечалось более выраженное снижение АД, но и заметно увеличилось число пациентов, ответивших на терапию, и число пациентов, у которых АД достигло целевых значений. Учитывая невысокий контроль АД в общей популяции, эта информация, несомненно, важна для поддержания общественного здоровья и здравоохранения.

Все вышеперечисленные данные показывают, что возможное увеличение дозы препаратов до полных терапевтических (Нолипрела А Би-форте) позволяет врачам более гибко и эффективно лечить АГ, а пациентам предоставляет дополнительные удобства применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов различных групп однократно в течение суток, что, безусловно, повышает приверженность и удержание на терапии.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Servier (Франция).

Литература

1. Kjeldsen S.E., Naditch-Brule L., Perlini S., Zidek W., Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the global cardiometabolic risk profile in patients with hypertension disease survey // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 10. — P. 2064–2070.
2. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // *Br. Med. J.* — 2006. — Vol. 333, № 7557. — P. 15. — URL: doi:10.1136/bmj.38875.675486.55 (published 21 June 2006).
3. Ho P.M., Spertus J.A., Masoudi F.A. et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, № 17. — P. 1842–1847.
4. Mourad J., Waeber B., Zinnad 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. — Vol. 22, № 12. — P. 2379–2386.
5. Khan N.A., McAlister F.A., Lewanczuk R.Z. et al. The 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part II: therapy // *Can. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 21, № 8. — P. 657–672.
6. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 399–407.