

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на плейотропные эффекты

Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Combined therapy of arterial hypertension: focus on pleiotropic effects

D.V. Nebieridze

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В публикации подчеркивается значение не только адекватного контроля артериального давления (АД) при артериальной гипертензии, но и плейотропных эффектов лечения. Особенно это актуально для комбинированной терапии, которая в большинстве случаев позволяет достичь целевой уровень АД. Среди плейотропных эффектов важное значение имеют метаболические и возможность вазопротекции на основе улучшения эндотелиальной функции. Представлена уникальная комбинация препарата Тарка, компонентами которого являются два хорошо известных средства – верапамил в форме медленного высвобождения в дозе 180 мг и трандолаприла в дозе 2 мг. Тарка обеспечивает не только пролонгированный контроль АД, но и метаболически благоприятный профиль, вазопротекцию и органопротекцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, метаболические эффекты, вазо- и органопротекция.

The article is focused on the importance of adequate blood pressure (BP) control in arterial hypertension, as well as on pleiotropic treatment effects. The latter are especially important in combined therapy, that, as a rule, is needed to achieve target BP levels. The principal pleiotropic effects include metabolic action and vasoprotection via endothelial function improvement. Tarka medication includes two well-known agents - verapamil SR (180 mg) and trandolapril (2 mg). Tarka therapy facilitates not only prolonged BP control, but also vasoprotection and organ protection, without adverse metabolic effects.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, metabolic effects, vasoprotection, organ protection.

Согласно второму пересмотру российских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), основной целью лечения больных АГ по-прежнему остается максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [1]. Одним из важнейших условий для этого является достижение целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. у всех больных АГ. При сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) или поражением почек рекомендуется снижение АД <130/80 мм рт.ст. В России в настоящее время для терапии АГ рекомендованы 7 классов антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики (Д), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов (АИР), α-адреноблокаторы (α-АБ). Основыва-

ясь на результатах многоцентровых, рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из классов АГП не имеет значимого преимущества в плане снижения АД. Не существует идеального класса АГП для лечения всех случаев АГ. У каждого класса лекарств есть определенная ниша применения, определяемая с учетом показаний и противопоказаний. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важные из которых: наличие у больного факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС), сопутствующих заболеваний, таких как СД, при которых необходимы назначения или ограничения применения АГП различных классов. Важными факторами являются индивидуальная для каждого больного чувствительность и переносимость препаратов различных классов, вероятность

©Небиеридзе Д.В., 2007
e-mail: oganov@gnicpm.ru
Тел.: (495) 621-93-02

взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам, социально-экономические составляющие, включая стоимость лечения.

Начиная с 90-х годов прошлого века, начали появляться публикации результатов крупномасштабных исследований, в которых уменьшение ССО нельзя было объяснить только антигипертензивным эффектом препаратов [2-4]. В этой связи было выдвинуто предположение, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать АД, но и другими эффектами, наиболее обсуждаемыми в последнее время – метаболическими, сосудистыми и органопротективными.

В начале 90-х годов появилась метаболическая теория, согласно которой отрицательные метаболические эффекты ряда АГП, например, Д и β-АБ, которым свойственно ухудшение липидного профиля (ЛП) и усугубление инсулинорезистентности (ИР), могут в долгосрочной перспективе повысить риск развития СД и снизить эффективность терапии в предупреждении ССО [5]. Недавно завершённые крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших Д и β-АБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении пациентов АК, ИАПФ и АРА.

Частота развития СД 2 типа (СД-2) на фоне применения АК – верапамила в форме препарата медленного высвобождения (СР) в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) [6], ИАПФ – лизиноприла в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [7] и АРА – лозартана в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) [8], была достоверно ниже, чем в группе больных, лечившихся β-АБ и Д. Значимость метаболических эффектов впервые была отмечена в последних европейских рекомендациях по контролю АГ [9]. В 2006г рабочая группа по обновлению европейских рекомендаций по АГ опубликовала документ, озаглавленный «Профилактика развития сахарного диабета при лечении АГ». Документ опирается на указанные выше исследования, и основной его идеей является необходимость оценки метаболических эффектов АГП в связи с высоким риском развития нарушений углеводного обмена у больных при длительной терапии АГ. В соответствии с этим, АГП были разделены по группам в зависимости от характера метаболических влияний.

