

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗОФЕНОПРИЛОМ С ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Занчетти А.¹, Парати Ж.², Малакко Э.³

Центр клинической физиологии и гипертензии, Главная больница Милана¹, Милан; Больница св. Луки², Милан; Больница Л. Сакко³, Милан, Италия.

Резюме

Достижение целевых уровней артериального давления (АД) в условиях повседневной клинической практики представляет собой одну из наиболее важных проблем, которые приходится решать клиницистам при лечении пациентов с гипертензией. В настоящее время признана необходимость назначения не менее двух антигипертензивных препаратов для достижения оптимального контроля давления у большинства больных. В связи с тем, что целевые уровни АД при лечении гипертензии продолжают снижаться, комбинации антигипертензивных препаратов все чаще назначаются в качестве терапии первого ряда.

Фиксированная комбинация зофеноприла с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 30/12,5 мг/сут одобрена для лечения мягкой и умеренной гипертензии в Италии, Франции, Швейцарии и Греции. В клинических исследованиях, сравнивавших сочетание зофеноприла с ГХТ с монотерапией каждым из этих препаратов, была продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии в отношении нормализации АД. Этот эффект был особенно выражен в одном из исследований, в которое вошли больные, не отвечавшие на монотерапию зофеноприлом. Кроме того, в выполненных вплоть до настоящего времени клинических исследованиях комбинированная терапия показала стойкий, постоянный контроль АД на протяжении всего суточного междозового интервала.

Несмотря на большую эффективность сочетания зофеноприла с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут, прямое сравнение безопасности комбинированной терапии и монотерапии каждым из этих препаратов не выявило достоверных различий по характеру, тяжести и частоте связанных с лечением побочных эффектов. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами были головная боль, головокружение, кашель и полиурия. В одном из исследований частота прекращения лечения в группе комбинированной терапии была ниже, чем в группе монотерапии зофеноприлом.

Таким образом, комбинация зофеноприла с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут, по сравнению с монотерапией зофеноприлом либо ГХТ, обеспечивает более эффективный контроль АД у большего числа больных. При этом профиль переносимости для комбинированной терапии сопоставим с таковым для монотерапии каждым из этих препаратов. Хорошая переносимость комбинации зофеноприла с ГХТ может приводить к улучшению приверженности терапии. Результаты выполненных вплоть до настоящего времени клинических исследований позволяют предположить, что эффективная и безопасная комбинированная терапия зофеноприлом с ГХТ способна расширить возможности лекарственного лечения у пациентов с мягкой либо умеренной гипертензией и отсутствием адекватного контроля АД на фоне монотерапии, а также у больных, которым требуется быстрый, усиленный контроль АД.

Ожидается, что к 2025 г. артериальной гипертензией (АГ) будут страдать приблизительно 1,5 миллиарда человек. Без успешного внедрения в практику комплексных программ эффективного лечения и профилактики АГ распространенность гипертензии будет нарастать по мере старения населения [1]. Региональные и популяционные различия в распространенности АГ могут быть отчасти обусловлены различиями в классификации и методах внедрения классификационных критериев в клиническую практику [2]. Тем не менее, по общим оценкам, около 37% взрослого населения развитых стран страдают АГ (данные 2000 г.). Распространенность гипертензии среди лиц старше 70 лет достигает 90% [3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой ведущую причину смертности в странах Запада. В то же время постоянно растет вклад ССЗ в заболеваемость и смертность населения разви-

вающихся стран [4]. АГ является ведущим независимым фактором риска развития ССЗ [4]. В частности, наиболее точным индикатором уровня сердечно-сосудистого риска является повышение систолического АД (САД) [5]. Этот избыточный риск особенно высок у больных с умеренной и тяжелой АГ. Тем не менее, повышение риска наблюдается даже у пациентов с относительно небольшим подъемом диастолического АД (ДАД) либо САД (до 90–99 и 140–159 мм рт. ст., соответственно), что отражает континуум риска ССЗ по мере нарастания уровней давления [6]. Анализ данных Фрамингемского исследования показал, что даже у лиц с высоким нормальным АД (САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст.) уровень сердечно-сосудистого риска существенно повышается [6]. Так, по сравнению с участниками с оптимальным контролем давления (САД <120 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст.), среди лиц с высоким нор-

мальным АД риск ССЗ был повышен (стандартизованное отношение рисков 2,5 для женщин и 1,6 для мужчин).

