

# ПОИСК УНИВЕРСАЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ ДАННЫХ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

С.Р. Гиляревский\*

Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Рассматриваются современные подходы к выбору антигипертензивных средств. Обсуждаются вопросы, связанные с определением «универсальной» комбинированной антигипертензивной терапии, которая может быть эффективна у большинства больных с артериальной гипертензией независимо от их индивидуальных характеристик. В качестве аргументов в статье приводятся как результаты наиболее значимых клинических исследований по оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, так и соответствующие положения современных клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, клинические рекомендации  
**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):664–671**

**Search for universal combined antihypertensive therapy within limited data on the comparative efficacy of antihypertensive agents**

S.R. Gilyarevskiy\*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Modern approaches to the choice of antihypertensive drugs are considered. Definitions of the "universal" combined antihypertensive therapy that can be effective in most hypertensive patients, regardless of their individual characteristics are discussed. Results of the most significant clinical trials evaluating the efficacy of combined antihypertensive therapy and the relevant provisions of up-to-date clinical recommendations are given as arguments.

**Key words:** arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, clinical guidelines

**Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):664–671**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

## Введение

В соответствии с последним вариантом Европейских рекомендаций по лечению больных артериальной гипертензией (АГ) не предполагается дифференцированный подход к выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от доказательств эффективности их применения. Таким образом, возникает некоторое противоречие. С одной стороны, европейские эксперты подчеркивают важность доказательной информации для выработки тактики лечения АГ, а с другой – указывают, что для установления иерархии антигипертензивных препаратов в зависимости от их эффективности и обоснованности применения в определенных клинических ситуациях доказательной информации явно недостаточно. Последнее обусловлено малым количеством исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение эффектов приема антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам. Закономерно возникает вопрос, следовало ли создавать новый вариант рекомендаций, поскольку они не могут дать определенный ответ по поводу оптимальной тактики лекарственной терапии у многих больных АГ.

Какова же тактика применения антигипертензивных средств в соответствии с новыми Американскими ре-

комендациями (Eighth Joint National Committee – JNC 8)? Эти, недавно опубликованные, рекомендации содержат более дифференцированный подход к выбору антигипертензивной терапии [1]. В частности, американские эксперты перестали относить β-адреноблокаторы (β-АБ) к антигипертензивным препаратам первого ряда и предлагают их использовать только как дополнительные средства. В качестве препаратов первого ряда, в соответствии с JNC8, предлагается использовать тиазидные диуретики с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокатором рецепторов ангиотензина II, или антагонистом кальция (АК), или сочетание препаратов, относящихся к таким классам. Следует, однако, отметить, что среди типов комбинированной терапии сочетание АК и ингибитора АПФ в настоящее время можно рассматривать в качестве универсальной сочетанной антигипертензивной терапии.

В ходе реализации одной из успешных программ по лечению АГ, которая выполняется организацией Kaiser Permanente (штат Северная Каролина, США) и охватывает более 3 млн человек, за счет определенных подходов были достигнуты очень хорошие результаты в лечении АГ. Такие подходы включали, в первую очередь: создание и поддержание электронного регистра больных с АГ; организацию обратной связи для оценки эффективности лечения АГ; разработку и своевременное изменение рекомендаций по лечению АГ, которые основываются на имеющихся доказательствах; широкое внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке два анти-

Сведения об авторе:

**Гиляревский Сергей Руджерович** – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

гипертензивных средства. В период с 2001 по 2009 гг. число больных, с АГ, наблюдавшихся в этой программе, увеличилось с 349937 до 652763, но доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД, возросла с 44% до 80% и продолжала увеличиваться до 87% в 2011 г [2]. Частое достижение целевых уровней АД отмечалось и в некоторых других системах предоставления медицинских услуг [3], а также координированных системах здравоохранения, например, в Veterans Affairs medical system [4-6].

Однако, по-видимому, не все предлагаемые американскими экспертами сочетания антигипертензивных препаратов можно считать универсальными. В частности, возникает вопрос, в какой степени сочетание ингибитора АПФ и тиазидного диуретика можно считать универсальной антигипертензивной терапией?

Напомним, результаты исследований ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [7] свидетельствовали о том, что использование тактики антигипертензивной терапии, основанной на применении амлодипина (примерно у 50% больных в сочетании с ингибитором АПФ), по сравнению с тактикой, основанной на применении атенолола (примерно у 55% больных в сочетании с тиазидным диуретиком), приводит к уменьшению частоты развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и новых случаев сахарного диабета (СД). В ходе выполнения рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [8] было установлено, что сочетанное применение бенazeприла и амлодипина более эффективно, чем сочетанный прием бенazeприла и гидрохлоротиазида (ГХТЗ) для снижения частоты развития осложнений ССЗ у больных АГ, имеющих высокий риск развития таких осложнений. Таким образом, результаты этих крупных рандомизированных клинических исследований позволили предположить, что сочетание амлодипина и ингибитора АПФ превышает по эффективности сочетанное применение  $\beta$ -АБ и тиазидного диуретика, а также сочетанный прием ингибитора АПФ и тиазидного диуретика.

