

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ФОКУС НА СОЧЕТАНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются актуальной проблемой как национальной, так и мировой практики. Ведущее место среди них принадлежит артериальной гипертензии (АГ) ввиду того, что последняя приобрела характер эпидемии. Медико-социальная значимость АГ обусловлена тем, что данная патология является важнейшим фактором риска основных ССЗ – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, определяющих высокую смертность [1].

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, целевое артериальное давление.

N.A. DJAIANI, MD, Prof., Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University
OPTIMAL CHOICE OF THE DRUG COMBINATION IN ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY. FOCUS AT COMBINATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND CALCIUM ANTAGONIST COMBINATION

Currently cardiovascular diseases (CVD) are an urgent problem of national and international practice. The arterial hypertension takes the leading place due to the fact that the disease has acquired the character of epidemics. The medical and social importance of AH is preconditioned by the fact that this pathology is an important risk factors of major CVD – myocardium infarction and brain stroke that predetermine the high mortality rates [1].

Keywords: cardiovascular diseases, arterial hypertension, target arterial pressure.

Внезависимой непрерывной связи с частотой сердечно-сосудистых событий при артериальной гипертензии (АГ) находится не только уровень артериального давления (АД), но и наличие сопутствующих факторов риска, которые применяются для оценки общего сердечно-сосудистого риска (табл. 1) [2].

Одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может взаимоусиливать друг друга и в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности (табл. 2).

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска основных сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых причин смерти). Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и др.) [3].

У лиц с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском, независимо от степени повышения АД, антигипертензивная терапия (АГТ) назначается незамедлительно [2].

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии, т. к. монотерапия согласно результатам большинства клинических иссле-

дований эффективна у ограниченного числа пациентов. Комбинированную АГТ следует назначать уже на первых этапах лечения АГ ввиду того, что монотерапия в большинстве случаев не обеспечивает адекватный контроль АД (монотерапия может рассматриваться на старте лечения для пациентов с низким или средним риском) [2]. К преимуществам комбинированного лечения, особенно при назначении фиксированной комбинации препаратов, относят: более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с увеличением дозы одного препарата; снижение риска развития побочных эффектов за счет использования более низких доз каждого из компонентов; высокую приверженность больных к соблюдению режима приема препаратов, что обусловлено простотой применения, большей результативностью и лучшей переносимостью терапии [4–6]. При этом имеются требования к рациональным комбинациям препаратов [7]: составляющие комбинацию средства должны иметь не только доказанную клиническую эффективность, но и доказанное влияние на конечные точки; соотношение польза/цена должна быть у комбинированных препаратов не хуже, чем у новых антигипертензивных препаратов (АГП); должны быть проведены полноценные клинические исследования. Комбинированная АГТ должна обладать органопротективным эффектом: вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), уменьшать ремоделирование сосудов, снижать альбуминурию. Комбинированная терапия позволяет также уменьшать побочные действия одного препарата через влияние другого, например, снижение гипокалиемии комбинацией тиазидных диуретиков (ТД)

с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или калийсберегающими диуретиками, купирование отеков, возникающих при лечении антагонистами кальция (АК), добавление иАПФ или диуретиков.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 3) [2].

Таблица 1. Факторы риска, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска

