

«Принудительная» приверженность, или «как бы чего не вышло»

А. В. Носова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Сотрудники кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова совместно с компанией «Гедеон Рихтер» и Московским экспериментальным молодежным театром под руководством Вячеслава Спесивцева организовали ряд арт-конференций, посвященных АГ — одному из главных социально значимых заболеваний, но конференций с очень оригинальной интригой. В Россию пожаловала первая полипиллюля под названием Эквамер.

Однако все по порядку. Как в каждом спектакле, здесь есть действующие лица, и среди них:

- большой выдумщик — А. Л. Вёрткин, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова;
- ученик большого выдумщика — А. В. Наумов, д. м. н., профессор той же кафедры;
- надежная помощница выдумщика и его ученика — М. Сергеева, врач общей практики;
- герои комедии Н. В. Гоголя «Ревизор» — актеры Московского экспериментального молодежного театра.

Действие комедии «Ревизор» происходит в современном Гоголю обществе с его пороками, которые чиновники не хотели публично показывать. Пьесу долго не желали ставить. Потребовалось вмешательство В. А. Жуковского, который лично убедил императора в том, что «в комедии нет ничего неблагонадежного, что это только веселая насмешка над плохими провинциальными чиновниками».

Комедия сразу же понравилась зрителям, многие фразы из нее стали крылатыми. Да и сегодняшнему читателю произведение наверняка покажется интересным и актуальным.

Работу над пьесой Н. В. Гоголь начал осенью 1835 года. Традиционно считается, что сюжет был подсказан ему А. С. Пушкиным. Подтверждением этому служат воспоминания русского писателя Владимира Соллогуба: «Пушкин познакомился с Гоголем и рассказал ему про случай, бывший в г. Устюжна Новгородской губернии (сейчас — Вологодской области) — о каком-то проезжем господине, выдавшем себя за чиновника министерства и обобравшем всех городских жителей». По другой версии, также описанной В. Соллогубом, за ревизора самого Пушкина 2 сентября 1833 года принял нижегородский генерал-губернатор Бутурлин, когда Александр Сергеевич прибыл в Нижний Новгород для сбора материалов о пугачевском бунте.

Есть также предположение, что история произведения восходит к рассказам о командировке Павла Свинына в Бессарабию в 1815. За год до дебюта «Ревизора»

на эту же тему был опубликован сатирический роман А. Ф. Вельтмана «Неистовый Роланд». Еще ранее начала ходить в рукописи написанная Г. Ф. Квиткой-Основьяненко в 1827 году комедия «Приезжий из столицы, или Суматоха в уездном городе».

Во время создания пьесы Гоголь неоднократно писал А. С. Пушкину о ходе работы, порой желая ее бросить, но Пушкин настойчиво просил его не прекращать работу.

Сам Гоголь так отзывался о своей работе:

«В «Ревизоре» я решился собрать в одну кучу все дурное в России, какое я тогда знал, все несправедливости, какие делаются в тех местах и в тех случаях, где больше всего требуется от человека справедливости, и за одним разом посмеяться над всем». Вот и мы решили собрать все самое дурное, что можно найти в катанезе пациентов с АГ, «посмеяться» над рутинными проблемами и найти оригинальное решение с помощью Эквамера — инновационного комбинированного препарата для контроля основного сердечно-сосудистого риска.

Что такое Эквамер? Лидеры среди современных кардиологических лекарственных средств — лизиноприл, амлодипин, розувастатин — объединились, чтобы начать «ревизию» сосудистого риска пациентов в РФ.

АГ является одним из самых распространенных заболеваний. Почти 30% взрослых мира страдает ею. Ее влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность — это объект пристального изучения во всем мире. АГ относится к проблемам, которые представляют собой фундаментальную основу сердечно-сосудистого континуума, и обуславливает целый ряд причинно-следственных взаимосвязей, неблагоприятно сказывающихся на риске развития различных заболеваний и осложнений. АГ и ассоциированные с ней патологические нарушения тяжелым бременем ложатся на общество как в силу высокой распространенности в популяции, так и из-за тяжелых последствий.

В России около 45 млн человек имеют повышенное АД. В США и странах Западной Европы распространенность АГ незначительно отличается от средних показателей ее распространенности в России. Однако частота инсультов (самых грозных из осложнений АГ) у нас в стране в 4 раза выше, чем в Европе и США.

В России только 37% мужчин и 59% женщин информированы о наличии у них АГ, из них принимают медикаменты только 21,6% и 46,7% соответственно, а эффективно контролируют АД 5,7% и 17,5% соответственно.