Эффективное лечение АГ приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений [7, 8]. Мета-анализ, охвативший более 47000 пациентов, показал, что стойкое снижение ДАД на 5–6 мм рт. ст. сопровождается уменьшением риска сердечной недостаточности на >50%, инсульта — на 40% и коронарной болезни сердца — на 20–25% [6]. Согласно данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), в которое вошли приблизительно 19000 пациентов, минимальная частота основных сердечно-сосудистых событий наблюдалась при достижении среднего уровня ДАД 82,6 мм рт. ст. Кроме того, анализ данных в подгруппах продемонстрировал, что у больных с АГ и сахарным диабетом, рандомизированных в группу целевого ДАД ≤80 мм рт. ст., риск основных сердечно-сосудистых событий уменьшался на 50% [8].

1. Контроль артериального давления у пациентов с гипертензией

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению гипертензии и Европейского общества кардиологов (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, 2003), решение о начале антигипертензивной терапии должно основываться на исходном уровне суммарного сердечно-сосудистого риска, а также на уровнях САД и ДАД, регистрируемых у больного [9]. При мягкой АГ в качестве терапии первого ряда рекомендуется несколько классов лекарственных средств [9], все из которых позволяют добиться сопоставимого снижения АД [10]. Тем не менее, выбор того или иного класса антигипертензивных препаратов определяется индивидуальными особенностями пациента и его профилем риска [9].

Согласно руководству ESH/ESC, при лечении АГ целесообразно назначение препаратов пролонгированного действия, которые обладают антигипертензивной активностью не менее 24 ч и, таким образом, могут назначаться один раз в сутки [9]. При этом улучшается приверженность терапии и уменьшается вариабельность АД, что может обеспечивать более эффективную защиту в отношении основных сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней.

В современных руководствах по лечению АГ целевые уровни давления составляют ≤140/90 мм рт. ст. (<130/80 мм рт. ст. при наличии сопутствующей патологии, например, сахарного диабета или заболеваний почек) [9, 11, 12]. Тем не менее, согласно результатам выполненных в США и странах Европы исследований, в условиях реальной клинической практики доля больных с оптимальными уровнями АД остается

относительно небольшой [2]. Так, в исследовании NHANES (National Health and Examination Survey) было продемонстрировано, что лишь у 31% американских пациентов удается достичь контроля АГ [13]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в странах Европы и Азии, где частота адекватного контроля АД у больных с гипертензией не превышает 20% [2].

1.1. Обоснование назначения комбинированной терапии

В настоящее время признана необходимость назначения не менее двух антигипертензивных препаратов для достижения оптимального контроля давления у большинства пациентов с АГ [1, 8]. В руководстве ESH/ESC рекомендуется назначение либо низкодозовой монотерапии, либо низкодозовой комбинированной терапии двумя препаратами (например, β-адреноблокатором и диуретиком, или ингибитором АПФ и диуретиком) [9]. В Седьмом Докладе Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee, (JNC-7)) отмечается, что при недостижении адекватного контроля АД при монотерапии показано дополнительное назначение второго препарата из другого класса антигипертензивных лекарственных средств [11]. В исследовании HOT было продемонстрировано, что комбинированная терапия ассоциируется с более выраженным снижением АД и большей частотой ответа на лечение [8, 14]. В целом, уровни ДАД ≤90 мм рт. ст. удалось добиться у 85% участников этого исследования, но при этом лишь одна треть пациентов оставалась на монотерапии. Следует отметить, что при низкодозовой комбинированной терапии двумя препаратами (второй этап лечения) оптимальный контроль давления наблюдался у 27% больных.

Относительно низкая частота лечения пациентов с АГ и достижения целевых уровней давления не может объясняться лишь недостаточной приверженностью больных терапии [15]. Как показало исследование HOT, у большинства пациентов монотерапия не способна снизить АД до целевых уровней.

Принято считать, что комбинированная терапия фиксированными дозами антигипертензивных препаратов характеризуется большей эффективностью в отношении достижения целевых уровней АД и лучшей приверженностью лечению, чем монотерапия нарастающими дозами каждого из компонентов комбинированной терапии по отдельности [16]. Более того, при комбинированной терапии фиксированными дозами снижение АД не сопровождается нарастанием частоты побочных эффектов, что нередко наблюдается при увеличении дозы на фоне монотерапии [17, 18].

