

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ВЫСОКИХ ДОЗАХ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О. Кисляк, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Касатова, кандидат медицинских наук, **А. Лабутин**
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: kisliakoa@mail.ru

Использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, как показано исследованиями последних лет, увеличивает число пациентов, у которых может быть достигнуто целевое АД, достоверно повышает приверженность пациентов лечению, а также снижает частоту побочных эффектов. К сожалению, в России на долю фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП), по данным исследования ПИФАГОР III, приходится всего 7,2% АГП, а назначают их всего 43% врачей. По результатам данного исследования, назначение высокодозовой фиксированной комбинации Нолипрел А Би-форте безопасно и позволяет не только увеличить число пациентов с нормализацией АД при неконтролируемой артериальной гипертензии II и III степени, но и ускорить достижение целевых цифр АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во многих странах являются основной причиной смерти как мужчин, так и женщин. Большинство случаев смерти от ССЗ связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом. ССЗ — одна из главных причин смерти и в России, на их долю приходится 56% всей смертности. Вопросы первичной и вторичной профилактики ССЗ неотделимы от коррекции факторов риска (ФР) развития ССЗ, к которым относят повышенное АД, дислипидемию, повышенный уровень глюкозы, курение, малоподвижный образ жизни и др. По общему мнению, ведущее место среди наиболее важных ФР занимает артериальная гипертензия (АГ).

Распространенность АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) среди населения в возрасте от 15 лет — около 40%. АГ встречается у 39–41% взрослого населения России и фактически является наиболее часто выявляемым видом неинфекционной патологии. У 95% пациентов с повышенным АД имеется эссенциальная гипертония, которую рассматривают как основной ФР развития ССЗ.

Главная цель лечения больных АГ — максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них, так как многочисленные клинические исследования показали, что именно нормализация АД у пациентов с АГ является важнейшим фактором влияния на прогноз с точки зрения профилактики ССЗ. Не вызывает сомнения тот факт, что при

АГ у всех больных АД должно быть $< 140/90$ мм рт. ст. (целевой уровень).

В Рекомендациях ВНОК и РМОАГ 4-го пересмотра (2010) представлена оптимальная тактика достижения целевого АД у больных АГ с различным сердечно-сосудистым риском. Важнейшие вопросы, связанные с достижением целевого АД, — выбор между монотерапией и комбинированной терапией, выбор антигипертензивного препарата (АГП) или препаратов, решение проблемы использования фиксированных комбинаций и подбор дозы.

Выбор между монотерапией и комбинированной терапией, по современным представлениям, зависит не столько от уровня АД, сколько от наличия сопутствующих заболеваний и ФР развития ССЗ. Считается, что в случаях АГ I степени и отсутствия ССО при монотерапии достижение целевого АД возможно примерно у 50% больных. Поэтому монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или умеренным риском, а перевод этих пациентов на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последней.

С другой стороны, у пациентов с высоким и очень высоким риском достижение целевого АД при монотерапии проблематично. Именно поэтому уже на этапе стартовой терапии рекомендуется использовать у них комбинированную терапию, даже если повышение АД соответствует АГ I степени.

В последние годы показано, что дополнительные возможности для увеличения числа пациентов, у которых может быть достигнуто целевое АД, предоставляет использование фиксированных комбинаций АГП. Комбинированные фиксированные препараты имеют много преимуществ: обеспечивается простой и удобный режим приема, они содержат тщательно подобранные медикаментозные средства с разным механизмом действия в выверенных дозах.

Мета-анализ А. Gupta и соавт. (2010) клинических исследований, в которых сравнивали свободные и фиксированные комбинации АГП, содержит данные, согласно которым при использовании фиксированных комбинаций удается увеличить частоту достижения контроля АД в основном благодаря повышению приверженности пациентов лечению. Анализ результатов 6 ретроспективных исследований, в которые были включены 30295 пациентов, показал, что применение фиксированных комбинаций достоверно повышает приверженность пациентов лечению на 29% (относительный риск — 1,29; 95% доверительный интервал — 1,11–1,50), а также значительно (на 20%) снижает частоту возникновения побочных эффектов.