Эффективные и безопасные антигипертензивные препараты вошли в медицинскую практику в 1960-х гг. и продолжают активно разрабатываться и исследоваться по сей день. В настоящее время к применению рекомендован широкий спектр представителей 5 классов современных антигипертензивных средств, предназначенных для лече-

Носова Анна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

ния АГ, профилактики ассоциированных с ней поражений органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений, а также для снижения риска смерти пациентов. Благодаря внедрению этих препаратов в рутинную практику лечения АГ в последние десятилетия во всем мире отмечается существенное улучшение контроля АД. Но параллельно с этим процессом происходят и другие — увеличение распространенности факторов риска развития АГ (избыточного веса, гиподинамии, неправильного питания, курения, постоянного и прогрессивного роста заболеваемости СД), а также старение популяции и, соответственно, возрастание количества и продление жизни пожилых людей со свойственной им предрасположенностью к АГ и обусловленным ею кардиоваскулярным проблемам.

Не стоит игнорировать расширяющийся рынок фармакологических и растительных агентов. Появление множества препаратов, широко рекомендуемых пациентам по причине целого ряда симптомов и синдромов, составляющих коморбидность, в конечном счете связано со снижением приверженности к лечению и с плохим контролем основных факторов риска летального исхода. Это, в свою очередь, делает проблему приверженности приоритетной при выборе стратегии ведения пациентов.

Факторы риска! Не сладостно ли для нас вкусно поесть, заздравно выпить, полежать на диване? Но инкогнито они уже начали свое черное дело (табл. 1).

Где-то табак, где-то молекула этилового спирта, а может и просто жирные кислоты из жареных на масле со сметаной ребрышек «поцарапали» клеточные мембраны, разрушили мембраны митохондрий, затормозили коферменты, и цикл Кребса замедлился, а клетки стали терять функциональность. Начинается синтез свободных радикалов; клетки «беспокоятся» и запускают синтез цитокинов (универсальных информационных молекул нашего организма). Из искры возгорится пламя! Вот и цитокины, запуская синтез друг друга и действуя по хитроумному плану, кстати, пока не известному ученым, приводят к «цитокиновому шторму».

Минуточку внимания! «Цитокиновый шторм» и есть патогенетическая основа развития и прогрессирования коморбидности.

Ну как тут не вспомнить «Ревизора»? В первой же сцене городничий рассказывает о приснившихся накануне ему каких-то двух необыкновенных крысах: «...право, таких я никогда не видывал: черные, неестественной величины! пришли, понюхали — и пошли прочь».

Вот, с подобных «крыс» и начинается путь коморбидного больного с АГ.

Патологоанатомическим субстратом АГ является сочетание адаптационных и дегенеративных (патологических) изменений сердца и сосудов. К адаптационным изменениям относятся гипертрофия ЛЖ, а также гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток меди и интимы сосудистой стенки.

Имеются основания полагать, что гипертрофия меди сосудистой стенки, как и миокарда ЛЖ, при соответствующем лечении отчасти обратима.

Дегенеративные изменения в сердце связаны с развитием дистрофии гипертрофированного миокарда — это обратная сторона процесса гипертрофии. Важную роль играет также его коронарогенное поражение вследствие ускоренного развития сопутствующего атеросклероза коронарных артерий, которое проявляется диффузным склерозом и интерстициальным фиброзом. В результате возникает сердечная недостаточность, которая становится одной из основных причин смерти таких больных.

По мере накопления эпидемиологических данных о естественном течении заболевания стал очевидным факт постоянного повышения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по мере повышения АД. Однако четко разграничить нормальный и патологический уровни АД оказалось невозможным, так как риск осложнений повышается при увеличении АД даже в пределах его нормального диапазона. При этом абсолютное большинство сердечно-сосудистых осложнений регистрируют у лиц с небольшим повышением АД.

У больных АГ прогноз зависит не только от уровня АД. Наличие сопутствующих факторов риска, степень вовлечения в процесс органов-мишеней, а также наличие ассоциированных клинических состояний имеют не меньшее значение, чем степень повышения АД. В связи с этим в современную классификацию введена стратификация больных с

Таблица 1. Факторы риска артериальной гипертензии

Факторы риска: <ul style="list-style-type: none"> • курение; • малоподвижный образ жизни; • нездоровое питание; • злоупотребление алкоголем; • наличие артериальной гипертензии у близких родственников; • ожирение; • сахарный диабет 		
Инсулинорезистентность	Морфологические и функциональные изменения	Эндотелиальное повреждение
Метаболические нозологии	Тип нозологий	Кардиоваскулярные
Ожирение Сахарный диабет	Базовые нозологии коморбидности	Артериальная гипертензия Атеросклероз
Рестарт синтеза цитокинов	Базовые патогенетические реакции	Ишемия органов и тканей Ресинтез цитокинов в артериальной стенке
Потеря функциональности тканей Дегенеративные процессы	Последствия цитокиновой агрессии	Ремоделирование стенки артерии и миокарда

зависимости от степени риска (табл. 2). Она основывается на традиционной оценке поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Данная классификация позволяет качественно оценить индивидуальный прогноз (чем выше риск, тем хуже прогноз) и выделить группы для преимущественной социально-медицинской поддержки.