1.2. Комбинированная терапия фиксированными дозами ингибитора АПФ и диуретика

Эффективная комбинация фиксированных доз двух антигипертензивных препаратов должна включать в себя лекарственные средства с взаимодополняющими механизмами действия. При этом антигипертензивный эффект должен как минимум не уступать таковому для монотерапии каждым из препаратов по отдельности либо для ступенчатой комбинированной терапии. Кроме того, комбинированная терапия фиксированными дозами должна обладать высокой эффективностью в отношении защиты органов-мишеней и минимальной частотой побочных эффектов (включая гемодинамические и гуморальные побочные эффекты) [17, 18].

Комбинация ингибитора АПФ с диуретиком обладает двумя важными преимуществами [17, 18]. Во-первых, использование низких доз диуретика уменьшает вероятность развития неблагоприятных метаболических эффектов, нередко возникающих на фоне приема высоких доз мочегонных препаратов. Кроме того, каждый из компонентов комбинированной терапии частично нивелирует нежелательное действие другого компонента. В частности, ингибиторы АПФ препятствуют снижению сывороточных уровней калия на фоне приема тиазидных диуретиков. Во-вторых, комбинированная терапия обеспечивает более эффективную протекцию органов-мишеней у пациентов с гипертензией. Так, было показано, что прием ингибиторов АПФ в сочетании с диуретиками эффективно уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка [19]. В клинических исследованиях у больных с АГ и сахарным диабетом комбинация ингибитора АПФ и диуретика замедляла прогрессирование почечной недостаточности при диабетической и иных вариантах нефропатии [20–22].

2. Клиническая эффективность комбинированной терапии зофеноприлом с гидрохлоротиазидом

Зофеноприл, высоко липофильный ингибитор АПФ, характеризуется длительным временем присутствия в органах и тканях и продолжительным ингибированием АПФ в ткани сердца [23]. Фиксированная комбинация зофеноприла с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 30/12,5 мг/сут одобрена для лечения мягкой и умеренной гипертензии в Италии, Франции, Швейцарии и Греции. В ряде ранее выполненных клинических исследований была продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в отношении снижения уровней АД по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [24, 25]. Этот эффект был особенно выражен в одном из исследований, в которое вошли больные, не отвечавшие на монотерапию зофеноприлом [25].

Следует особо отметить три исследования, в которых была изучена клиническая эффективность комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ [24, 25]. Во всех исследованиях стойкое повышение исходных уровней АД было подтверждено при повторных измерениях САД и ДАД в положении сидя или стоя, в ходе простого слепого вводного периода продолжительностью 2–4 недели. Критериями включения были уровни ДАД в положении сидя 95–110 мм рт. ст. в исследовании дозозависимости антигипертензивного эффекта [24], 95–115 мм рт. ст. в сравнительном исследовании с использованием параллельных групп [25] и 90–110 мм рт. ст. в исследовании пациентов, не отвечавших на монотерапию [25]. Дополнительным критерием включения была вариабельность уровней АД на каждом визите и между отдельными визитами (<10 мм рт. ст.). В фазе рандомизированного, двойного слепого вмешательства изучаемые препараты назначались один раз в сутки, в одно и то же время. Уровни АД измерялись приблизительно через 24 ч после приема последней дозы с использованием манжеточного сфигмоманометра. В исследовании дозозависимости антигипертензивного эффекта также выполнялось амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД).

2.1. Исследование дозозависимости антигипертензивного эффекта

Результаты 12-недельного многоцентрового исследования дозозависимости антигипертензивного эффекта, выполненного у 353 пациентов с эссенциальной гипертензией, показали, что комбинированная терапия зофеноприлом с ГХТ в дозах 30/12,5 либо 60/12,5 мг/сут была более эффективной в отношении стойкого, постоянного контроля АД на протяжении всех суток, чем монотерапия каждым из этих препаратов [24].

В данном исследовании больные в возрасте 18–75 лет рандомизировались в группы двойной слепой терапии только зофеноприлом (15, 30 или 60 мг/сут), только ГХТ (12,5 или 25 мг/сут), комбинацией зофеноприла (15 или 30 мг/сут) с ГХТ (12,5 или 25 мг/сут), либо комбинацией зофеноприла с ГХТ в дозе 60/12,5 мг/сут. Длительность терапии составила 12 недель. Частота основной конечной точки (доля пациентов с нормализацией офисного АД – ДАД в положении сидя <90 мм рт. ст.) была выше при приеме комбинации зофеноприла с ГХТ, по сравнению с монотерапией сопоставимыми дозами зофеноприла либо ГХТ. Большая эффективность комбинированной терапии достигала уровня статистической значимости для доз 30/12,5 мг/сут, 60/12,5 мг/сут и 30/25 мг/сут ($p < 0,05$; рис. 1).