- β-АБ (особенно неселективные) и Д – отрицательно влияют на ИР, и повышают риск развития СД.
- АК – в целом метаболически нейтральны.
- ИАПФ и АРА могут даже улучшить чувствительность тканей к инсулину.

В настоящее время известно, что добиться целевого уровня АД в большинстве случаев возможно на фоне комбинированной терапии. Связано это с раз-

личным механизмом действия АГП, что особенно важно у больных с высоким риском ССО. Среди комбинаций двух АГП эффективными и безопасными считаются: Д + β-АБ; Д + ИАПФ; Д + АРА; АК дигидропиридинового ряда + β-АБ; АК + ИАПФ; АК + Д; α-АБ + β-АБ; препарат центрального действия + Д. Возможны также комбинации ИАПФ, АК, АРА и Д с АИР. Комбинированную терапию можно назначать в произвольном виде или с использованием лекарственных форм с фиксированными дозировками. Произвольные комбинации предоставляют значительно большие возможности для маневра, однако в реальной клинической практике подбор адекватных доз препаратов может растянуться на несколько месяцев. Вместе с тем, быстрое достижение антигипертензивного эффекта актуально для лиц с мягкой и умеренной АГ. Они, как известно, составляют большую часть больных АГ, долгое время не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению, однако при этом, на их долю приходится наибольшее число сердечно-сосудистых катастроф и осложнений АГ. Частая смена препаратов и длительный подбор антигипертензивной терапии могут служить для таких пациентов психологическим оправданием прекращения лечения. В связи с этим, в стратегии комбинированной терапии важнейшее место занимают фиксированные комбинации АГП. Одной из интересных фиксированных комбинаций является препарат Тарка (ЭББОТ ЛАБОРАТОРИЗ, США), в состав которого входят 2 хорошо известных препарата: АК – Изоптин® СР в дозе 180 мг и ИАПФ – трандолаприл в дозе 2 мг. Оба компонента Тарки обеспечивают пролонгированный контроль АД, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Метаболические эффекты

Компоненты Тарки относятся к метаболически благоприятным классам препаратов. Прежде чем привести обзор работ, подтверждающих метаболически благоприятные эффекты Тарки, необходимо остановиться на одном исследовании, результаты которого имеют важное клиническое значение. В исследовании INVEST впервые изучалась сравнительная эффективность двух стратегий лечения у 22 576 больных АГ и ИБС [6]. Первая группа больных получала терапию верапамилем СР с последующим добавлением 2 мг трандолаприла и переходом на фиксированную комбинацию Тарка. Вторая группа пациентов лечилась β-АБ атенололом с последующим добавлением гидрохлотиазидом (ГХТ) и трандолаприла. Результаты исследования показали, что верапамил СР также эффективно снижает смертность и риск развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов мозга (МИ) у пациентов с АГ и ИБС, как и терапия β-АБ. Верапамил СР обеспечивал более выраженное снижение частоты приступов стенокардии, чем атенолол. Результаты исследования INVEST имеют важное практическое значение. Если до этого исследования золотым стандартом ле-

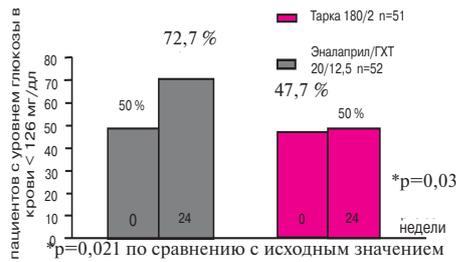


Рис. 1 Тарка обеспечивает лучший контроль за уровнем гликемии у больных СД-2, чем комбинация эналаприл + ГХТ [10].

чения больных АГ с сопутствующей ИБС считались β -АБ, то теперь была доказана, по меньшей мере, равная возможность верапамила СР у данной категории больных не только обеспечивать адекватный антигипертензивный и антиангинальный эффекты, но и улучшать выживаемость пациентов. Это особенно важно при наличии у больных противопоказаний к назначению β -АБ: хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, периферический атеросклероз, СД, нарушение эректильной функции. В настоящее время верапамил СР по праву можно называть реальной альтернативой β -АБ у больных АГ и сопутствующей ИБС. С учетом более благоприятного метаболического профиля верапамила СР при длительном лечении больных АГ и ИБС, он, безусловно, имеет преимущество перед β -АБ.