Наши собственные данные анализа стационарных историй болезней и амбулаторных карт поликлиник одного из округов города Москвы продемонстрировали, что АГ явилась причиной большого количества острых сосудистых катастроф.

Менее изучены взаимоотношения между АГ и риском некардиоваскулярных проблем, хотя имеются определенные сведения о некоторой корреляции повышенного АД с рядом заболеваний, например дисфункцией почек, СД, а особенно с сочетанной патологией, то есть с диабетической нефропатией. Эти корреляции взаимны, то есть не только повышенное АД способствует развитию указанных заболеваний, но и они, в свою очередь, увеличивают риск АГ.

Забываясь о правильной стратегии гипотензивной терапии, мы должны учитывать коморбидные риски, связанные, с одной стороны, с полипрагмазией, с другой — с компонентами коморбидной патологии конкретного пациента.

Не стоит забывать о существовании не только сердечно-сосудистого, но и почечного континуума, часто наблюдается их одновременное и однонаправленное развитие. Это обусловлено и тем, что почки играют значительную роль в регуляции уровня АД, повышение которого является важным фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений, и тем, что почки сами становятся органом-мишенью.

Сердечно-сосудистые заболевания становятся основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), и наоборот, нарушения почечной функции имеют большое значение в патогенезе ХСН [8].

Таким образом, вполне обоснованным является термин «кардиоренальный континуум». Возникновение и прогрессирование цепи взаимосвязанных изменений в сердце и почках в рамках кардиоренального континуума обусловлены сходными гемодинамическими, нейрогуморальными и генетическими механизмами. Ключевая роль среди патофизиологических механизмов данного процесса принадлежит активации РААС [5].

РААС представляет собой двухкомпонентную систему, состоящую из циркулирующего и тканевого (интерстициального и внутриклеточного) компонентов. Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза, например компенсаторных реакций при возникновении гипертензивного криза, острой сердечной недостаточности.

Тканевая РААС — система длительного регулирования, обеспечивающая тоническое медленное действие на структуру и функции органов и тканей. Существование локальных РААС доказано на основании выявления всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, АПФ, ангиотензина II (Анг II) и ангиотензиновых рецепторов) в различных органах и тканях [9, 10]. С помощью иммуногистохимических методов все компоненты РААС обнаружены в сердце, периферических сосудах, почках, надпочечниках, легких, поджелудочной железе, печени и жировой ткани.

Именно тканевое звено РААС ответственно за развитие органных поражений. Компоненты локальной РААС вовлечены в процессы клеточного роста, пролиферации, апоптоза, ПОЛ, секреции гормонов, а также обладают провоспалительными и профибротическими свойствами [3, 4, 10, 12].

Гиперактивация локальной РААС в сердце стимулирует пролиферативные процессы в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках периферических сосудов. Гиперактивация РААС в почках способствует развитию клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентных артериол, а также нарушению проницаемости стенки клубочковых капилляров и уменьшению площади фильтрационной поверхности. В печени гиперактивация РААС вызывает развитие и прогрессирование фиброза.

Возникновение АГ, ее усиление, формирование атеросклеротической бляшки с последующей возможной дестабилизацией, диастолическая и систолическая дисфункции миокарда, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), сосудистое ремоделирование, нефропатия, сердечная недостаточность непосредственно связаны с гиперактивацией РААС [7].

В настоящее время стоит вопрос не о терапии патологического состояния как такового, а о лечении конкретного пациента с имеющимися у него факторами риска и сопут-

Таблица 2. Стратификация риска у больных артериальной гипертензией (АГ)

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Степень АГ		
	Первая (САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.)	Вторая (САД 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.)	Третья (САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.)
Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Субклиническое поражение органов-мишеней, хроническая болезнь почек 3 ст. или сахарный диабет	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Сердечно-сосудистые заболевания, ЦВБ, хроническая болезнь почек ≥ 4 ст. или сахарный диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

ствующей патологией. Фоновые заболевания, наследственные и приобретенные факторы риска, осложнения влияют на особенности нейрогуморальной регуляции у лиц с сердечно-сосудистой патологией, а следовательно, на особенности течения болезни и эффективность лечения.