Первым исследованием с применением фиксированных комбинаций АГП было Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. Оно показало, что применение фиксированных комбинаций снизило АД со $145 \pm 18/80 \pm 11$ до $132 \pm 16/74 \pm 10$ мм рт. ст., а целевое АД в течение 6 мес было достигнуто у 73% пациентов.

К сожалению, в России на долю фиксированных комбинаций АГП, по данным исследования ПИФАГОР III, приходится всего 7,2% АГП, а назначают их всего 43% врачей. Считается, что на старте лечения по соображениям безопасности целесообразно использовать низкодозовую комбинированную терапию (это относится как

к свободным, так и к фиксированным комбинациям). У пациентов с высоким и очень высоким риском необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст., а в дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст., для чего может понадобиться повышение дозы АГП и(или) увеличение количества препаратов в комбинации.

Возникает вопрос: действительно ли данные рекомендации при условии их выполнения могут обеспечить эффективный контроль АД у пациентов с АГ? В реальной клинической практике мы этого не наблюдаем. Так, по данным Федерального мониторинга (2009), в России около 70% больных получают АГП, но только около 20% всех гипертоников эффективно контролируют АД. В Италии, по данным M. Volpe и соавт. (2007) и C. Ferrig и соавт. (2008), только у 12% пациентов с АГ показатели АД составили <140/90 мм рт. ст., а у 32,6–38% пациентов с неконтролируемой гипертензией оно было >160/100 мм рт. ст., т.е. эти пациенты имели АГ II и III степени.

В связи с этим определенным интерес представляют результаты исследования C. Cuspidi и соавт. (1999). Авторы показали, что соблюдение рекомендаций в сочетании с правильной организацией процесса лечения 700 пациентов с АГ в специализированной амбулаторной клинике смогло обеспечить достижение целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) у 50,3% больных с неконтролируемой АГ в течение 6 мес. Еще у 28,3% пациентов удалось добиться уровня АД ≤160/95 мм рт. ст. При этом монотерапию получали 33% больных, комбинированную терапию 2 препаратами – 37%, 3 АГП – 21%, 4 препарата – 9%. Практически все эти пациенты имели дополнительные, часто множественные ФР развития ССЗ и сопутствующие заболевания и состояния, включая метаболический синдром и сахарный диабет. Таким образом, в этом исследовании было показано, что при адекватной медикаментозной терапии контроль АД возможен не менее чем у половины пациентов с неконтролируемой АГ. Однако даже в условиях специализированной клиники у 21,4% пациентов АД сохранялось на уровне >160/95 мм рт. ст.

Поэтому по отношению к пациентам с АГ, не контролируемой, несмотря на прием АГП, в том числе и в составе комбинированной терапии, как правило, речь идет о необходимости приема достаточно высоких доз препаратов для достижения целевых цифр АД, особенно при наличии АГ II и III степени. В связи с этим интересен вопрос: возможно ли использовать в такой ситуации высокодозовые фиксированные комбинации?

Ответом на него во многом стали результаты исследования СТРАТЕГИЯ А, проведенного в России. И. Чазова и соавт. (2010) показали, что терапия фиксированным антигипертензивным комбинированным препаратом Нолипрел А форте у 2296 пациентов с неконтролируемой АГ I и II степени безопасна и хорошо переносима. Только 1,4% пациентов были исключены из исследования из-за побочных эффектов. Цели по уровню систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) были достигнуты в 86,1/90,2% случаев. К 12-й неделе у 81,5% пациентов АД составило <130/80 мм рт. ст. Комбинация Нолипрел А форте была рекомендована для дальнейшего лечения 87,5% пациентов. В то же время авторы показали, что 22,3% пациентов с неконтролируемой АГ I и II степени потребовалось назначение более высокой дозы (2 таблетки) Нолипрела А форте.