Факторы риска	
Мужской пол	
Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин)	
Курение	
Дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена)	
Общий холестерин $> 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) и/или	
Холестерин липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) и/или	
Холестерин липопротеинов высокой плотности у мужчин $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл)	
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)	
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл)	
Нарушение толерантности к глюкозе 7,8–11,0 ммоль/л	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) (для лиц европейской расы)	
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (< 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин)	
Субклиническое поражение органов-мишеней	
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт.ст.	
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова – Лайона $SV_1 + RV_{5-6} > 35$ мм; Корнельский показатель ($R_{AVL} + SV_3$) ≥ 20 мм для женщин, ($R_{AVL} + SV_3$) ≥ 28 мм для мужчин; Корнельское произведение ($R_{AVL} + SV_3$) мм \times QRS мс $> 2 440$ мм \times мс	
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс ММЛЖ: > 115 г/м ² у мужчин, > 95 г/м ² у женщин (ППТ)] ^a	
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $\geq 0,9$ мм) или бляшка в брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артериях	
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной») > 10 м/с	
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления $< 0,9$ **	
ХБП 3-й стадии с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (MDRD-формула) *** или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта – Гаулта) **** или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (формула СКД-EPI) *****	
Микроальбуминурия (30–300 мг/л) или отношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)	
Сахарный диабет	
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или	
HbA1c $> 7\%$ (53 ммоль/моль) и/или	
Глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (198 мг/дл)	
Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания	
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака	
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ	
Сердечная недостаточность (2–3-я стадия по Василенко – Стражеско)	
Клинически значимое поражение периферических артерий	
ХБП 4-й стадии с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² ; протеинурия (> 300 мг/сут)	
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва	
* Только для формулы, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения, согласно рекомендациям ASE: ИММЛЖ = $0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР^3)] + 0,6 \text{ г} / \text{ППТ} (\text{г}/\text{м}^2))$. При использовании других формул вычисления ММЛЖ, в т. ч. адаптированных для субъектов с повышенной массой тела, используются другие пороговые значения.	
** Определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.	
*** $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{мкмоль}/\text{л})^{-1,154} \times (\text{возраст}, \text{лет})^{-0,203}$, для женщин результат умножают на 0,742.	
**** $[88 \times (140 - \text{возраст}, \text{лет}) \times \text{масса тела}, \text{кг}] / [72 \times \text{креатинин}, \text{мкмоль}/\text{л}]$, для женщин результат умножают на 0,85.	
женщины (возраст/креатинин)	$\leq 62 / \leq 0,7$ СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
	$> 62 / > 0,7$ СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
мужчины (возраст/креатинин)	$\leq 80 / \leq 0,9$ СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
	$> 80 / > 0,9$ СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1C – гликированный гемоглобин, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИММЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КДР – конечный диастолический размер, ХБП – хроническая болезнь почек.	

Таблица 2. Стратификация риска у больных артериальной гипертонией [2]

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени САД 140–159 или ДАД 90–99	АГ 2-й степени САД 160–179 или ДАД 100–109	АГ 3-й степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
3 и более фактора риска	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Субклиническое ПОМ, ХБП 3-й ст. или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥ 4-й ст. или СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: иАПФ + диуретик, блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик, иАПФ + АК, БРА + АК, дигидропиридиновый АК + бета-блокаторы (ББ), АК + диуретик, ББ + диуретик [2].

Таблица 3. Препараты, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях [2]

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ Бессимптомный атеросклероз Микроальбуминурия Поражение почек	БРА, иАПФ, АК АК, иАПФ иАПФ, БРА иАПФ, БРА
Наличие ССЗ, ЦВБ и ХБП	
Предшествующий МИ Предшествующий ИМ ИБС, стабильная стенокардия ХСН	Любые антигипертензивные препараты ББ, иАПФ, БРА ББ, АК Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона БРА, иАПФ, ББ или антагонисты альдостерона (при ХСН) ББ, недигидропиридиновые АК иАПФ, БРА
Мерцательная аритмия пароксизмальная Мерцательная аритмия постоянная Почечная недостаточность/ протеинурия Заболевания периферических артерий Аневризма аорты	иАПФ, АК ББ
Особые клинические ситуации	
Пожилые, ИСАГ Метаболический синдром	БРА, АК, диуретики БРА, иАПФ, АК, диуретики (дополнительно) БРА, иАПФ, АК метилдопа, АК (нифедипин), ББ (биспролол, небиволол)

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, АК – антагонисты кальция, ББ – бета-блокаторы, МИ – мозговой инсульт, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке, в связи с тем, что приверженность к лечению у больных, принимающих фиксированные комбинации, выше по сравнению с больными, использующими свободные комбинации АГП. Комбинации препаратов, рекомендованные для применения при АГ в сочетании с определенными патологическими состояниями, отражены в *таблице 4*.