Особого внимания требуют пациенты с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. К ним относятся больные с СД, метаболическим синдромом; пациенты, имеющие более трех факторов риска, САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.; САД > 160 мм рт. ст. при ДАД < 70 мм рт. ст., поражение органов-мишеней (ГЛЖ, умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке крови, уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или клиренса креатинина, микроальбуминурию, протеинурию, ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии или наличие атеросклеротической бляшки, увеличение жесткости стенки артерий); а также пациенты с ассоциированными клиническими состояниями (цереброваскулярными заболеваниями, гипертонической ретинопатией, заболеваниями периферических артерий, поражениями почек, ХСН, инфарктом миокарда, стенокардией) [11].

Все это необходимо учитывать при выборе наиболее рациональной медикаментозной терапии — средства, которое не только действовало бы на все звенья патологического процесса в рамках кардиоренального континуума, обладало высокой эффективностью и безопасностью, органопротекторными свойствами, снижало риск развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшало прогноз и качество жизни, но и могло бы назначаться при имеющейся сопутствующей патологии (заболеваниях печени, СД, поражении почек).

С учетом того факта, что ключевую роль в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний играет гиперактивация РААС, целесообразно применение препаратов, воздействующих на ее звенья: ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов Анг II.

Одна из наиболее часто назначаемых групп кардиологических препаратов — иАПФ, они доказали свою эффективность у пациентов с АГ, систолической дисфункцией ЛЖ, сердечной недостаточностью, СД, нефропатией [11]. Эти препараты не только эффективно снижают уровень АД, но также обладают кардио- и нефропротекторными свойствами, улучшают прогноз у больных с сердечно-сосудистой патологией, уменьшают риск развития коронарных событий. Несмотря на различия в химической структуре и фармакокинетике, большинство иАПФ эффективны при широком спектре кардиоваскулярных заболеваний [6].

Механизм действия иАПФ заключается в подавлении активности АПФ, что приводит к уменьшению образования Анг II — основного эффектора РААС. Кроме влияния на РААС, иАПФ вызывают прямое повышение концентрации кининов (в том числе брадикинина), простаглицлина и оксида азота, а также снижение концентрации катехоламинов и вазопрессина. Их применение позволяет уменьшить степень повреждения тканей и фиброз при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В целом иАПФ — гетерогенная группа препаратов. Она делится на активные лекарственные препараты и пролекарства.

Первые (каптоприл, лизиноприл, либенаприл, церонаприл) биологически активны и не подвергаются биотрансформации в печени, поэтому эффективность таких средств мало зависит от ее функционального состояния.

По способности растворяться в липидах иАПФ разделяют на липофильные и гидрофильные.

Липофильные связываются с белками крови, метаболизируются в печени и проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Гидрофильные иАПФ (лизиноприл) мало связываются с белками, благодаря чему не конкурируют в этом плане с прочими лекарственными препаратами, а следовательно, не изменяют их фармакокинетику и могут применяться в комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмическими препаратами, НПВП и многими другими лекарственными средствами [1].

Результаты множества проспективных рандомизированных контролируемых исследований антигипертензивной терапии убедительно показывают, что в подавляющем большинстве случаев невозможно достичь целевых значений АД с помощью монотерапии. Так, в исследовании HOT, считающемся сегодня классическим, на момент включения 59% пациентов получали монотерапию, тогда как через 3,2 года один препарат принимали лишь 32% участников. При этом отмечалась четкая зависимость между величиной целевого уровня ДАД и числом больных, получающих комбинированную терапию. Для достижения ДАД < 90 мм рт. ст. комбинированная терапия потребовалась в 63%, ДАД < 85 мм рт. ст. — в 68% случаев, а для ДАД < 80 мм рт. ст. — в 74% случаев (причем средняя величина ДАД в этой группе составила 81 мм рт. ст., то есть цель так и не была достигнута). И в других исследованиях частота назначения двух и более антигипертензивных препаратов также оказалась велика: в исследовании SHEP — 45%, MAPHY — 48,5%, ALLHAT — 62%, STOP-Hypertension — 66%, IPPPSH — 70%, INVEST — 84%, LIFE — 92%, COOPE — 93%, а в исследовании VA комбинация потребовалась всем пациентам.

Дополнительным аргументом в пользу применения комбинированной терапии могут служить и результаты исследования VALUE. Это крупное рандомизированное контролируемое исследование, включившее 15 313 пациентов, среди прочего показало, что жесткий контроль и более быстрое снижение АД обеспечивают лучшие исходы независимо от применяемого лекарственного препарата. Так, в подгруппе с немедленным ответом на лечение (снижение САД ≥ 10 мм рт. ст. у ранее нелеченых пациентов или САД ниже исходного в группе леченых) ОР комбинированного показателя сердечных событий статистически значимо снизился (на 12%), инсульта — на 17%, летальных исходов — на 10% по сравнению с подгруппой медленного ответа. Это испытание дало новые веские аргументы в пользу агрессивного, раннего и жесткого контроля АД. Очевидно, что такого эффекта легче достичь с помощью комбинированной терапии, частота которой в исследовании VALUE достигала 47,6% и 43,3% в группах валсартана и амлодипина соответственно.