Применение более высоких доз АГП у пациентов с неконтролируемой АГ обосновано еще и тем, что, помимо снижения давления, при такой терапии снижению частоты ССО способствуют быстрота достижения целевых цифр АД и поддержание его нормального уровня (в клинических исследованиях это определяется как процент визитов, во время которых регистрируют нормальные цифры АД).

Данные эффекты продемонстрированы в исследовании Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: в группе с более ранним гипотензивным эффектом была отмечена достоверно более низкая частота сердечно-сосудистых событий, а также в исследовании International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST), в котором частота сердечно-сосудистых событий коррели-

Динамика лабораторных показателей при лечении Нолипрелом А форте и Нолипрелом А Би-форте

Лабораторные показатели*	Визит			
	1-й	2-й	3-й	4-й
ОХС, ммоль/л:				
1-я группа	5,40 (4,68; 8,02)	5,59 (4,63; 7,9)	5,48 (4,59; 7,76)	5,18 (4,19; 7,46)
2-я группа	5,55 (4,45; 7,56)	5,27 (4,17; 7,46)	5,14 (4,32; 7,13)	4,94 (3,92; 6,67)
Глюкоза, ммоль/л:				
1-я группа	4,76 (3,78; 5,77)	5,10 (3,70; 5,73)	5,06 (3,78; 5,77)	5,05 (3,98; 5,95)
2-я группа	5,23 (4,51; 6,51)	5,22 (4,69; 6,23)	5,17 (4,75; 5,60)	4,88 (4,25; 5,91)
Мочевая кислота, мкмоль/л:				
1-я группа	231 (101; 352)	255 (117; 365)	242 (122; 360)	232 (104; 346)
2-я группа	221 (119; 389)	245 (121; 378)	240 (120; 396)	231 (118; 384)
Креатинин, мкмоль/л:				
1-я группа	86 (69; 117)	90 (65; 109)	86 (69; 110)	84 (68; 114)
2-я группа	82 (59; 114)	83 (67; 112)	89 (71; 114)	85 (68; 110)
Калий, ммоль/л:				
1-я группа	4,2 (3,9; 4,5)	4,1 (3,8; 4,4)	4,1 (3,9; 4,6)	4,0 (3,8; 4,2)
2-я группа	4,3 (3,9; 4,5)	4,0 (3,9; 4,5)	4,1 (3,9; 4,3)	4,0 (3,9; 4,2)

Примечание. ОХС – общий холестерин. *Результаты лабораторных исследований по группам представлены в виде медианы.

рвала с частотой визитов с нормальным АД. Аналогичные данные получены и в исследовании ACCOMPLISH: более быстрое достижение целевых цифр АД и больший процент визитов, характеризующихся хорошим контролем АД, коррелировали со значительным снижением частоты коронарных и cerebrovasкулярных событий.

В связи с вышесказанным мы провели исследование, целью которого было изучение эффективности и безопасности фиксированных комбинаций периндоприла А и индапамида в полной и высокой дозе (Нолипрел А форте и Нолипрел А Би-форте) у пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени.

В исследование были включены 30 пациентов (21 женщина и 9 мужчин) с неконтролируемой АГ II и III степени (5 пациентов с АГ III степени и 25 – с АГ II степени). Средний возраст пациентов составил 58,9 (18,74) года.

Все пациенты до включения в исследование получали АГП: 24 – свободные комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидных диуретиков (ТД), 6 – блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в комбинации с ТД. Двухкомпонентную комбинированную терапию получали 12 пациентов, 18 – терапию 3 АГП (в дополнение к комбинации ИАПФ или БРА с ТД 13 пациентов – β -блокаторы, 5 – дигидропиридиновые антагонисты кальция).

Согласно дизайну программы пациентов обследовали во время 5 визитов (рис. 1). Завершающий визит проводили через 12 нед от начала лечения. При всех визитах определяли уровни АД и ЧСС. При 1-м, 3, 4 и 5-м визитах проводили лабораторные исследования, при 1 и 5-м выполняли СМАД, при 1, 4 и 5-м – ЭКГ. Наличие побочных эффектов оценивали при всех визитах.

