

Нолипрел в структуре лечения артериальной гипертензии

Ю.Н. Ерёмина, Э.Б. Тхостова, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики РГМУ, г. Москва

Уровень сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гипертонической болезнью (ГБ), остается высоким во всем мире. Результатами крупных исследований показано, что снижение сердечно-сосудистого риска отмечается лишь при достижении целевых цифр АД. Это менее чем 140/90 мм рт.ст. Для эффективного лечения в большинстве случаев необходима более агрессивная терапия в составе нескольких гипотензивных препаратов. Данное положение не всегда отвечает всем необходимым требованиям к гипотензивной терапии. В результате чего, отмечается снижение приверженности пациентов к лечению, не достигаются цели проводимой терапии. Перспективным выходом в данной ситуации является использование низкодозовых комбинаций гипотензивных средств, примером которого служит Нолипрел — комбинация периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг. Высокая эффективность и безопасность препарата показаны многими исследованиями.

Удачный первоначальный выбор гипотензивной терапии часто играет решающую роль в приверженности пациента к лечению. Так как выбор препарата, как правило, осуществляется эмпирически и предсказать индивидуальный ответ на лечение препаратом у каждого конкретного больного очень трудно [1], имеется мало объективных факторов для определения прогноза лечения, таких как, активность ренина плазмы, раса, возраст. Стратегия лечения гипертонической болезни до недавнего времени выглядела следующим образом: назначение одного препарата из известных классов гипотензивных средств с поэтапным увеличением дозы до максимальной, затем добавление второго (или третьего) препарата в случае отсутствия нормализации АД или же замена исходного препарата на препарат из другого класса при его неэффективности или плохой переносимости. Учитывая, что гипотензивные препараты полностью проявляют свой потенциал в среднем через месяц, подбор терапии может растянуться на длительное время. Приведенные данные отрицательно сказываются на приверженности пациентов к лечению. Усугубляет картину недостаточная мотивация, когда люди, страдающие гипертонической болезнью (ГБ), не считают нужным постоянно принимать гипотензивные средства. По данным Caro с соавт. [2], только 78% больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), продолжают принимать антигипертензивную терапию через 1 год от начала лечения, а через 4,5 года этот показатель составляет только 46%. Причем более часто прекращают лечение пациенты с впервые выявленной АГ, чем длительно болеющие.

Факторы, влияющие на приверженность к лечению:

- количество принимаемых препаратов и кратность их приема. Приверженность лечению при трехкратном приеме сохраняется лишь в 59% случаев, тогда как при однократном она значительно выше - 83,6% [3];
- невысокая эффективность препарата, наличие большого числа побочных эффектов, часто дозозависимых;
- индивидуальные характеристики пациента (образовательный, культурный, семейный статус, пол, курение/употребление алкоголя);
- субъективно «хорошее» самочувствие пациента без лечения;
- общие и экономические аспекты (цена препарата и система возмещения его стоимости, количество визитов к врачу; количество требуемых обследований; время, проведенное в ожидании приема врача; время, затраченное на обследование; индивидуальный уровень врача; взаимодействие врач-пациент);
- недостаточно разъясненный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, которые несет в себе артериальная гипертензия.

В лечении артериальной гипертензии используются два основных вида лечения - немедикаментозный и медикаментозный. Что касается немедикаментозных рекомендаций по изменению образа жизни, таких как снижение массы тела, уменьшение потребления соли, увеличение физической активности, сбалансированное питание и т.д., то придерживаться их

сложно даже в рамках контролируемых исследований, а в рутинной клинической практике данные рекомендации почти не выполняются [4]. Гипотензивные препараты остаются основным оружием борьбы при АГ. Несмотря на обширные знания и большой арсенал гипотензивных средств, уровень осложнений остается высоким. Не секрет, что имеется различие между рекомендациями экспертов по снижению артериального давления и тем, что в реальности существует в каждодневной медицинской практике. Многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи повышенного АД и риска сердечно-сосудистых осложнений, и результаты известного исследования HOT [38], в котором была выявлена низкая частота сердечно-сосудистых осложнений при нормализации диастолического давления, позволили комиссии экспертов ВОЗ и Международного общества по изучению гипертензии (WHO-ISH) рекомендовать целевые уровни АД. Это значения менее 140/90 мм рт.ст. для всей популяции и менее 130/85 мм рт.ст. для лиц молодого возраста и больных сахарным диабетом. Вместе с тем, следует отметить, что самые лучшие показатели частоты достижения целевого снижения АД в мире не превышают 27% (в США), т.е. только у одного больного из четырех, а в Великобритании этой цели достигают только 6% больных.