Теперь о метаболических эффектах Тарки. В рандомизированном, двойном слепом исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria) сравнивали влияние Тарки и комбинации эналаприла в дозе 20 мг с гидрохлортиазидом (12,5 мг) на гликемический контроль у 103 пациентов с АГ и СД-2 [10]. Спустя 6 месяцев был достигнут более эффективный гликемический контроль у пациентов, лечившихся Таркой (рисунок 1); у этих больных уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не изменялся – 5,91 и 5,94 соответственно, в то время как у пациентов, получавших комбинацию эналаприла с ГХТ, этот показатель увеличился – 5,96 и 6,41 соответственно ($p<0,004$).

Наиболее убедительные данные в отношении благополучного метаболического профиля Тарки были получены в недавно завершившемся, рандомизированном исследовании STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance) [11], в котором изучалась сравнительная эффективность Тарки и фиксированной комбинации лозартана (25 мг) + ГХТ (12,5 мг) у 240 пациентов с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Титрование доз обеих комбинаций производилось в зависимости от достижения уровня систолического АД (САД) 130 мм рт.ст. При недостижении этого уровня АД дозы обеих фиксированных комбинаций увеличивались: Изоптин® СР в дозе 240 мг + трандолаприл в дозе 4 мг, лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг. Длительность исследова-

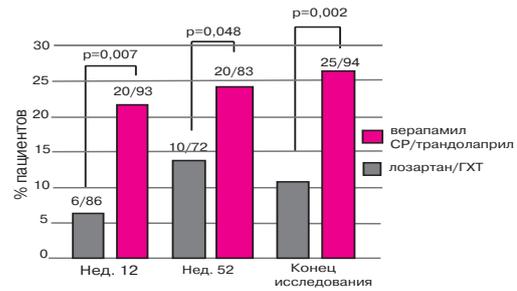


Рис. 2 На фоне комбинации Лозартан/ГХТ чаще развивались новые случаи СД.

ния составила 52 недели. К концу исследования показатели гликемического контроля были достоверно лучше у пациентов, получавших фиксированную комбинацию Изоптина® СР + трандолаприла. В этой группе больных изменение величины перорального глюкозотолерантного теста составили $-0,21\pm 0,36$, тогда как на фоне применения фиксированной комбинации лозартана/ГХТ $+1,44\pm 0,36$ ($p<0,001$). Уже к 12 неделе исследования отмечены различия в динамике ИР при двух стратегиях лечения. На фоне применения фиксированной комбинации лозартана/ГХТ ИР увеличивалась ($-0,005\pm 0,001$), тогда как в группе пациентов, принимавших Тарку, данный показатель оставался без изменений. Уровень $HbA_{1c}>7\%$ в I из указанных групп отмечали у 2,6% пациентов, а во II группе у 9,6% ($p<0,05$). Все это свидетельствовало о том, что частота развития СД в группе больных, лечившихся Таркой, была достоверно ниже, чем у пациентов, принимавших комбинацию лозартана/ГХТ – 11,0% и 26%,6% соответственно ($p=0,002$) (рисунок 2).

Вазопротекция

Еще одним преимуществом Тарки является его вазопротективный эффект. Оба компонента Тарки обладают вазопротективными свойствами, улучшая эндотелиальную функцию (ЭФ). Мы изучали антигипертензивное действие Тарки и влияние на ЭФ – (оценка эндотелий-зависимой вазодилатации ЭЗВД с помощью манжетной пробы) – у 25 пациентов 36-64 лет с мягкой и умеренной АГ в течение 12 недель. Снижение САД после лечения Таркой составило в среднем 20,6 мм рт.ст., а диастолического АД (ДАД) – 12,8 мм рт.ст. Терапия Таркой привела к выраженному увеличению ЭЗВД плечевой артерии – 10,5% до лечения vs 18,1% после лечения ($p<0,05$). При этом ЭЗВД после лечения Таркой значительно отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе лиц без ФР (19,8%). Это свидетельствует об улучшении ЭФ на фоне лечения Таркой и мощных вазопротекторных свойствах препарата. С точки зрения вазопротекции Тарки, важная роль принадлежит Изоптину® СР. Его антиатерогенный эффект был доказан в исследовании VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study), где верапамил СР превосходил хлорталидон по скорости замедления прогрессирования увеличения толщины интимедиа сонных артерий ($p<0,01$) при сопоставимом