При приеме комбинации зофеноприла 30 мг/сут с ГХТ 12,5 мг/сут нормализация АД, достигалась у 57% пациентов по сравнению с 33% при монотера-

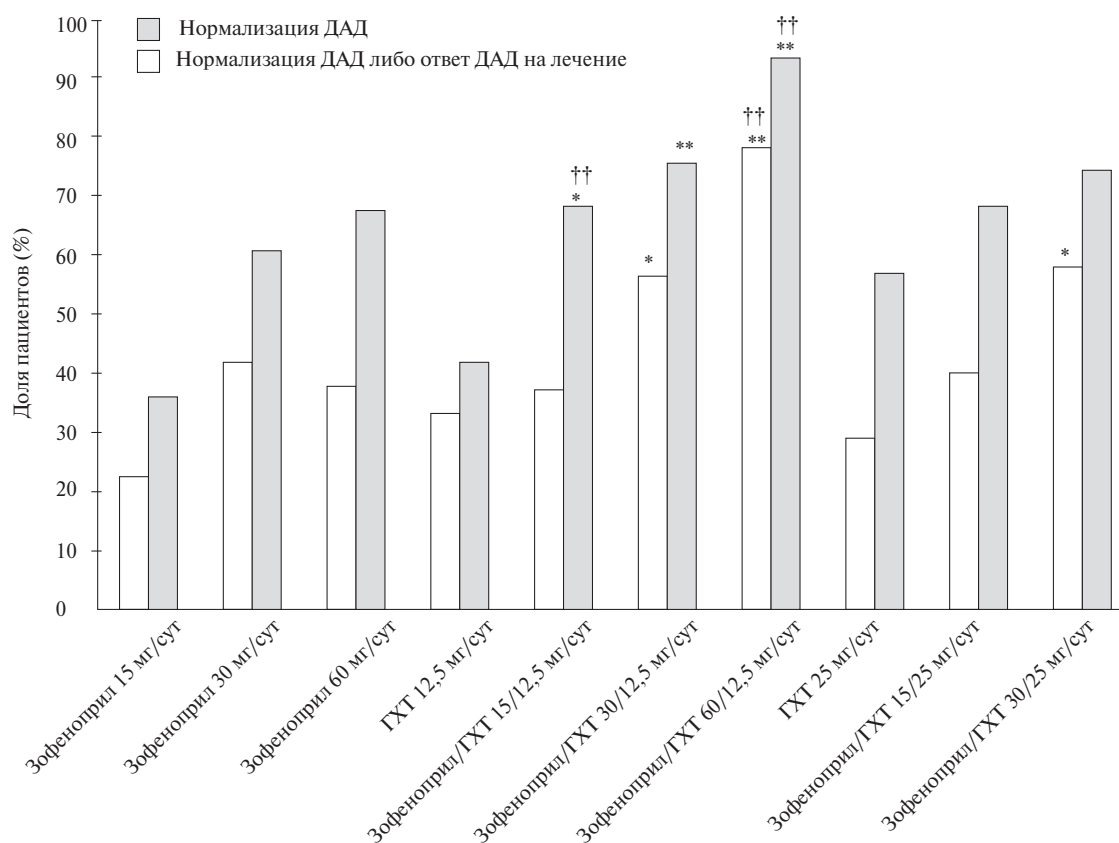


Рис. 1. Частота нормализации диастолического артериального давления (ДАД), а также нормализации либо ответа ДАД на лечение у 353 пациентов с эссенциальной гипертензией — участников 12-недельного рандомизированного, двойного слепого исследования дозозависимости, в котором комбинированная терапия зофеноприлом с гидрохлоротиазидом (ГХТ) сравнивалась с монотерапией зофеноприлом либо ГХТ (анализ данных в группах рандомизации). Воспроизведено с разрешения из Parati et al. [24].

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; нормализация ДАД — ДАД в положении сидя <90 мм рт. ст.; ответ ДАД на лечение — снижение ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ для сравнений с монотерапией зофеноприлом; † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$ для сравнений с монотерапией ГХТ.