Обоснование использования фиксированных комбинаций в терапии АГ:

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД;
- потенцирование антигипертензивных эффектов за счет синергизма действия;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- уменьшение количества визитов к врачу; возможность более быстрой нормализации АД без увеличения количества побочных эффектов;

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!

Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией¹



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,*}
- ◆ **Благоприятный профиль безопасности** с отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови²
- ◆ **Высокая приверженность терапии** благодаря однократному приему³

* См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%2b%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BB+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD&If=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

2. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

3. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8. Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56. www.g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников. Регистрационное удостоверение № ЛП-003094

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

- частая потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска;
- возможность расширения показаний для назначения; ослабление побочных эффектов, поскольку применяются компоненты в более низких дозах;
- доказанное увеличение числа больных, отвечающих на лечение, до 70–80%.

Существует несколько подходов к использованию комбинированной антигипертензивной терапии.

Первый подход — ступенчатый (add-on approach). Два-три препарата и более можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. После достижения целевого АД подобранная комбинация может быть использована для длительной поддерживающей терапии.

Второй подход — использование фиксированных комбинированных препаратов в виде усовершенствованных лекарственных форм. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения эффективной комбинации препаратов один раз в сутки.

В настоящее время все возможные комбинации могут быть разделены на несколько групп: установленные рациональные комбинации; возможные рациональные комбинации; возможные, но менее рациональные комбинации; нерациональные комбинации и комбинации, рациональность которых требует уточнения.

К наиболее рациональным комбинациям относят:

- антагонист кальция + иАПФ;
- диуретик + β -адреноблокатор;
- β -адреноблокатор + антагонист кальция (дигидропиридиновый).

Среди возможных рациональных комбинаций наиболее приемлемыми считаются:

- антагонист кальция + блокатор АТ1-рецепторов;
- антагонист кальция + агонист имидазолиновых I1-рецепторов;
- диуретик + блокатор АТ1-рецепторов.

Среди менее рациональных, но возможных назовем «антагонист кальция + диуретик, β -адреноблокатор».

Вместе с тем комбинированной терапии присущи и недостатки. Наиболее существенные из них — усложнение режима терапии и повышение ее стоимости, что негативно сказывается на приверженности больных к лечению. Последняя сама по себе является важнейшим фактором, определяющим частоту достижения целевых значений АД и, следовательно, эффективность терапии АГ и профилактики ее осложнений.

Решение данной проблемы — использование фиксированных комбинаций лекарственных препаратов.

Рациональность и эффективность комбинации иАПФ и антагониста кальция не нуждаются в представлении. Еще в 1992 г. F. Messerli провидчески назвал подобную возможную комбинацию «Роллс-Ройсом» современной антигипертензивной терапии, предполагая ее исключительно высокую эффективность.

Напомним, что героем встречи и основным «реvisorом» сердечно-сосудистого риска у отечественных пациентов стал комбинированный препарат Эквамер, который представляет собой рациональную комбинацию иАПФ (лизиноприла) с антагонистом кальция (амлодипином) и статином (розувастатином).

Амлодипин усиливает сосудистое воздействие лизиноприла за счет блокады кальциевых механизмов вазокон-

стрикции и атерогенеза, обеспечивая дополнительные антиангинальные, антиспастические и антисклеротические свойства. Помимо сложения всех терапевтических эффектов, лизиноприл ослабляет вызываемую амлодипином активацию РААС и симпатoadреналовой системы, что приводит к уменьшению рефлекторной тахикардии. Кроме того, по данным метаанализов, антагонисты кальция продемонстрировали эффективность в отношении профилактики инсульта.

Комбинация лизиноприла с амлодипином обладает фармакокинетическим профилем, обеспечивающим более чем 24-часовую продолжительность действия. За счет гидрофильности лизиноприла препараты в меньшей степени накапливаются в жировой ткани, и их действенность не снижается у тучных больных. Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим метаболическим синдромом, СД, ИБС и сердечной недостаточностью. По данным многоцентровых исследований, оба препарата относятся к средствам, улучшающим прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

Высокие качества комбинации иАПФ и антагониста кальция были также подтверждены в закончившемся крупном международном исследовании The Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension. В нем сравнивалось влияние двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10 700 больных АГ высокого риска — у 60% пациентов имелся СД, у 46% — ИБС, у 13% в анамнезе был мозговой инсульт. Средний возраст больных — 68,4 \pm 6,9 года, средний ИМТ — 31,0 \pm 6,3 кг/м².