Развитие гипертензии происходит при взаимодействии генетических факторов и факторов окружающей среды, что и ведет к развитию сосудистых изменений, а кроме того, объясняет повышенную заболеваемость и смертность в этой популяции больных. Эссенциальная гипертензия – это генетический комплекс метаболических и сердечно-сосудистых расстройств, который включает в себя нарушение регуляции артериального давления, изменение чувствительности к инсулину, липидный метаболизм, рост сосудов и их функцию. Поэтому нередко причины невысокой эффективности лечения скрываются в назначении монотерапии или низкой приверженности пациентов к лечению при необходимости использования нескольких препаратов. В

результате не обеспечивается оптимальная защита органов мишеней. В исследовании HOT 91,5% больных достигли целевого снижения диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. при использовании преимущественно комбинированной терапии: только 33% больных лечились монотерапией, 45% получали два лекарственных средства, 22% – три препарата и более. Интересно, что среди пациентов исследования HOT 27% больных назначали низкодозовые комбинации двух лекарств (две трети из них принимали комбинацию антагониста кальция и ингибитора АПФ).

Комбинированная терапия в низкодозовой фиксированной форме – в данной ситуации является перспективным подходом в улучшении приверженности пациентов к рекомендованному режиму, что позволяет надеяться на достижение целей лечения АГ в ближайшем будущем.

Преимущества низкодозовых комбинаций гипотензивных средств в фиксированной форме:

- простой и удобный режим дозирования [5];
- повышение приверженности пациентов к лечению;
- большая антигипертензивная эффективность и частота ответа на лечение при использовании низких доз за счет блокады компенсаторных механизмов, вследствие чего устанавливается равновесие механизмов регуляции АД;
- лучшая переносимость за счет минимального количества дозозависимых нежелательных явлений [6];
- снижение риска использования нерациональных комбинаций;
- уверенность в безопасном дозовом режиме;
- снижение стоимости лечения за счет использования меньшего количества таблеток для достижения оптимального АД;
- дополнительные преимущества в защите органов мишеней за счет более эффективного снижения АД;

Таблица

Преимущества и недостатки лечения АГ комбинацией малых доз антигипертензивных препаратов по сравнению с монотерапией

Показатели	Монотерапия	Комбинированная терапия	
		произвольная	фиксированная
Частота ответа на лечение	низкая	высокая	высокая
Сложность схемы приема препарата	простая	сложная	простая
Гибкость изменения дозы	высокая	высокая	низкая
Частота развития побочных эффектов	средняя	низкая	низкая
Приверженность	средняя	средняя	высокая
Стоимость	средняя	высокая	низкая
Общий контроль АД	низкий	средний	высокий

- максимальная оптимизация соотношения «эффективность/переносимость»;
- снижение времени, необходимого для снижения АД [7].

Немаловажна на сегодняшнее время фармакоэкономическая сторона лечения гипертонической болезни. Известно, что именно с ней связано 20-40% всех амбулаторных визитов к врачу, причем существенные средства затрачиваются на лечение неконтролируемой АГ при низкой приверженности и частой смене режимов и доз лечения [2, 8] (см. таблицу).

В одном из исследований по изучению гипотензивных средств, которое проводилось в госпитале ветеранов войн (США), при лечении препаратами разных гипотензивных классов в монотерапии снижение ДАД менее 90 мм рт. ст. было достигнуто только у 40-60% пациентов лишь через год постоянного лечения [9], в исследовании HAVE этот показатель составил 55% [10]. При этом ответ на лечение отмечался уже с минимальных доз, а улучшение ответа при увеличении дозы до максимальной наблюдалось только в 20% случаев [9, 10]. В исследовании INSIGHT у больных, плохо ответивших на монотерапию, исходно наблюдались более высокие цифры АД; последующее добавление второго препарата давало более выраженное снижение АД, чем увеличение дозы первого [11]. Как показано во многих крупных исследованиях, около 3/4 пациентов нуждаются в комбинированной терапии [12]: MRS - 51%, STOP - 66%, IPPPSH - 70%, HOT - 74%. Причем указанные цифры тем выше, чем более агрессивная терапия необходима для достижения более низкого АД [13]. Рациональными комбинациями гипотензивных средств являются:

- диуретики и ингибиторы АПФ;
- диуретики и β -адреноблокаторы;
- β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда;
- блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ.