пии ГХТ в дозе 12,5 мг/сут ($p < 0,05$). В целом, у 76% больных, получавших комбинированное лечение в дозе 30/12,5 мг/сут, регистрировалась нормализация АД либо снижение исходного ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. (ответ на терапию), по сравнению с 42% на фоне монотерапии ГХТ в дозе 12,5 мг/сут ($p < 0,01$). В группе комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 60/12,5 мг/сут отмечалось дальнейшее увеличение доли больных с нормализацией давления. При этом повышение дозы ГХТ с 12,5 до 25 мг/сут не сопровождалось повышением частоты нормализации АД, как для монотерапии ГХТ, так и для комбинированного лечения этим препаратом с зофеноприлом в дозировках 15 и 30 мг/сут.

Как суточная, так и почасовая динамика АД была более выраженной для комбинации зофеноприла с ГХТ в дозах 30/12,5, 60/12,5 и 30/25 мг/сут, чем для монотерапии каждым из этих препаратов по отдельности. Более того, более высокие значения индекса сглаживания, полученные при СМАД, свидетельствовали о более эффективном контроле давления на протяжении всего междозового интервала при

комбинированной терапии (особенно в дозах 30/12,5, 30/25 и 60/12,5 мг/сут), по сравнению с монотерапией зофеноприлом либо ГХТ (рис. 2). Поскольку общее соотношение пользы и риска было наиболее благоприятным для сочетания зофеноприла 30 мг/сут с ГХТ 12,5 мг/сут, данная комбинация была дополнительно изучена в ходе двух сравнительных исследований.

2.2. Сравнительные исследования

В двух международных, многоцентровых рандомизированных, двойных слепых исследованиях в параллельных группах изучалась эффективность комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут в сравнении с эффективностью монотерапии зофеноприлом в дозе 30 мг/сут. Результаты этих исследований были представлены на международных конференциях и опубликованы в виде тезисов [25].

Было показано, что у 463 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в возрасте 18–75 лет, 36-недельная терапия комбинацией зофеноприла с ГХТ более

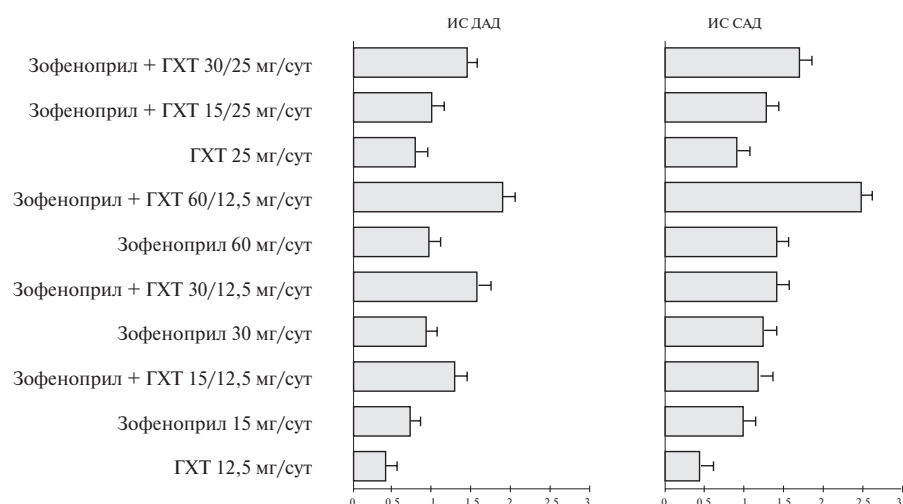


Рис. 2. Индекс сглаживания (ИС) для диастолического и систолического артериального давления (ДАД, САД) в 10 группах вмешательства в исследовании дозозависимости, в котором сравнивалось лечение зофеноприлом с гидрохлортиазидом (ГХТ) в виде моно- либо комбинированной терапии. Данные представлены для 353 пациентов с эссенциальной гипертензией (анализ данных в группах рандомизации), в виде $M \pm m$. Воспроизведено с разрешения из Parati et al. [24].

эффективно снижала уровни АД, чем монотерапия зофеноприлом. Так, после 4-недельного периода «отмывания» и 12 недель терапии частота снижения ДАД и САД, а также доля отвечающих на лечение пациентов была достоверно выше при приеме комбинации зофеноприла с ГХТ по сравнению с приемом одного зофеноприла (табл. 1; $p < 0,001$).