Медикаментозный режим был следующим: первые 2 месяца 1-я группа больных получала сочетание иАПФ и антагониста кальция (беназеприл 40 мг и амлодипин 5 мг), 2-я — беназеприл 40 мг и диуретик гидрохлортиазид 12,5 мг. Затем в течение 3 месяцев у больных 1-й группы доза увеличивалась до 40 мг беназеприла и 10 мг амлодипина, у участников 2-й группы — до 40 мг беназеприла и 25 мг гидрохлортиазида. Можно было добавлять β - и α -адреноблокаторы, клонидин и петлевые диуретики (для достижения целевых величин АД: для большинства пациентов < 140/90 мм рт. ст., для больных с СД или поражением почек < 130/80 мм рт. ст.).

Исследование прекратили досрочно через 3 года, так как были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбинации антагониста кальция с иАПФ. При одинаковом контроле АД в группе больных, получавших иАПФ и антагонист кальция, статистически значимо (на 20%) снизился риск развития сердечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка) по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию иАПФ и диуретика. Данное исследование еще раз подтверждает целесообразность комбинации иАПФ и антагониста кальция.

Сам по себе прием препаратов — фактор, ухудшающий качество жизни. Многократный прием ухудшает его многократно. Особенно это актуально при лечении асимптомных или малосимптомных заболеваний. Но и при лечении тяжелых больных, осознающих необходимость терапии и получающих от нее реальное облегчение, сложная схема увеличивает риск некорректного приема препаратов. Чем сложнее схема приема, тем менее реально ее соблюдение, особенно если мы имеем дело с работающими пациентами.

Существует достаточно доказательств того, что прием лекарств один раз в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный и тем более многократный прием. Так, в одном из исследований, в котором использовался электронный мониторинг комплаентности, показано, что хорошая приверженность к лечению с соблюдением интервала между дозами 24-6 ч может быть достигнута у 49% больных, тогда как при двукратном приеме соблюдение интервала 12-3 ч успешно выполняется лишь 5% пациентов. Даже если не учитывать соблюдение междозового интервала, то доля больных, которые реально принимают препараты, назначенные дважды в сутки в течение 4 недель, составляет 45% при аналогичном показателе 70% при однократном приеме. К. Schroeder и соавт. провели анализ 9 исследований, 7 из которых выявили, что упрощение режима приема статистически значительно повышает комплаентность (с 8% до 19,6%).

Наиболее общими правилами повышения приверженности к терапии АГ могут служить следующие:

- информировать пациента о последствиях АГ;
- предоставить больному исчерпывающие и понятные (устные и письменные) инструкции по лечению;
- при назначении режима терапии учитывать образ жизни и потребности пациента;
- упростить лечение, снизив количество и кратность приема лекарств;
- информировать членов семьи об АГ и ее лечении;
- измерять АД дома, использовать системы с функцией напоминания;
- большое внимание уделять побочным эффектам (даже незначительным, с точки зрения врача) и быть готовым изменить дозы или препараты;
- поддерживать и поощрять приверженность пациента к терапии.

Реальная практика в России свидетельствует о катастрофически низкой приверженности к регулярному приему статинов при коррекции сердечно-сосудистого риска. Только в 0,2% случаев в РФ в схеме лечения сердечно-сосудистых больных присутствуют статины.

Проблема приверженности пациентов к длительной фармакотерапии возникает прежде всего в тех случаях, когда отсутствует ярко выраженная клиническая симптоматика и имеется необходимость в постоянном, часто на протяжении всей жизни, приеме лекарств. Эти два фактора нередко присутствуют одновременно и демотивируют пациента к выполнению рекомендаций врача. Очевидно, что нарушения липидного обмена относятся именно к таким патологиям, причем, в отличие от АГ или СД, при которых подавляющее большинство пациентов имеет возможность самоконтроля АД и уровня глюкозы крови, в этой клинической ситуации они вынуждены оценивать эффективность проводимого лечения только во время лабораторного обследования, назначаемого их лечащим врачом.

Статины снижают все риски! Этот вывод сделан на основании результатов 17 исследований, в которых приняли участие 132 568 пациентов, наблюдавшихся более 4 лет. За это время у больных, принимавших статины, отмечена меньшая частота нефатального инфаркта миокарда. Его ОР в сравнении с контролем был статистически значимо снижен (на 26%), а риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности за период наблюдения уменьшился на 10%.