При 2-м визите, после отмены свободных комбинаций ИАПФ или БРА с ТД, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе 14 пациентов с АГ II степени получали Нолипрел А форте (периндоприл А 5 мг+ индапамид 1, 25 мг), во 2-й группе 16 пациентов (11 – с АГ II степени и 5 – с АГ III степени) принимали Нолипрел А Би-форте (10 мг периндоприла А+2,5 мг индапамида).

Динамика снижения АД при офисных измерениях в целом и в группах исследования при 2-м, 3, 4 и 5-м визитах представлена на рис. 2 и 3.

В результате лечения целевое САД (140 мм рт. ст.) достигнуто у 83,4% пациентов, целевое ДАД (90 мм рт. ст.) – у 96,7%. В 1-й группе при 4-м и 5-м визитах САД снизилось на 20,6 и 27,9 мм рт. ст. соответственно, во 2-й – на 33,3 и 36,0 мм рт. ст. соответственно (рис. 4).

Однако к 4-му визиту 5 пациентам 1-й группы потребовалось увеличить дозу препарата, что и было сделано (больные были переведены на Нолипрел А Би-форте). Показанием к переводу пациентов на Нолипрел А Би-форте было САД >150 мм рт. ст. при промежуточных визитах. При последнем визите прием Нолипрела А Би-форте был рекомендован еще 5 пациентам в связи с недостижением целевых цифр САД (≤ 140 мм рт. ст.). Таким образом, при последнем визите Нолипрел А Би-форте был рекомендован 86,7% пациентов с неконтролируемой АГ II и III степени.

К 5-му визиту Нолипрел А Би-форте получал 21 пациент (из 1-й и 2-й групп), целевое САД было достигнуто у 19 (90,5%) человек, целевое ДАД – в 100% случаев.

В 1-й группе лиц, начавших лечение Нолипрелом А форте, из 14 пациентов целевое САД удалось достичь



МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!



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

НОЛИПРЕЛ А ФОРТЕ/БИ ФОРТЕ

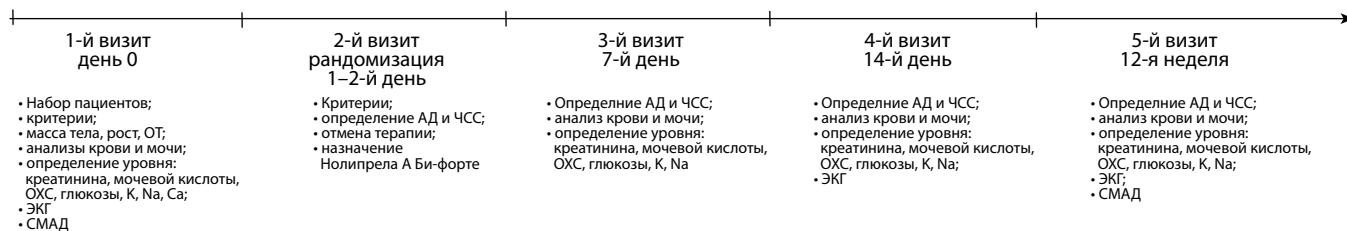


Рис. 1. Дизайн исследования; ОТ – окружность талии, СМАД – суточное мониторирование АД, ЧСС – частота сердечных сокращений