Следует отметить, что в последние годы ведущие позиции среди комбинаций препаратов для лечения АГ занимает сочетание иАПФ и АК. Бесспорно, иАПФ являются препаратами, которые показаны во многих клинических ситуациях (*табл. 3*). В связи с этим они являются и наиболее назначаемыми. Это обусловлено наличием у данной группы лекарственных средств целого ряда позитивных эффектов. Так, иАПФ тормозят поражение органов-мишеней и способствуют регрессу их патологических изменений [9]. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени ГЛЖ, в снижении вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но и у лиц с высоким нормальным и даже нормальным АД [9]. У больных с ИМ и АГ раннее назначение иАПФ, наряду с ББ, уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, иАПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с метаболическим синдромом и СД. Они значительно уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и являются основным компонентом нефропротекции [10–12].

Новые перспективы для комбинации иАПФ + АК открыло исследование ASCOT – крупномасштабное международное исследование, значимое как по масштабности, так и по влиянию на дальнейшую стратегию терапии АГ. В его ветви, посвященной АГТ (ASCOT-BPLA), было показано, что стратегия использования АК (амлодипин) в качестве первой линии терапии с последующим добав-

лением при необходимости иАПФ (периндоприл) предпочтительнее, чем стратегия назначения ББ (атенолол), в качестве стартового препарата с добавлением при необходимости ТД (бендрофлуметиазид) [13]. В исследовании участвовали больные 40–79 лет с АГ и не менее чем с тремя другими факторами сердечно-сосудистого риска. По результатам ASCOT-BPLA стратегия, использующая комбинацию АК + иАПФ, по сравнению со стратегией ББ + ТД, обеспечила снижение общей смертности на 11% ($p = 0,025$), кардиоваскулярной смертности – на 24% ($p = 0,001$), риска инсульта (фатального и нефатального) – на 23% ($p = 0,0003$), осложнений ИБС (включая смерть от ИБС, нефатальный ИМ, процедуры реваскуляризации, обострение стенокардии) – на 13% ($p = 0,0001$), количество новых случаев СД 2-го типа – на 30% ($p < 0,0001$). В группе амлодипин + периндоприл также было отмечено статистически значимое снижение риска нестабильной стенокардии (на 32%), заболеваний периферических сосудов (на 35%), почечной недостаточности (на 15%). При этом преимущества оказались столь выраженными, что исследование было прекращено досрочно. Таким образом, исследование ASCOT-BPLA показало, что у больных с АГ стратегия АГТ, подразумевающая использование дигидропиридинового АК в качестве стартовой терапии АГ (+ иАПФ при необходимости), предупреждает развитие основных сердечно-сосудистых осложнений и снижает смертность по сравнению с более традиционной стратегией, при которой в качестве первой линии терапии применяется ББ, к которому при необходимости добавляется ТД. Результаты ASCOT отчетливо продемонстрировали тот факт, что от избранной стратегии лечения АГ непосред-

ственно зависит дальнейшая динамика сердечно-сосудистого континуума, и подтвердили, что более современные группы АГП (АК и иАПФ) в этом отношении не только улучшают исходы, но и отличаются более высокой безопасностью (в частности, не способствуют риску развития СД в отличие от сочетания ББ и диуретиков).

