

Эффективный контроль артериального давления у больных артериальной гипертонией: роль фиксированных комбинаций лекарственных препаратов

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.С. Оганисян

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

Effective blood pressure control in arterial hypertension patients: the role of combined fixed-dose pharmaceutical therapy

S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina, N.S. Oganisyan

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

Рассматривается значимость артериальной гипертонии (АГ) как основной причины смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Подчеркивается, что главным условием эффективного предупреждения осложнений АГ является достижение целевых цифр артериального давления. Это возможно, как правило, лишь при применении комбинаций лекарственных препаратов. Отмечается значимость информации о качестве препаратов-дженериков для практического врача.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивные препараты, комбинированная терапия, препараты-дженерики.

Arterial hypertension (AH) is reviewed as the leading cause of cardiovascular disease mortality. The authors stress target blood pressure level achievement as the crucial factor in effective prevention of AH complications. Typically, the latter is possible only with combined pharmaceutical therapy. Information on generic quality is very important for practitioners.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive medications, combined therapy, generics.

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. По данным эпидемиологического исследования [1] в РФ среди взрослого населения повышенные цифры артериального давления (АД) наблюдаются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин. Главная опасность АГ в том, что она в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф. Еще в 60-е годы XX века во Фремингемском исследовании было показано, что вероятность умереть от ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции среди лиц с АГ в 3-4 раза выше, чем у лиц без АГ [2]. АГ является одной из основных причин мозгового инсульта (МИ), последний как непосредственная причина смерти занимает 3 место после ИБС и онкологических заболеваний. Все это свидетельствует о том, что АГ вносит значительный вклад в смертность населения, а борьба с АГ является задачей огромной важности.

Многokrратно доказано, что борьба с АГ способна весомо снизить сердечно-сосудистую и общую

смертность. Постоянно снижающаяся смертность в странах Запада в значительной степени объясняется удачной борьбой с АГ. В США доля больных, получающих адекватную медикаментозную терапию с 70-х годов прошлого века к 2000г увеличилась с 10% до 34% [3]. В России в настоящее время только ~ 37% мужчин, страдающих АГ, знают о наличии у них этого заболевания, адекватное лечение получают не более 6% из них [1].

Достижение целевых цифр АД – необходимое условие эффективного лечения АГ

Все современные рекомендации по лечению АГ главную цель терапии определяют как «максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой смертности...» [4]. Для этого необходимы воздействие на все обратимые факторы риска (ФР), включая курение, дислипидемию, диабет (СД), а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний, и повышенного АД как такового [4]. Отмечается, что необходимым условием антигипертен-

зивной терапии является снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), по крайней мере, до 140/90 мм рт.ст. и до определенно более низких значений у всех больных, если это хорошо переносится, а у больных СД < 130/80 мм рт.ст. При этом, однако, следует иметь в виду, что снижение САД < 140 мм рт.ст. не всегда легко достижимо, особенно у пожилых [4].

Эти рекомендации основаны на анализе многочисленных, рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, показавших, что именно снижение АД (в первую очередь САД) при применении современных антигипертензивных препаратов определяет уменьшение вероятности осложнений АГ, и главное, МИ.

Реальная клиническая практика

О низком в целом качестве лечения АГ в России свидетельствуют не только данные эпидемиологических исследований (см. выше), но результаты отдельных наблюдений. Например, в небольшом исследовании, проводившемся в 2005г в Центре профилактической медицины, было показано, что даже среди больных АГ, регулярно наблюдающихся у врачей-кардиологов этого центра и получающих постоянную терапию антигипертензивными препаратами, целевые цифры АД достигаются не более чем в 42% случаев [5]. Недавно проведенный опрос выборки врачей поликлиник г. Москвы с участием 35% кардиологов и 65% терапевтов показал, что 27,5% из них не считают достижение целевых цифр АД главной задачей лечения. При этом 32,5% врачей рассматривают улучшение самочувствия больного АГ как одну из главных целей лечения, хотя хорошо известно, что при неосложненной АГ самочувствие больных, как правило, не страдает.

Какие препараты использовать?

На сегодняшний день все имеющиеся основные группы антигипертензивных препаратов считаются примерно одинаковыми в отношении их способности предупреждать осложнения АГ; при выборе препарата большинство рекомендаций советуют учитывать так называемые дополнительные показания — особенности течения болезни или сопутствующие заболевания, к назначению тех или иных лекарств [3,4].

Когда использовать комбинированную терапию

Как отмечалось выше, достижение «целевых» цифр АД часто не является легкой задачей. Это стало очевидным еще в то время, когда появились первые реально действующие антигипертензивные препараты, т.е. в начале 60-х годов XX века [6]. Поэтому практически во всех крупных, контролируемых, длительных исследованиях по лечению АГ

изначально предусматривалась возможность комбинированной терапии.