Следует отметить, что добавление малых доз диуретиков к иАПФ, антагонистам рецепторов АП II, β -блокаторам снижает АД более выражено, чем увеличение доз каждого препарата в монотерапии [14-20] и при этом не отмечается дозозависимых побочных эффектов [21]. Высокоэффективна комбинация диуретика и иАПФ, обеспечивающая воздействие на два краеугольных патофизиологических механизма АГ: натрий-объемзависимый и влияние на ренин-ангиотензиновую систему. Гипотензивный эффект иАПФ усиливается диуретиком даже у больных с низкорениновой (объемзависимой) формой АГ и у лиц негроидной расы [15, 22, 23].

Примером в достижении оптимального контроля АД может служить истинно низкодозовая комбинация иАПФ периндоприла 2 мг (1/2 от дозы, эффективной при монотерапии) и тиазидоподобного диуретика индапамида 0,625 мг (1/4 дозы, эффективной при монотерапии) — Нолипрел. Нолипрел обеспечивает быстрый ответ на лечение уже на 1-м мес., что составляет 74% пациентов, а к 3-му мес. Этот показатель достигает 87% по числу ответивших на лечение больных. Это происходит благодаря синергизму действия двух компонентов [10]. Стойкий эффект сохраняется и к 12-му мес. терапии — 79,8% пациентов [24]. Высокая гипотензивная мощность Нолипрела отмечена и в других исследованиях [25-28]. При применении Нолипрела у пожилых больных старше 65 лет, выделяемых в отдельную группу риска, у 90% пациентов ДАД снизилось до 90 мм рт. ст. уже через 1 мес. от начала лечения. В течение года наблюдения АД контролировалось у 80% пациентов; при этом частота побочных явлений сопоставима с плацебо [29]. Комбинация диуретика и иАПФ весьма перспективна у лиц с гипертрофией левого желудочка, диабетической нефропатией, т.е. тем, кому необходима более агрессивная терапия для достижения целевого АД и снижения риска осложнений. Именно эта комбинация считается оптимальной по NKF в подобных случаях [30]. В исследовании INSIGHT [11] необходимость в комбинированной терапии у пациентов с ГБ и сахарным диабетом составила 100%. Отчетливая гипотензивная эффективность Нолипрела без достоверного изменения креатинина сыворотки отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Интересные данные представлены в отношении микроциркуляции и гипертрофии левого желудочка [32, 33]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено достоверное увеличение капиллярной плотности, наружного и внутреннего капиллярного диаметров, снижение показателя «толщина/просвет», уменьшение массы сердца по сравнению с каждым из компонентов, входящих в состав препарата в отдельности. При назначении лекарственного средства немаловажно учитывать его влияние на метаболические изменения в организме, например при сопутствующем сахарном диабете, ожирении, дислипидемии, нарушении толерантности к инсулину, так как ухудшение этих состояний может перевесить положительный эффект от снижения АД, увеличивая заболеваемость и смертность [34]. В данном случае использование Нолипрела демонстрирует оптимальное соотношение эффективность/безопасность, профиль переносимости которого не отличается от плацебо [35].

Таким образом, приведенные данные показывают значимость низкодозовой комбинированной терапии для эффективного лечения АГ. Этот подход отражен в последних методических рекомендациях ВОЗ/МОАГ и ОНК-VI [36, 37], где определена четкая позиция в отношении использования рациональных лекарственных комбинаций для достижения целевого уровня АД; отказ от повышения дозы при монотерапии в пользу комбинированной, преимущественно с использованием низких доз с целью снижения нежелательных эффектов. Впервые отмечено, что фиксированные низкодозовые комбинации могут быть использованы для лечения артериальной гипертензии в качестве препаратов первого выбора. Применение подобных комбинаций может значительно увеличить приверженность пациентов к проводимой терапии, что в свою очередь будет служить гарантией снижения сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией в дальнейшем.