снижении АД у 1414 больных АГ [12]. Благодаря этому исследованию в последних Европейских рекомендациях появилась новая ниша для применения недигидропиридиновых АК при АГ – сопутствующий атеросклероз сонных артерий.

Кардиопротекция

Тарка обладает выраженным кардиопротективным эффектом. Отличием Тарки от других антигипертензивных препаратов, в том, что в состав Тарки входят препараты, каждый из которых кардиопротективен и влияет на выживаемость пациентов. О снижении ССО при приеме пациентами Тарки свидетельствуют результаты, согласно которым Тарка улучшает прогноз пациентов после ИМ, снижая риск ССО на 65% по сравнению с монотерапией трандолаприлом [13].

Нефропротекция

Компоненты Тарки обеспечивают отчетливый нефропротективный эффект. Изоптин® СР – единственный из АК, оказывающих вазодилатирующее действие на эфферентную артериолу клубочков почек, что препятствует развитию внутр клубочковой гипертензии и гломерулосклероза. Трандолаприл (Гоптен) обладает аналогичным воздействием на эфферентную артериолу клубочков почек. Наиболее убедительные данные нефропротективного эффекта Тарки получены в исследовании **BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)** [14]. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании изучалась возможность профилактики развития микроальбуминурии (МАУ) на фоне применения Изоптина® СР и трандолаприла как в отдельности, так и в комбинации у 1204 пациентов с

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч.1: 105-20.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
3. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
4. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD Study. N Eng J Med 1998; 338: 645-52.
5. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press 1994, London.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290(21): 2805-61.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
8. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2003. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
10. Fernandez R, Puig JG, Rodrigues-Perez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. J Human Hypertens 2001; 15: 849-56.
11. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in Glucose tolerance between fixed dose Antihypertensive Drug Combinations in People with Metabolic Syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
12. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.
13. Hansen JF, Hageruo L, Sigurd B. Cardiac Event Rates After Acute Myocardial Infarction in Patients Treated With Verapamil and Trandolapril Versus Trandolapril Alone, et al. Am J Cardiol 1997; 79: 738-41.
14. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941-51.

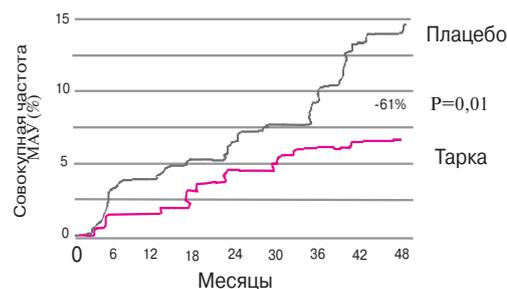


Рис. 3 Снижение скорости роста МАУ во времени: первичная точка [14].

АГ и СД с нормальной экскрецией альбумина. В течение 3 лет пациенты в рандомизированных группах получали либо Тарку, либо 2 мг трандолаприла, либо 240 мг Изоптина® СР, либо плацебо. Наиболее эффективными в плане предупреждения развития МАУ у больных АГ и СД оказались Тарка и трандолаприл. У пациентов этих подгрупп частота развития МАУ составила 5,7% и 6,0% соответственно; в группе плацебо – 10%. Частота развития МАУ в подгруппе лечившихся 240 мг Изоптина® СР (11,9%) достоверно не отличалась от подгруппы плацебо. Использование Тарки позволило снизить скорость роста МАУ во времени на 61% (рисунок 3).

Таким образом, препарат Тарка, компонентами которого являются два хорошо известных лекарственных препарата – Изоптин® СР в дозе 180 мг и ИАПФ трандолаприл в дозе 2 мг, является не только мощным и эффективным АГП, но и обладает рядом дополнительных свойств, имеющих важное клиническое значение при длительной антигипертензивной терапии.

Поступила 06/04-2007