С данными, полученными в ASCOT, перекликаются результаты исследования ACCOMPLISH [14], в котором сравнивались две антигипертензивные комбинации: *беназеприл + гидрохлоротиазид* (ГХТ) и *беназеприл + амлодипин* (при необходимости к обеим комбинациям добавлялись и другие препараты для достижения целевых уровней АД). Исследование включало более 11 000 пациентов старше 55 лет с АГ и признаками сердечно-сосудистого или почечного заболевания, а также с поражением органов-мишеней. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 3 года. По результатам ACCOMPLISH по уровню снижения АД группы практически не отличались: целевые уровни АД были достигнуты у 78,5% пациентов в группе *беназеприл + ГХТ* и у 81,7% – в группе *беназеприл + амлодипин*. Однако при этом комбинация *беназеприл + амлодипин* эффективнее влияла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. На фоне приема комбинации *беназеприл + амлодипин* по сравнению с комбинацией *беназеприл + ГХТ* отмечалось значительное (на 20%) снижение частоты комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт, необходимость проведения коронарной реваскуляризации, нестабильная стенокардия и случаи реанимации после внезапной смерти) – 9,2% против 11,4% соответственно ($p = 0,002$). Исследование ACCOMPLISH продемонстрировало, что при одном и том же иАПФ (беназеприл) использование в качестве второго АГП АК (амлодипин) благоприятнее отражается на сердечно-сосудистом риске, чем добавление диуретика (ГХТ).

Важно отметить, что как иАПФ, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации. Кроме того, оба класса этих АГП обладают и натрийуретическим действием. Однако механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются [8]. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку, а иАПФ опосредуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Сочетанное применение иАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных средств. Например, иАПФ подавляют активность РААС и симпатoadренальной системы, активация которых снижает эффективность АК. Также данная комбинация препаратов уменьшает частоту появления побочных эффектов терапии. Побочные эффекты дигидропиридиновых АК (активация симпатoadренальной системы, периферические отеки) при присоединении к лечению иАПФ не возникают или бывают менее выраженными. Применение АК позволяет уменьшить частоту воз-

Таблица 4. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов [8]

Комбинация АГС	Преимущественные показания
ИАПФ + ТД	ХСН; диабетическая и недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
ИАПФ + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
АРА II + ТД	ХСН; недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме иАПФ
АРА II + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме иАПФ
АК + ТД	ИСАГ; пожилые пациенты; ИБС
АК + БАБ	ИБС; атеросклероз сонных и коронарных артерий; тахикардии; ИСАГ; пожилые пациенты; беременность
ТД + БАБ	ХСН; перенесенный ИМ; тахикардии

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТД – тиазидные диуретики, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция, БАБ – бета-адреноблокаторы, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

никновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения иАПФ.

Помимо высокой эффективности и хорошей переносимости, совместное применение иАПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротективным действием, в частности нефропротективным. В этом отношении в первую очередь следует выделить результаты вторичного анализа исследования ACCOMPLISH [15]. При терапии бенazeприлом и амлодипином отмечено меньше событий, относящихся к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), чем в группе иАПФ и ГХТ: 113 (2,0%) против 215 (3,7%) соответственно. Это выразилось в снижении риска данной вторичной конечной точки на 48% (отношение риска (ОР) – 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,65; $p < 0,0001$). Комбинация показателей прогрессирования ХБП и общей смертности также оказалась меньше в группе иАПФ и АК: 346 событий (6,0%) против 465 событий (8,1%) в группе иАПФ и ТД (ОР – 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84; $p < 0,0001$). У пациентов с исходной ХБП прогрессирование нефропатии между группами сравнения не достигло значимых статистических различий, а добавление к этой точке сердечно-сосудистой смерти также не привело к статистической достоверности. Анализ остальных вторичных конечных точек показал более медленное снижение скорости клубочковой фильтрации в группе иАПФ и АК, чем в группе иАПФ и ТД ($p = 0,01$). Снижение альбуминурии оказалось более выражено при комбинации иАПФ с диуретиком (на -63,8% против -29,0% в группе иАПФ и АК; $p < 0,001$), в т. ч. и среди больных с исходной ХБП (-26,8% против +2,9% соответственно; $p = 0,0001$). Таким образом, исследование ACCOMPLISH показало, что у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска комбинированная АГТ иАПФ с АК в большей степени замедляет прогрессирование нефропатии, чем комбинация иАПФ и ТД, при сопоставимом снижении АД.