Несомненно, что причина столь низкой частоты приема статинов — низкий комплаенс пациентов, обусловлен-

Рис. 1. Парадигма отечественного пациента. И вновь обратимся к произведению Н. В. Гоголя. Представим, что лечится городничий...



ный отсутствием «осязаемых» эффектов терапии (рис. 1). Данная ситуация является глобальной мировой проблемой. Потому неслучайно в последние годы на многих международных форумах обсуждается проблема создания и применения так называемой полипилюли (poly pill).

Этот термин был предложен в 2003 г. N. J. Wald и M. R. Low для обозначения фиксированной комбинации антиагреганта (ацетилсалициловой кислоты 75 мг), статина и препаратов для снижения АД (β-адреноблокатор, иАПФ и диуретик) в половинных дозах и фолиевой кислоты в дозе 0,8 мг. Фолиевая кислота была включена в состав полипилюли с целью снижения уровня гомоцистеина, но ее эффективность в уменьшении риска инфаркта миокарда и инсульта доказать не удалось, и в дальнейшем от нее отказались. N. J. Wald и M. R. Low выполнили метаанализ 15 крупных исследований и сделали вывод, что использование полипилюли у всех лиц старше 55 лет способно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость на 80%.

По данным метаанализа 7 исследований, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском полипилюля, состоящая из четырех компонентов (антиагреганта, статина, гидрохлортиазида и иАПФ), снижает риск развития ИБС на 62%, инсульта — на 60%, у пациентов с низким риском — на 44% и 21% соответственно.

С учетом наиболее мощных факторов кардиоваскулярного риска, таких как АГ и дислипидемия, привлекательными с позиции разработки полипилюли могут быть фиксированные комбинации антигипертензивных и гиполипидемических средств для лечения коморбидных больных с АГ. Данный комплексный подход не только дает возможность учесть распространенность коморбидных состояний, к которым мы привыкли за предшествующие годы, но также направлен на улучшение показателей приверженности, что, несомненно, оказывает значительное влияние на эффективность терапии. Таким образом, пациент вместо 3–4 препаратов с принципиальным режимом дозирования будет принимать только одну таблетку.

Каков опыт применения комбинации Эквамер у отечественных больных? В Российской программе ТРИУМВИРАТ (наблюдение в реальной клинической практике с включением пациентов лечебно-профилактических учреждений) целью стала оценка влияния комбинированной терапии лизиноприлом, амлодипином и розувастатином не только на уровень АД и липидов, но и на сердечно-сосудистый риск у больных с ранее неконтролируемой АГ [2].

После включения пациента в программу (основные критерии — неконтролируемая АГ на фоне лечения/неле-

ченая АГ и липидные показатели выше целевого уровня на фоне или без приема статинов) проводимая ранее недостаточно эффективная антигипертензивная терапия отменялась, за исключением β -блокаторов у больных АГ в сочетании с ИБС, и пациентам по решению врача назначались фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл (Экватор) один раз в сутки утром в одном из дозовых режимов (5/10 мг, 5/20 мг или 10/20 мг) и одновременно розувастатин (Мертенил) в дозе, необходимой для достижения целевого уровня АД. Лечение другими препаратами (ацетилсалициловой кислотой, сахароснижающими, антикоагулянтами и др.), которые больной принимал до включения в программу, продолжалось без изменений.

Исследуемая когорта — 1165 пациентов с АГ (41% мужчин и 59% женщин) с неконтролируемым АД в возрасте от 22 до 83 лет, средний возраст составил 59,2 года (30,2% пациентов были старше 65 лет). Из всех включенных в исследование только 7,8% участников впервые обратились к врачу по поводу повышенного АД.

При включении в исследование фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл была назначена в дозе 5/10 мг 57,6% пациентов, в дозе 5/20 мг — 21,5% и в дозе 10/20 мг — 20,9%.

На фоне индивидуально подобранной терапии комбинацией амлодипин/лизиноприл САД снизилось в ходе исследования со 164,7 мм рт. ст. до 129,8 мм рт. ст., а ДАД — с 97,3 мм рт. ст. до 80,4 мм рт. ст. Отмечено статистически значимое снижение ЧСС — с $72,8 \pm 9,6$ уд/мин до $68,1 \pm 6,7$ уд/мин ($p < 0,00001$). В конце исследования (через 3 месяца терапии) целевого значения САД (< 140 мм рт. ст.) достигли 80,4% больных, ДАД (< 90 мм рт. ст.) — 83% участников с ранее неконтролируемой АГ.

Средний уровень общего холестерина (ХС) при включении в программу — 6,33 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,80 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,23 ммоль/л, ТГ — 2,85 ммоль/л. Подавляющее большинство пациентов (99,8%) на момент включения в программу не принимали статины. Розувастатин был назначен в дозе 5 мг 237 (20,3%), 10 мг — 567 (48,7%), 20 мг — 278 (23,9%) и 40 мг — 83 (7,1%) больным.