Во втором исследовании, включавшем 369 больных в возрасте 18–70 лет, была подтверждена эффективность комбинированной терапии при лечении мягкой и умеренной АГ, не отвечающей на монотерапию зофеноприлом [25]. После 4-недельного вводного периода плацебо пациентам, которые отвечали критериям включения, назначался зофеноприл в дозе 30 мг/сут. Простой слепой прием зофеноприла продолжался в течение 4 недель. В последующем участники, не отвечавшие на лечение (САД/ДАД $\geq 130/85$ мм рт. ст. и/или снижение САД < 20 мм рт. ст. и/или снижение ДАД < 10 мм рт. ст.), рандомизировались в отношении двойной слепой терапии комбинацией зофеноприла с ГХТ (30/12,5 мг/сут) либо только зофеноприлом (30 мг/сут) в течение 8 недель. По сравнению с монотерапией, комбинированная терапия зофеноприлом с ГХТ приводила к достоверно более выраженному снижению АД и более высокой частоте ответа на лечение (табл. 1). К 8-й неделе лечения уровни АД достигли фазы плато в группе монотерапии зофеноприлом, продолжая снижаться в группе комбинированной терапии.

3. Безопасность и переносимость комбинированной терапии зофеноприлом с гидрохлортиазидом

По результатам контролируемых клинических исследований, в общей сложности включивших около 600 пациентов с АГ, частота развития побочных

эффектов при комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ соответствовала таковой при монотерапии каждым из этих двух препаратов [26]. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами были головокружение, головная боль и кашель, что типично для лечения ингибиторами АПФ. Как правило, побочные эффекты были слабо либо умеренно выражены, и их частота не зависела от возраста и пола больных.

В исследовании дозозависимости общая частота развития побочных эффектов составила 9,9% [24]. Большинство побочных эффектов (64,3%) были слабо выражены. С терапией было связано 61,9% побочных эффектов, и прекращение лечения, как правило, сопровождалось их исчезновением. Частота развития связанных с лечением побочных эффектов была сопоставимой между группами терапии; наиболее часто отмечались кашель и полиурия. В исследовании дозозависимости переносимость комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут была лучше, чем для приема зофеноприла с ГХТ в дозе 60/12,5 мг/сут [24]. Досрочное прекращение лечения имело место лишь у 1,7% больных. На фоне комбинированной терапии не отмечалось повышения исходных уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты.

Следует отметить, что в двух сравнительных исследованиях переносимость комбинации зофеноприла с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут была не хуже, чем для монотерапии зофеноприлом в дозе 30 мг/сут. На фоне комбинированного лечения не наблюдалось повышения исходного уровня частоты сердечных сокращений [25]. Среди участников исследования в параллельных группах доля больных, досрочно прекратив-

Таблица

Частота основных и дополнительных конечных точек в двух рандомизированных, двойных слепых исследованиях, сравнивавших комбинированную терапию зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут с монотерапией зофеноприлом в дозе 30 мг/сут у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (анализ данных в группах рандомизации) [25].

Исследование (число пациентов)	Препарат	Снижение АД (мм рт. ст.)		Частота ответа АД на терапию (%)	
		ДАД	САД	ДАД	САД
Сравнительное исследование в параллельных группах (n=463)	Зофеноприл/ГХТ	-14***	-20***	70***	57***
	Зофеноприл	-10	-12	61	48
Исследование не отвечающих на монотерапию пациентов (n=369)	Зофеноприл/ГХТ	-7*	-10**	64*	53*
	Зофеноприл	-5	-8	57	44

Примечание: а – ДАД <90 мм рт. ст., либо снижение ДАД на ≥10 мм рт. ст.; б – САД <140 мм рт. ст., либо снижение САД на ≥20 мм рт. ст.; с – участники данного исследования не отвечали на монотерапию зофеноприлом, продолжавшуюся 4 недели. АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ для сравнений с монотерапией.

ших лечение вследствие развития побочных эффектов, составила 6% при приеме комбинации зофеноприла с ГХТ и 11% при приеме только зофеноприла. В исследовании больных, не отвечающих на монотерапию, соответствующие показатели составили 2% и 2%. В обоих исследованиях побочные эффекты, приводившие к прекращению терапии, включали головную боль, кашель и головокружение. Тем не менее, при комбинированном лечении частота прекращения терапии для каждого побочного эффекта по отдельности не превышала 1%.

4. Роль терапии ингибиторами АПФ в защите органов-мишеней

В настоящее время считается, что повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности связано не только с АГ и другими традиционными факторами риска (например, гиперлипидемией и сахарным диабетом), но и с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [27, 28]. Ангиотензин II, основной эффекторный пептид РААС, обладает непосредственным действием на различные органы и ткани, включая эндотелий, сосуды и почки [27].