Нефропротективные свойства комбинации иАПФ и АК были продемонстрированы в проспективном рандомизированном исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study), включавшем 2 576 больных старше 50 лет с АГ и ИБС, которых рандомизировали на две группы [16]. Сравнивалась фиксированная комбинация АК верапамила SR (180 мг) и трандолаприла (2 мг) с комбинацией ББ атенолола с ГХТ (25 мг/сут). В обеих группах антигипертензивная эффективность была одинаковой, однако нефропротективные свойства в виде достоверного уменьшения суточной экскреции альбумина с мочой отмечались только при лечении фиксированной комбинацией иАПФ и АК. Обе комбинации одинаково влияли на общую смертность, развитие нефатальных ИМ и инсультов, сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями. Однако комбинированная терапия атенололом с ГХТ привела к повышению риска развития СД 2-го типа, а комбинация верапамила и трандолаприла снижала данный риск.

Таким образом, совместное применение иАПФ и АК приводит к выраженному уменьшению экскреции альбумина и замедляет прогрессирование нефропатии.

Следовательно, данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. Еще более значимой делает комбинацию этих препаратов тот факт, что данные фармакотерапевтические средства обладают положительными метаболическими свойствами: улучшают углеводный и липидный обмен.

Среди иАПФ при лечении АГ особую позицию занимает эналаприл. Он является одним из наиболее часто назначаемых иАПФ, обладающих, наряду с хорошим гипотензивным эффектом, влиянием на сердечно-сосудистые факторы риска и органопротекцию. Именно на примере эналаприла в клинических исследованиях продемонстрированы протективные эффекты иАПФ. Применение эналаприла приводило к обратному развитию ГЛЖ, которая является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, улучшению структурно-функциональных показателей сердца, замедлению процессов ремоделирования, уменьшению дисфункции эндотелия, регрессу гипертрофии ЛЖ благодаря уменьшению постнагрузки и антипролиферативной активности иАПФ, снижению риска развития ИМ и СД, предотвращению развития диабетической нефропатии, отодвигало у больных ХБП развитие терминальной стадии с необходимостью гемодиализа [17–21]. При назначении эналаприла у больных с СД не только нормализуется АД и уменьшается микро- и макроальбуминурия, но и нивелируются макроваскулярные нарушения. У больных АГ эналаприл показал нефропротективные эффекты, в т. ч. при наличии СД [22, 23]. При сопоставимом антигипертензивном эффекте эналаприл выявил явные преимущества в плане нефропротекции среди АГП из разных групп (ТД, ББ, антагонист 1-адренорецепторов, АК), что показало исследование TOMHS [24].

У эналаприла имеется большая доказательная база, и препарат называют «золотым стандартом» среди иАПФ.

Среди АК достаточно перспективным представителем группы является препарат нового поколения лерканидипин (третье поколение дигидропиридиновых АК). Препарат обладает более продолжительным действием и низкой частотой побочных эффектов, чем другие препараты данного класса [25]. Показано, что лерканидипин не вызывает симпатическую активацию и рефлекторную тахикардию. Несомненным преимуществом лерканидипина является сходная с блокаторами РААС способность обеспечивать устойчивую вазодилатацию как афферентных, так и эфферентных артериол клубочков почек, благодаря чему реализуется нефропротекторный эффект [26]. В исследованиях продемонстрированы также антиатерогенные свойства лерканидипина. Препарат показал свою эффективность в целом ряде клинических исследований, в т. ч. сравнительных (как с АК, так и с гипотензивными препаратами других классов). Лерканидипин – единственный из группы АК продемонстрировал выраженные нефропротективные свойства. В исследовании DIAL [27], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих СД 2-го типа и персистирующую МАУ, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин

вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось. В исследовании ZAFRA [28] были включены 203 пациента с хронической почечной недостаточностью различной этиологии (с СД – 20% больных), получавших иАПФ или БРА, у которых, несмотря на это, сохранялось повышение АД и протеинурия. Через 6 месяцев после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия с 3,5 до 2,8 г/сут, улучшилась функция почек. В другом подобном открытом исследовании Robles N.R. et al. у 68 пациентов с ХБП и АГ в результате 6-месячного наблюдения, наряду с эффективным снижением АД, отмечено выраженное дозозависимое уменьшение степени протеинурии: в режиме 10 мг лерканидипина – на 20%, 20 мг – на 33%. Разумеется, исследуемые больные согласно текущим рекомендациям получали также иАПФ в качестве препаратов первой линии для терапии АГ с сопутствующей нефропатией [29].