Abstract

The level of cardiovascular complications in patients with idiopathic hypertension remains still high all over the world. According to outcomes of many clinical trials it was demonstrated, that the lowering of cardiovascular hazard is scored only at reaching target levels of BP. BP levels less than 140/90 mm Hg are normal for the whole population and less than 130/85 mm Hg - for the persons of young age and patients with Diabetes. In most cases more aggressive therapy which combines several hypotensive drugs is necessary for effective treatment. Such a position can not suit for all requirements of hypotensive therapy. A good perspective in this situation is a usage of fixed low dose combinations of antihypertensives. E.g. NOLIPREL is the combination of perindopril 2 mg and indapamide 0,625 mg. High performance and safety of this drug are shown by many clinical trials.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dikerson J.E.C., Hingorani A.D., Ashby M.J., et al. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
2. Caro J.J., Salas M., Speckman J.L., et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.
3. Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S., et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Inter Med.* 1990;150:1881-1884.
4. The effects of nonpharmacologic intervention on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase 1. *JAMA.* 1992;267:1213-1220.
5. Waecher B., Erne P., Saxenhofer H., Heynen G. Use of drugs with more than a twenty-four-hour duration of action. *J Hypertens.* 1994; 12 (suppl 8) : 67-71.
6. Fagan T.C. *Arch intern Med.* 1994; 154: 1430-1431.
7. Neitel J.M., Smith D.H.J., Weber M.A. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 286-292.
8. Ambrosioni E. Pharmacoeconomics of Hypertension Management The place of Combination Therapy *Pharmacoeconomics* 2001; 19(4): 337-347.
9. Kalpan N.M. Low dose combinations in the treatment of hypertension : theory and practice. *J Hym Hypertens* 1999; 13: 707-10
10. Sica D.A., Ripley E. Low-dose Fixed-Combination Antihypertensive Therapy in Hypertension a companion to the Brenner and Rectors' *The Kidney* (edited by) Oparil S, Weber M, 2000 Saunders Company p 497-504.
11. Brown M.J., Castaigne A., de Leeuw P.W. et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2000; 35:1038-1042.
12. Mancía G. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31(suppl 2): s41-44.
13. Hansson L. *Lancet.* 1998; 351: 1755-1762.
14. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Inter Med* 1994; 154: 1461-8.
15. Chrysant S.G. The Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose Lisinopril-Hydrochlorothiazide combination. *Arch Inter Med* 1994;154: 737-43.
16. MacKay G.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. Losartan and low-dose Hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Inter Med* 1996; 156: 278-85.
17. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H.H. et al. Fixed low-dose combination therapy in hypertension - a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000; 18: 317-25.
18. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:327-37.
19. Myers M.G. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 hours after dosing. *Can G Cardiol* 1996; 12: 1191-6.
20. Chaudet X., de Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril and indapamide compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pract* 2001 May ; 55(4): 233-9.
21. Sica D.A., Ripley E. In *Hypertension a companion to the Brenner and Rectors' The Kidney* (edited by) Oparil S, Weber MA, 2000 Saunders Company p 492-497.
22. Weinberger M.H. Blood pressure and metabolic response to hydrochlorothiazide, captopril and the combination in black and white mild to moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:352-5.
23. Holland O.B., Kuhnert L., Campbell W.B. et al. Synergistic effect of captopril with hydrochlorothiazide for the treatment of low-renin hypertensive black patients. *Hypertension* 1983; 4: 235-9.
24. Chalmers J. *Am J Hypertens.* 1999; 12:146A.
25. Forette B., Feldmann L., Laurand I. et al. Safety and efficacy of fixed-combination of perindopril/indapamide in 50 elderly hypertensive patient. *A J Hypertens* 1997 Apr; 10(4 pt 2): 111A.
26. Chaudet X., Phong Chau N., Champvallins M. Very-low-dose perindopril2mg/indapamid0,625mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Hypertens* 2000; 18Suppl. 2: S100.
27. Morgan T., Anderson A. Сравнение терапии Нолипрелом с ирбесартаном. *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): S235.
28. Mallion J.M., Chastang C., Unger P. Efficacy and safety of fixed low-dose perindopril2mg/indapamid0,625mg combination in essential hypertension; a randomized controlled study. *Servier* 1999.
29. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:1-11.
30. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.* *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:646-661.
31. Meyrier A., Dratwa M., Sennesael J. Fixed low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1998 Sep; 11: 1087-92.
32. Levy B.J., Duriez M., Samuel J.L. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats. Effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 7-13.
33. Rakusan K., Cicuttì N., Maurin A. et al. *Microcirc Res.* 2000; 59: 243-254.
34. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-30.
35. Safar M., Salzman V., Brault Y. et al. Safety and efficacy of perindopril/indapamide fixed combination in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 1996 Jun; 14suppl. 1:225.
36. Guidelines Subcommittee, 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens.* 1999; 17:151-183.
37. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Inter Med.* 1997; 157: 2413-2446.
38. Hansson L. et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.