Таким образом, препараты, активно препятствующие синтезу ангиотензина II – в частности, ингибиторы АПФ – способны оказывать не только антигипертензивный эффект, но и протективное действие в отношении органов-мишеней. Результаты клинических исследований ингибиторов АПФ, например, HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease),

подтверждают эффективность данного класса препаратов в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [29, 30]. В исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) было показано, что терапия ингибитором АПФ зофеноприлом эффективно снижает смертность у больных, перенесших ИМ [31]. Способность ингибиторов АПФ снижать заболеваемость и смертность, а также уменьшать выраженность ремоделирования левого желудочка после перенесенного ИМ была также продемонстрирована в целом ряде крупных исследований, таких как SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) [32], SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [33] и PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) [34].

Органопротективные свойства ингибиторов АПФ были подтверждены в исследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes in HOPE) [35]. В данное исследование были включены 3577 участников исследования HOPE – пациентов с сахарным диабетом и либо наличием ССЗ в анамнезе, либо, как минимум, одним фактором сердечно-сосудистого риска. Терапия ингибитором АПФ рамиприлом ассоциировалась с достоверным снижением риска развития основной комбинированной конечной точки (инсульт, ИМ или сердечно-сосудистая смерть), отдельных компонентов основной конечной точки, а также клинически выраженной нефропатии.

В доклинических исследованиях комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ было установлено, что данная комбинация препаратов не только преду-

преждает развитие гипертензии, но и обеспечивает более надежную защиту органов-мишеней по сравнению с комбинацией эналаприла с ГХТ [36]. Об этом свидетельствует снижение смертности, нормализация морфологических и функциональных почечных нарушений, включая улучшение параметров экскреции у крыс с гипертензией по результатам оценки 8-недельного плацебо-контролируемого исследования.

5. Роль комбинированной терапии в лечении артериальной гипертензии

Достижение целевых уровней АД в условиях повседневной клинической практики представляет собой одну из наиболее важных проблем, которые приходится решать клиницистам при лечении пациентов с гипертензией. Широко признана концепция оптимальной гипертензивной терапии как эффективного, быстрого снижения уровней АД при условии хорошей переносимости и, таким образом, высокой приверженности терапии.

Использование комбинированной терапии при лечении пациентов с АГ рекомендуется руководствами ESH/ESC, JNC-7 и Всемирной организации здравоохранения совместно с Международным обществом по изучению гипертензии (WHO/International Society of Hypertension, 2003) [9, 11, 12]. В руководствах ESH/ESC и JNC-7 признается, что большинству больных для достижения целевых уровней АД требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов [9, 11]. Более того, у пациентов с АД, превышающим целевые уровни более чем на 20/10 мм рт. ст., в качестве стартовой терапии возможно одновременное назначение двух препаратов либо комбинированная терапия фиксированными дозами. Комбинированная терапия также показана пациентам с сочетанием АГ и сопутствующей патологии (например, сахарного диабета и хронических заболеваний почек), когда необходимо быстрое снижение АД [9, 11].

Комбинированное лечение все чаще назначается в качестве терапии первой линии, поскольку для всех пациентов и, в частности, для больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, рекомендуются все более низкие целевые уровни АД. В большинстве клинических руководств [9, 11] в качестве альтернативы монотерапии рассматривается сочетание двух антигипертензивных препаратов различных классов. Тем не менее, многие клиницисты отмечают, что при этом варианте терапии сложно варьировать дозы каждого препарата в зависимости от ответа пациента на лечение. Следует подчеркнуть, что для комбинаций фиксированных доз препаратов доза каждого из лекарственных средств была тщательно подобрана на основании оптимального снижения АД и минимальной частоты побочных эффектов у наибольшего числа больных [18].

Комбинированная терапия фиксированными дозами ингибитора АПФ и диуретика, в отличие от монотерапии, предоставляет клиницистам возможность достижения контроля АД без трудоемкого предварительного титрования доз.

Результаты исследования дозозависимости, сравнивавшего комбинированную терапию зофеноприлом с ГХТ с монотерапией каждым из этих препаратов, убедительно продемонстрировали, что комбинированная терапия характеризуется более выраженным антигипертензивным эффектом и большей частотой нормализации АД [24]. Кроме того, комбинированная терапия обеспечивала стойкий, постоянный контроль АД на протяжении всего суточного междозового интервала. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация зофеноприла с ГХТ может быть показана больным, не достигавшим целевых уровней АД при приеме только зофеноприла в дозе 30 мг/сут либо только ГХТ в дозе до 25 мг/сут. В тщательно спланированном исследовании была подтверждена большая антигипертензивная эффективность комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут по сравнению с монотерапией зофеноприлом в дозе 30 мг/сут [25]. Преимущество комбинации зофеноприла с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут в отношении нормализации АД было особенно очевидно в исследовании, в которое вошли пациенты, не отвечавшие на монотерапию зофеноприлом [25].