Прямое сравнение эффектов комбинаций иАПФ и АК эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина продемонстрировало более эффективное снижение среднего АД при назначении последней комбинации

Таким образом, лерканидипин, благодаря своим уникальным нефропротективным свойствам, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда в лечении диабетической нефропатии и недиабетических заболеваний почек. Наряду с этим показано, что лерканидипин обладает рядом преимуществ перед прочими АК, прежде всего более высокой сосудистой селективностью по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином, а также более высокой липофильностью [30]. Сравнительное исследование различных АК (лерканидипина, амлодипина, фелодипина, нифедипина) по их влиянию на показатели четырехлетней смертности пациентов с АГ продемонстрировало, что применение лерканидипина ассоциируется со снижением кардиоваскулярной смертности на 25% по сравнению с другими препаратами данной группы [31]. Кроме того, показатели приверженности к лечению на лерканидипине превосходили по сравнению с таковыми в группах больных, принимавших другие АК. Эти данные объясняются тем, что одним из важных преимуществ лерканидипина в сравнении с другими представителями этой группы является более низкая частота развития периферических отеков – наиболее частого побочного эффекта АК [32–35]. Следует также отметить, что по способности обеспечить регресс ГЛЖ у лиц с АГ лерканидипин превосходит БРА лозартан и сопоставим с иАПФ эналаприлом [36, 37].

Принимая во внимание позитивные свойства лерканидипина, изложенные выше, представляется высокоэффективной комбинация данного АК с иАПФ у пациентов с АГ, в т. ч. и с ХБП ввиду обеспечения необходимой кардио- и нефропротекции. Помимо этих свойств, можно полагаться

на взаимное уменьшение выраженности возможных нежелательных эффектов данных препаратов. Лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля благодаря снижению гиперреактивности бронхов, а иАПФ, в свою очередь, уменьшить отеки стоп и голеней, которые потенциально могут появляться при использовании любого АК из-за присущего им артериолярного вазодилатирующего эффекта, возникающего за счет расширения посткапиллярных венул и приводящего к снижению гидростатического давления в капиллярах [38]. Чрезвычайно важным фактом является метаболическая нейтральность как АК, так и иАПФ [39–42], что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом и, в свою очередь, приемлемой для лечения пациентов с АГ и ХБП.

Прямое сравнение эффектов комбинаций иАПФ и АК эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина продемонстрировало более эффективное снижение среднего АД при назначении последней комбинации [43].

Необходимо отметить также исследование J. Scholze et al. [44], оценивавшее эффективность и безопасность фиксированной комбинации 20 мг эналаприла с 10 мг лерканидипина. Результаты работы продемонстрировали не только хороший гипотензивный эффект данной комбинации, но и уменьшение частоты выявления МАУ с 14,6% до начала лечения до 6,5% в конце исследования ($p < 0,001$). Также данное исследование показало низкую частоту побочных эффектов указанной комбинации эналаприла с лерканидипином – 3,4% (при этом частота кашля составила менее 1%, а отеки нижних конечностей не были зафиксированы ни в одном случае) и ни одного серьезного побочного эффекта. Хорошую переносимость данной комбинации АК и иАПФ отмечают и ряд других работ [43, 45–47]. Так, в изложенном ранее исследовании L. Rump побочные эффекты выявлены в 1,8% случаев, серьезные – всего в 0,2% случаев [45].