Терапия розувастатином в дозе 5 мг/сут в течение 3 месяцев привела к снижению уровня ХС ЛПНП на 32%, в дозе 10 мг/сут — на 38%, 20 мг/сут — на 50%, 40 мг/сут — на 52%.

При включении в программу 21% пациентов относились к группе низкого и среднего риска, а 79% — к группе высокого и очень высокого риска. К 4-му визиту (через 3 месяца лечения) число участников с высоким и очень высоким риском уменьшилось за счет перехода в группу низкого и среднего риска и составило 67%, а 33% пациентов оказались в группе с низким или средним риском. Это свидетельствует о значительном снижении сердечно-сосудистого риска.

Протокол исследования подразумевал оценку приверженности к терапии. Исходно доля больных, привержен-

Рис. 2. «Принудительная» приверженность к приему фиксированной комбинации лекарственных средств



ных лечению, составила 31%, неприверженных — 54%. По итогам 3-месячного наблюдения количество приверженных к лечению пациентов увеличилось до 64%, доля неприверженных уменьшилась до 14%. Таким образом, использование фиксированной комбинации может значительно увеличить комплаенс и, следовательно, повысить эффективность лечения больных АГ (рис. 2).

Следует отметить, что терапия хорошо переносилась и была безопасна. Подавляющее большинство пациентов закончили исследование, по разным причинам выбыли только 30 человек (2,6%).

Не выявлено клинически значимых изменений уровня печеночных ферментов и креатинина после 3 месяцев лечения.

Одним из критериев оценки безопасности терапии является влияние лекарственных препаратов на углеводный обмен. В ходе выполнения программы ТРИУМВИРАТ не отмечено отрицательное влияние применяемой терапии на концентрацию глюкозы в крови и уровень гликированного гемоглобина. Данные показатели до начала лечения составили 5,5 ммоль/л и 5,5% соответственно, по итогам исследования концентрация глюкозы была 5,12 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 5,07% ($p < 0,00001$ для обоих показателей).

Назначение комбинированной терапии амлодипином и лизиноприлом с присоединением розувастатина привело не только к значительному улучшению контроля АД, липидных показателей, но и к существенному снижению сердечно-сосудистого риска в течение короткого периода (3 месяца).

Следует особо подчеркнуть, что для предотвращения развития осложнений у пациентов с АГ подобную схему лечения необходимо применять длительное время без каких-либо каникул.

В России нет «подмосток Мельпонеми», которые не видали бы постановку комедии «Ревизор». Мы продолжили эту славную традицию, и надеемся, смогли у Вас, дорогой читатель, вызвать ассоциации между современной клинической практикой и «непрерывающейся» актуальностью бессмертных фраз Н. В. Гоголя.

Литература

1. Бобров В. А., Давыдова И. В., Маврутенков В. В., Медведенко О. И. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? // Укр. мед. часопис, 2010. № 1 (75). С. 43–48.
2. Карпов Ю. А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов — эффективное снижение риска

сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // Рус. мед. журн. 2015. № 27. С. 1580–1583.

3. Bataller R., Ginès P., Nicolás J. M., Görrbig M. N. et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells // Gastroenterology. 2000. Vol. 118. N 6. P. 1149–1156.
4. Carey R. M., Siragy H. M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular

- and renal regulation // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. N 3. P. 261–271.
5. Cesari M., Rossi G. P., Pessina A. C. Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: implications for hypertension and cardiovascular diseases // *J. Hypertens.* 2002. Vol. 20. N 5. P. 793–799.
 6. Chua D., Ignaszewski A., Schwenger E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: An ACE in the hole for everyone? // *B. C. Med. J.* 2011. Vol. 53. N 5. P. 220–223.
 7. Dzau V. J., Antman E. M., Black H. R., Hayes D. L. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation.* 2006. Vol. 114. N 25. P. 2850–2870.
 8. García-Donaire J. A., Segura J., Ruilope L. M. Hypertension and the kidney // *Hot Topics in Hypertension.* 2008. Vol. 3. N 10. P. 7–19.
 9. Leung P. S. The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs // *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2004. Vol. 5. N 4. P. 267–273.
 10. Leung P. S., Chappell M. C. A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003. Vol. 35. N 6. P. 838–846.
 11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *Blood Press.* 2009. Vol. 18. N 6. P. 308–347.
 12. Santos R. A., Ferreira A. J., Simões e Silva A. C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis // *Exp. Physiol.* 2008. Vol. 93. N 5. P. 519–527. ■