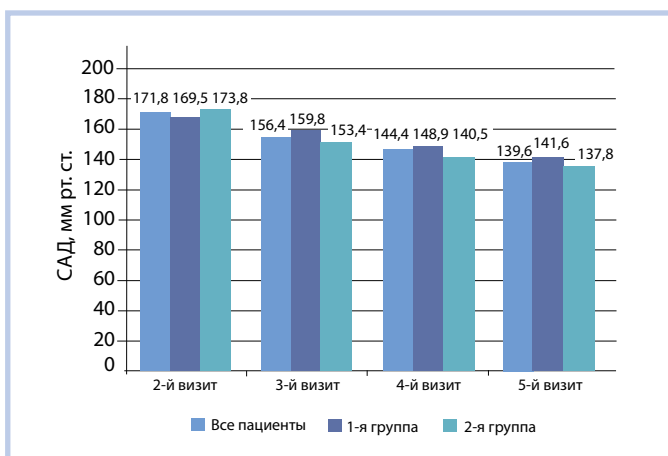


Рис. 2. Динамика снижения САД

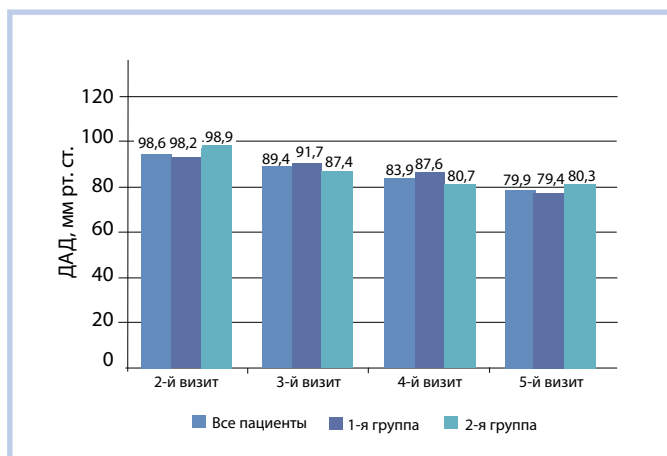


Рис. 3. Динамика снижения ДАД

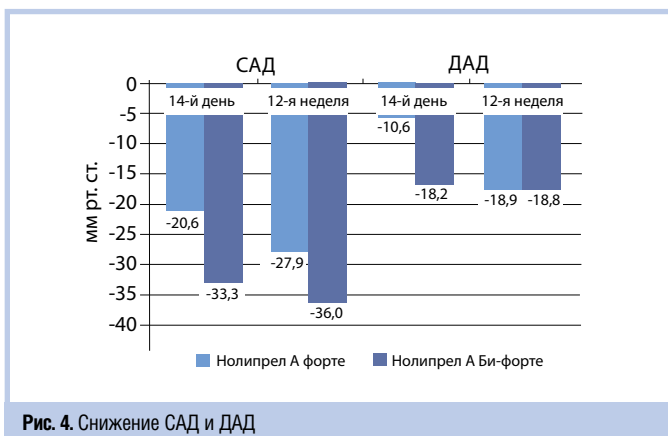


Рис. 4. Снижение САД и ДАД

у 10 (71,5%), однако только 5 человек получали Нолипрел А форте, а 5 в процессе исследования были переведены на Нолипрел А Би-форте.

Через 2 нед от начала лечения во 2-й группе целевое САД было достигнуто у 50% больных, а в 1-й группе – только у 21% пациентов, несмотря на более низкие средние цифры САД в 1-й группе.

В процессе исследования побочных эффектов, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было. Представляют интерес данные о динамике лабораторных показателей: уровнях ОХС, глюкозы, мочево́й кислоты, калия, креатинина – см. таблицу. Небольшой объем наблюдений не позволяет говорить о наличии достоверных

различий как исходных показателей в группах, так и структуры динамики показателей. В то же время отметим, что, во-первых, длительный (в течение 12 нед) прием Нолипрела А Би-форте существенного не повлиял на лабораторные показатели, а их динамика была аналогичной таковой при приеме Нолипрела А форте. Единственный период, когда отмечалась небольшая тенденция к повышению уровня ОХС, глюкозы и мочево́й кислоты, относится ко 2-му визиту (7 дней от начала приема препарата), что может служить основанием для рекомендации проведения контроля этих показателей в данные сроки. Однако впоследствии эта тенденция нивелировалась.

Таким образом, согласно полученным нами данным, прием высокодозовой фиксированной комбинации Нолипрел А Би-форте безопасен и позволяет не только увеличить число пациентов с нормализацией АД при неконтролируемой АГ II и III степени, но и ускорить достижение целевых цифр АД.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010; 3: 5–26.
2. 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.