Таким образом, комбинация иАПФ эналаприла и АК лерканидипина имеет высокую антигипертензивную эффективность, характеризуется превосходными кардио- и нефропротективными эффектами. Комбинация привлекательна тем, что обладает метаболической нейтральностью, что имеет важное значение для больных с сопутствующим СД, нарушениями пуринового и липидного обмена. Следует также отметить, что комбинация иАПФ с АК выглядит привлекательной и при наличии сопутствующей ИБС, атеросклероза периферических и/или сонных артерий, а также в плане церебропротекции. Для данной двухкомпонентной схемы характерна низкая частота побочных эффектов, высокая степень комплаентности пациентов. Комбинация иАПФ эналаприла и АК лерканидипина обладает высокими органопротективными свойствами и может способствовать улучшению прогноза больных с АГ. Следовательно, обладая высокой эффективностью, способностью снижения риска развития сердечно-сосудистых, почечных осложнений и другими органопротективными свойствами, а также значимой безопасностью, данная комбинация может использоваться в самых разных клинических ситуациях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*, 2009, 12: 39-42.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015, X(1): 3-30.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, 31(7): 1281-1357.
4. Opie LH, Messerly FH, Combination Drug Therapy for Hypertension. 1997. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia New York. P. 176.
5. Шабалин А.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: состояние, достижения. 2001. Новосибирск. С. 96.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. 2007. М., Media Medica. С.183.
7. Маколкин В.И. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция высоко эффективна. *РМЖ*, 2009, 8: 534-539.
8. Остроумова О.Д., Смолячук Е.А., Хворостяная И.В. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации. *РФЖ*, 2010, 6(5): 709-716.
9. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342: 146-153.
10. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int*, 2004, 65: 2309-2320.
11. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 1997, 349: 1857-1863.
12. Lewis EJ et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 20(345) 12: 851-60.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906.
14. Kjeldsen SE, Jamerson KA, Bakris GL et al. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Investigators. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press*, 2008, 17(1): 7-17.
15. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010 April 3, 375(9721): 1173-81.
16. Pepine CJ., Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC*, 1998, 32: 1228-37.
17. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003, 348(7): 583-92.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *NEJM*, 1991, 325: 293-302.
19. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 2003, 107(9): 1291-6.
20. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 2003, 107(9): 2926-31.
21. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *NEJM*, 1991, 316: 1429-1435.
22. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 449-455.
23. Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1998, 128: 982-988.
24. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) final results. *J Am Med Assoc*, 1993, 270: 713-24.
25. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 449-455.
26. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*, 2000, 35: 775-779.
27. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab*, 2004, 17(5): 259-66.
28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail*, 2005, 27(1): 73-80.
29. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail*, 2010, 32: 192-197.
30. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharmacol*, 1999, 51: 709-714.
31. Ortiz M, Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives. *Hypertension*, 2009, 53: 1116.
32. Borghi C, Prandin MG, Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. *J Hypertens*, 2000, 18(Suppl 2): S155.
33. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29(Suppl 2): 45-49.
34. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens*, 2004, 22(Suppl 2): S236.
35. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*, 2003, 21: 1003-1010.
36. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract No. P1.191]. *J Hypertens*, 2000, 18(Suppl. 2): S65.
37. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists, 1999, Oct 27-29, Amsterdam.
38. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у женщин: фокус на лерканидипин. *Трудный пациент*, 2013, 11(11): 10-16.
39. Bang L, Chapman T, Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension. *Drugs*, 2003, 22: 2449-2472.
40. Небиеридзе Д.В. Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты. *РФЖ*, 2007, 3(2): 67-71.
41. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*, 1991, 14: 203-209.
42. Berne C: Metabolic effects of ACE inhibitors. *J Int Med*, 1991, 229 (suppl 2): 119-125.
43. Quarti F, Seravalle G, Dell'Orto R et al. Effects of lercanidipine/enalapril combination on neuro-metabolic alterations in obese hypertensive subjects with High blood pressure. *Cardiovasc Prev*, 2010, 17(3): 1120.
44. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreutz R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(17): 1-9.
45. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60: 124-30.
46. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*, 2006, 24: 185-92.
47. Puig JG, Calvo C, Luurila O et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens*, 2007, 21: 917-24.