Следует заметить, что далеко не во всех масштабных исследованиях ставилась задача нормализации АД. Однако если проанализировать те исследования, в которых ставилась цель снизить АД до конкретных цифр, то для этого, как правило, необходимо использовать, по крайней мере, 2 лекарственных препарата. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) для достижения ДАД < 80 мм рт.ст. требовалось в среднем назначение ~ 3 антигипертензивных препаратов [7]. В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) был сделан вывод о том, что большинству больных АГ для достижения целевого уровня АД (< 140/90 мм рт.ст.) требуется, по крайней мере, 2 антигипертензивных препарата [8].

Результаты этих и ряда других контролируемых исследований легли в основу современных рекомендаций по лечению АГ. В частности, в рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов отмечается, что для «достижения целевых цифр АД, очевидно, у значительной части больных потребуются комбинированная терапия более чем одним препаратом» [4]. При этом отмечается, что доля больных, требующих комбинированной терапии, прямо пропорциональна степени выраженности АГ. В докладе Американского комитета экспертов (JNC VII) отмечается, что в тех случаях, когда САД > чем на 20 мм рт.ст. или ДАД > чем на 10 мм рт.ст. превышают целевые значения, следует рассмотреть вопрос о начале терапии сразу с 2 препаратов, их можно назначать как в виде отдельных лекарств, так и в виде фиксированных комбинаций [3].

Оптимальные комбинации лекарственных препаратов

Комбинируя различные лекарственные препараты, следует помнить о возможности различных типов фармакологического взаимодействия между ними. Такое взаимодействие должно быть синергическим (однаправленность действия); в идеале один препарат должен потенцировать терапевтическое действие другого, а побочные эффекты при этом должны нивелироваться. Примерами такого рода взаимодействий являются комбинации: β-адреноблокатора (БАБ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК); ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком. Учитывая большую популярность в России ИАПФ, последняя комбинация представляется особенно перспективной.

Существуют примеры антагонистического взаимодействия, когда могут взаимно усиливаться нежелательные эффекты препаратов. Например, риск антагонистического взаимодействия велик при совместном назначении любого БАБ и недигидропиридинового АК верапамила.

Фиксированные комбинации лекарственных препаратов

В последнее время многие фармацевтические компании стали выпускать комбинированные препараты, содержащие активные компоненты в одной таблетке. По поводу того, что лучше – принимать избранные компоненты комбинированного лечения в виде разных препаратов или в одной таблетке – давно ведутся споры. Первый способ лучше позволяет титровать дозу каждого составляющего, второй имеет явное преимущество, позволяя улучшить приверженность больного терапии (принимать одну таблетку всегда проще, чем две). Учитывая, что приверженность терапии больных АГ в целом крайне невысока, во всех случаях, когда показана комбинированная терапия, и нет особой необходимости в подборе дозы каждой составляющей комбинации, имеет смысл отдавать предпочтение препаратам в виде фиксированных комбинаций в одной таблетке.

Оригинальный препарат или дженерик?

Говоря о необходимости достижения целевых цифр АД при лечении АГ и использовании для этого комбинаций лекарственных препаратов нельзя не затронуть проблему выбора между оригинальными препаратами и дженериками. Напомним, что под первыми понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками. Главное и единственное преимущество дженериков по сравнению с оригинальными препаратами – более низкая их стоимость (иногда различия в стоимости между оригинальными препаратом и дженериком достигают ≥ 10 раз).

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют только оригинальные лекарственные препараты. Можно было бы пожелать, чтобы все больные принимали только оригинальные препараты [9], однако это нереально, особенно в условиях Российской Федерации (РФ). Набор оригинальных лекарств, необходимых для нормализации АД (2-3 антигипертензивных препарата), улучшения липидного обмена (в первую очередь статины), а также коррекции других ФР будет стоить $\sim 100\$$ (на месяц).

Поэтому назначение дженериков для большинства больных является единственным реальным выбором. Однако не может не беспокоить вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и соответственно насколько данные об эффективности и безопасности медикаментов, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

Количество препаратов-дженериков на отечественном фармацевтическом рынке стремительно растет. Например, сегодня в РФ зарегистрировано ~ 60 дженериков эналаприла, > 25 дженериков амлодипина, > 15 дженериков индапамида. Есть ли уверенность в том, что все эти дженерики полностью копируют свойства оригинальных препаратов, и что их применение будет столь же эффективным и безопасным, как это продемонстрировано в крупных, рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами?

В идеале дженерик должен иметь «доказанную терапевтическую взаимозаменяемость» с оригинальным препаратом [11], однако далеко не всегда информация об этом существует. Обязательными при регистрации дженерика являются лишь проведение сравнительного изучения фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость «in vitro») оригинального препарата и дженерика, а также исследование их биоэквивалентности (фармакокинетическая эквивалентность).

К сожалению, данные биоэквивалентности дженериков обычно не публикуются и недоступны практическим врачам. Кроме того, биоэквивалентность далеко не всегда гарантирует клиническую эквивалентность, причины этого рассматривались ранее [12].