В целом, профиль переносимости комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ соответствует таковому для каждого препарата по отдельности [24–26]. Прямое сравнение комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут с монотерапией зофеноприлом либо ГХТ не выявило достоверных различий по характеру, тяжести и частоте связанных с лечением побочных эффектов [25]. Головная боль, головокружение, кашель и полиурия были наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами. Безопасность комбинации зофеноприла с ГХТ не зависела от возраста и пола. Следует отметить, что частота досрочного прекращения лечения вследствие побочных эффектов была ниже в группе комбинированной терапии по сравнению с группами монотерапии [25].

С учетом результатов исследования SMILE [31], в котором монотерапия зофеноприлом снижала частоту смерти и тяжелой сердечной недостаточности после перенесенного ИМ, ожидается, что комбинированная терапия фиксированными дозами зофеноприла с ГХТ (30/12,5 мг/сут) продемонстрирует дополнительную вазо- и кардиопротективную эффективность. Результаты экспериментальных исследований подтверждают кардио-, вазо- и нефропротективное действие комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ [36]. Эти данные предстоит подтвердить

в будущих, тщательно спланированных клинических исследованиях.

6. Заключение

Таким образом, согласно результатам клинических исследований комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут, комбинированное лечение ассоциируется с большей частотой оптимального контроля АД по сравнению с монотерапией зофеноприлом в дозе 30 мг/сут. При этом профиль переносимости комбинированной терапии соответствует таковому для монотерапии каждым из этих двух препаратов, что может приводить к повышению приверженности лечению. На основании результатов клинических исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность комбинированной терапии зофеноприлом с ГХТ в дозе 30/12,5 мг/сут, можно предположить, что данная комбинация расширит возможности лекарственной

терапии у пациентов с отсутствием адекватного контроля АД на фоне монотерапии, а также у больных, которым требуется быстрый, усиленный контроль АД. Будущие исследования с более длительными сроками наблюдения позволят полнее изучить роль комбинированной терапии фиксированными дозами зофеноприла с ГХТ в лечении гипертензии.

Благодарность

Профессор Занчетти предоставлял консультационные услуги компании Menarini, а также получал лекторские гонорары от этой компании. Кроме того, профессор Занчетти выступал в качестве эксперта при регистрации комбинированного препарата, содержащего зофеноприл с ГХТ. Д-р Парати и д-р Малакко предоставляли консультационные услуги компании Menarini. Данная статья была подготовлена при финансовой поддержке компании Menarini.

Литература

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 212–23.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–9.
- Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005; 112: 1651–62.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
- Franklin S, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of 24. Parati G, Omboni S, Malacco E, et al. Antihypertensive efficacy blood pressure to coronary heart disease risk change with of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulaaging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: tory blood pressure. *Blood Pressure* 2006; 15 Suppl. 1: 7–17 1245–9.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (18): 1291–7.
- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
- 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) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–53.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
- National Heart, Lung and Blood Institute. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. NIH Publication No. 03–5233, 2003 May.
- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–92.
- Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *IAMA* 2003; 290 (2): 199–206.
- Hansson L, Zanchetti A, for the HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Pressure* 1997; 6: 313–7.
- Wetzels GEC, Nelemans P, Schouten IS, et al. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 1849–55.
- Moser M. Rationale for combination therapy in the management of hypertension. *J Clin Hypertens* 2003; 5 (6 Suppl. 4): 17–25.
- Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 Suppl. L: L5–9.
- Mancia G, Grassi G. Rationale for the use of a fixed dose combination in the treatment of hypertension. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 Suppl. L: L14–19.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464–70.
- Lewis EI, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-convecting-enzyme therapy on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
- Giatras I, Lau I, Levey AS, et al. Effect of angiotensin-convecting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127 (5): 337–45.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from well controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2095–110.
- Borghi C, Ambrosioni E. Zofenopril: a review of the evidence of its benefits in hypertension and acute myocardial infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (5): 371–84.
- Parati G, Omboni S, Malacco E, et al. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure. *Blood Pressure* 2006; 15 Suppl. 1: 7–17.

С остальными источниками (25–36) литературы можно ознакомиться в издательстве.

Поступила 15/09 – 2011