3. Морозова Т. Е., Юдина И. Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств // *Consilium Medicum*. – 2010; 1: 22–28.

4. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Мартынюк Т. В. Первые итоги российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления) – на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска. Системные гипертензии, 2010, 4, <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/article/20380>

5. Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L. Blood pressure control in hypertension hospital clinic // *J. Hypertens.* – 1999; 17: 835–841.

6. Ferri C., Grassi D., Desideri G. Blood pressure control in hypertensive patients/Medforum. – 2008; Milan, Italy, 15 p.

7. Gupta A., Arshad S., Poulter N. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis // *Hypertension*. – 2010; 55: 399–407.

8. Jamerson K., Bakris G., Dahlöf B. et al. ACCOMPLISH investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial // *Blood Press.* – 2007; 16: 80–86.

9. Volpe M., Tocci G., Trimarko B. et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension // *J. Hypertens.* – 2007; 25: 1491–1498.

10. Mancia 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.

HIGH-DOSE FIXED ANTIHYPERTENSIVE COMBINATIONS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Professor **O. Kislyak**, MD; **T. Kasatova**, Candidate of Medical Sciences;

A. Labutin

N.N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Recent trials have shown that the use of fixed-dose antihypertensive combinations increases the number of patients who can achieve target blood pressure (BP), significantly enhances patient compliance, and reduces the rate of side effects. The proportion of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs (AHD) is, unfortunately, as high as 7.2% of the AHDs, as shown by the data of the PIFAGOR III trial and only 43% of physicians prescribe them. According to the results of this investigation, high-dose fixed combination of Noliprel A B-forte is safe and allows one not only to increase the number of patients with BP normalization in uncontrolled grade 2 and 3 arterial hypertension, but also to accelerate target BP achievement.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, fixed-dose antihypertensive combinations.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА БИЛИАРНОГО ТРАКТА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

П. Селивёрстов, кандидат медицинских наук,
Т. Скворцова, кандидат медицинских наук, **Л. Тетерина**,
Е. Чихачёва, **С. Ситкин**, кандидат медицинских наук,
В. Радченко, доктор медицинских наук, профессор
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Отсутствие специфических клинических симптомов функциональных расстройств желчных путей затрудняет диагностику болезней печени и желчных путей. Все методы лечения дисфункции сфинктера Одди подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Для снятия спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди широко используется Дюспаталин.

Ключевые слова: Дюспаталин, желчный пузырь, сфинктер Одди, билиарный тракт.

Болезни печени и желчных путей остаются серьезной проблемой здравоохранения, составляя 40% всей патологии органов пищеварительной системы. Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) резко возросла в последнее время и продолжает увеличиваться; сегодня она занимает 3-е место среди наиболее распространенных болезней человека (после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета), а в гастроэнтерологической патологии ЖКБ встречается чаще язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Наиболее частой причиной болезни желчных путей у взрослых людей являются желчные камни. Так, от этого заболевания страдают более 20 млн трудоспособного населения в Северной Америке и Европе; ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ в России составляет около 1 млн человек в год.

Неспецифичность клинических симптомов функциональных расстройств желчных путей затрудняет диагностику данного состояния. Часто время проявлений клинических симптомов не совпадает с диагностируемыми структурными изменениями, а методы диагностики не отличаются надежностью.

В соответствии со II Римским консенсусом (1999), среди функциональных расстройств билиарного тракта принято выделять: E1 – дисфункцию желчного пузыря (ЖП) и E2 – дисфункцию сфинктера Одди.

Сфинктер Одди представлен фиброзно-мышечной структурой, окружающей конечные участки панкреатического и общего желчного протоков, а также общий канал в месте их прохождения через стенку ДПК. Располагаются гладкомышечные волокна сфинктера циркулярно и продольно, а длина функционально значимой его части, по макрометрическим исследованиям, составляет 8–10 мм.

Функции сфинктера Одди связаны с регуляцией им градиента давления между общим желчным, панкреатическим протоками и ДПК; регуляцией тока желчи и пан-