Можно привести данные относительно немногочисленных, клинических исследований, когда между эффективностью и безопасностью оригинального препарата и дженерика были выявлены определенные различия. Например, сравнение двух препаратов верапамила, проведенное у пожилых больных, показало, что максимальная концентрация этого препарата в крови при назначении дженерика была на 77% выше, чем при использовании оригинального препарата; интересно, что у здоровых добровольцев различия в максимальной концентрации этих же препаратов отсутствовали. Частота побочных действий дженерика была существенно больше, чем частота побочных эффектов оригинального препарата [13]. Опубликованы исследования о неполной клинической эквивалентности оригинальному препарату ряда дженериков симвастина [14], а также дженериков эналаприла [15].

С другой стороны, в некоторых клинических исследованиях было обнаружено практически полное соответствие по клиническому эффекту и безопасности оригинального препарата и дженерика, правда, при относительно кратковременном применении [9,10,12,16].

Такие неоднозначные результаты клинических, сравнительных исследований оригинальных препаратов и дженериков привели многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, сравнительных, клинических испытаний оригинального препарата

и дженерика по унифицированному протоколу [9,17,18].

Примером подобного исследования может служить недавно проведенное сравнительное исследование двух комбинированных препаратов, содержащих эналаприл и гидрохлоротиазид: оригинального Ко-ренитека® (Мерк Шарп и Доум, Инк., Швейцария), в 1 таблетке которого содержится 20 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида, и дженерика Рениприла-ГТ (Фармстандарт – Лексредства ОАО, РФ), в 1 таблетке которого содержится 10 мг эналаприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Исследование было выполнено с участием 30 больных мягкой и умеренной АГ. Использовали рандомизированный, открытый, перекрестный метод. Длительность лечения каждым препаратом составляла 6 недель. Целью терапии было достижение целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.). Первоначально оба препарата назначались в дозах, содержащих одинаковые количества эналаприла (10 мг), затем при необходимости дозы увеличивались в 2 раза, если же и это не приводило к достижению целевых цифр АД, к терапии добавляли БАБ Атенолол (Фармстандарт – Лексредства ОАО, РФ).

В результате 6-недельного лечения Рениприлом-ГТ средний уровень САД снизился на 21,8 мм рт.ст. по сравнению с исходным, после 6-недельной терапии Ко-ренитеком® – на 23,8 мм рт.ст. Средний уровень ДАД снизился на 10,8 и 13,5 мм рт.ст. соответственно; различия между препаратами по влиянию на АД статистически незначимы. При комбинированном лечении с использованием Рениприла-ГТ у 74% пациентов с АГ удалось достичь целевого уровня АД, при применении комбинированной терапии с Ко-ренитеком® АД < 140/90 мм рт.ст. наблюдалось у 64% больных. Несколько большее число побочных

эффектов было зарегистрировано при лечении Рениприлом-ГТ ($p=0,03$), однако большинство из них были слабой или умеренной степени выраженности. Лишь в 2 случаях: 1 на фоне приема Ко-ренитека®, 1 на фоне приема Рениприла-ГТ, потребовалась отмена лечения.

Таким образом, в этом исследовании было продемонстрировано, что новый комбинированный препарат эналаприла малеата и гидрохлоротиазида – Рениприл-ГТ является эффективным и достаточно безопасным антигипертензивным препаратом, обладающим всеми преимуществами комбинированных лекарств и не уступающим по эффективности оригинальному препарату с аналогичными компонентами – Ко-ренитека® при назначении больным мягкой и умеренной АГ. Удобство приема Рениприла-ГТ – 1 раз в сутки – обеспечивает высокую приверженность лечению этим препаратом. Данное исследование продемонстрировало также, что с использованием препаратов-дженериков вполне реально добиться целевых цифр АД у большей части больных мягкой и умеренной АГ, при этом такая терапия вполне безопасна.

Заключение

Достижение целевых цифр АД является необходимым условием адекватного лечения АГ. Для этого, как правило, необходима комбинированная терапия антигипертензивными препаратами. Фиксированные комбинации лекарственных препаратов удобны и позволяют обеспечить лучшую приверженность лечению, чем назначение этих же препаратов по отдельности. Использование препаратов-дженериков для этой цели вполне возможно при условии, что имеются данные по эффективности и безопасности конкретных препаратов.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25: 40-3.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
5. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12.
6. Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028-34.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
8. Cushman W, Ford C, Cutler J, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens 2002; 4: 393-404.
9. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. РФК 2005; 1: 13-8.
10. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. Артер гипертензия 2005; 11(3): 164-6.
11. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103-4.
12. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков? РКЖ 2005; 1: 67-9.

13. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359-68.
14. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *РМЖ* 2003; 11: 1088-92.
15. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензин-превращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артер гиперт* 2000; 1: 52-5.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 77-82.
17. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум* 2003; июль-август: 4-9.
18. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клин фармак тер* 2005; 14(3): 48-53.

Поступила 19/04-2006

Опечатка

В статье Е.В. Платоновой, В.М. Горбунова «Использование амбулаторных методов измерения артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии», опубликованной в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2006; 3: 101-110, по вине авторов допущена ошибка в нумерации рисунков. В подписи к рисунку на стр. 102 следует читать «Рис. 2», к рисунку на стр. 103 – «Рис. 1».