### Влияние данных о «парадоксе, связанном с ожирением» на выбор оптимальной антигипертензивной терапии

Следует напомнить, что АГ развивается у лиц с разной массой тела, включая худых, т.е., с пониженной массой тела, и у больных с ожирением. В целом антигипертензивную терапию выбирают без учета массы тела. В клинических рекомендациях по лечению АГ при выборе антигипертензивной терапии не учитывается

масса тела больного, а также наличие или отсутствие ожирения [9]. В то же время представляется важным распознавание различий между больными с разной массой тела по клиническим характеристикам и прогнозическим факторам, которые могут влиять на выбор терапии. Следует учитывать, что патофизиологические звенья развития АГ при избыточной массе тела (индекс массы тела – ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>, но  $<30$  кг/м<sup>2</sup>) могут существенно отличаться от таковых при нормальной массе тела (ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>).

Следует отметить, что в дополнение к поражению органов-мишеней, которое вызывает АГ, ожирение существенно влияет на гемодинамику, нейроэндокринные взаимодействия, а также на метаболизм [10]. Поскольку при избытке жировой ткани для удовлетворения метаболических потребностей требуется более высокий минутный объем сердца при любом уровне АД, сосудистое сопротивление у больных с ожирением может быть ниже, чем у лиц с пониженной массой тела [11]. Известно, что сосудистое сопротивление относится к основным характеристикам сосудистого заболевания [12]. Поскольку при ожирении сосудистое сопротивление ниже, чем в норме, ожирение парадоксально может оказывать защитное влияние на органы-мишени. Действительно, так называемый парадокс, связанный с ожирением, т.е. более высокая частота развития осложнений ССЗ у больных с нормальной массой тела по сравнению с больными, у которых имеется ожирение, отмечался в ходе выполнения обсервационных исследований [13].

Следует, однако, отметить, что увеличение минутного объема сердца и внутрисосудистого объема, развивающиеся при ожирении, приводят к увеличению давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) и его объема, а это обуславливает дилатацию полостей сердца и гипертрофию ЛЖ. При сочетании АГ и ожирения сердце испытывает отрицательное влияние как повышенной преднагрузки, обусловленной ожирением, так и повышенной посленагрузки, связанной с АГ [14]. Более того, при ожирении увеличивается содержание жировой ткани в миокарде, что может отрицательно влиять на структуру сердца, а также стимулировать патологические функциональные изменения [15, 16]. В результате у больных с ожирением часто имеются дисфункция ЛЖ и клинически явная сердечная недостаточность (СН). Данные, полученные в ходе Фрамингемского исследования, свидетельствуют об увеличении в 2 раза риска развития СН у больных с ожирением [16]; а по данным систематического обзора 89 исследований [17], частота развития СН увеличивается более чем на 70% у больных с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствовали о более высокой частоте развития осложнений ССЗ у больных АГ с нормальной массой

тела по сравнению с больными АГ с ожирением [18–20]. Следовательно, можно предполагать более благоприятное течение АГ при ожирении, что, предположительно, обусловлено действием определенных факторов [21]. В то же время вполне вероятно, что АГ у больных с нормальной массой тела может сопровождаться высокой частотой развития осложнений ССЗ за счет более выраженной активации нервных и эндокринных систем, особенно – симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы при воздействии стандартных стимулов [22].

Результаты проспективных клинических испытаний антигипертензивной терапии свидетельствовали о том, что у больных с нормальной массой тела отмечается более высокая частота развития осложнений ССЗ. В ходе выполнения крупного РКИ INVEST (INternational VErapamil SR/trandolapril Study), включавшего больных АГ, у которых в анамнезе была ишемическая болезнь сердца, частота развития тяжелых осложнений ССЗ в случае избыточной массой тела и ожирения была ниже, чем у лиц с нормальной массой тела [21]. Однако, поскольку в этом исследовании у всех больных применялось активное лечение, исследователи не могли точно установить, отражал ли отмеченный парадокс, связанный с ожирением, собственно характеристики больных, отнесенных к разным весовым категориям, или такой феномен был обусловлен действием исследуемых препаратов. Следует также отметить, что хотя повышенный риск смерти от осложнений ССЗ отмечался у больных с нормальной массой тела ( $ИМТ < 20 \text{ кг/м}^2$ ), включенных в исследование LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension), в этом же исследовании повышенный риск развития такого неблагоприятного исхода был отмечен и у больных с очень выраженным ожирением ( $ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$ ) [23].

Антигипертензивная терапия может быть важным фактором при оценке влияния массы тела на риск развития осложнений ССЗ. Результаты анализа данных об участниках исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) свидетельствовали о том, что прием диуретика хлорталидона по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению частоты развития тяжелых осложнений ССЗ. Однако в группе активной терапии у больных с нормальной массой тела по сравнению с больными с избыточной массой тела отмечался статистически значимо более высокий риск развития таких неблагоприятных исходов, как смерть и инсульт [24]. Такая связь между массой тела и риском развития осложнений ССЗ не выявлялась в группе плацебо, и это позволяет предположить, что применяемая терапия сама по себе, несмотря на в целом положительный ре-

зультат ее использования, могла влиять на увеличение риска развития осложнений у больных с нормальной массой тела [24].

Данные, полученные в ходе выполнения РКИ ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), предоставляют дополнительную возможность оценить влияние массы тела и применение разных режимов антигипертензивной терапии у больных АГ с высоким риском развития осложнений ССЗ. Следует отметить, что увеличение частоты развития осложнений ССЗ у больных АГ с нормальной массой тела, которое отмечалось в ходе ранее выполненных исследований, во всех случаях касалось групп больных, у которых во всех или большинстве случаев диуретики применялись в качестве основной или дополнительной терапии [21, 23, 24]. В отличие от этих РКИ в ходе выполнения исследования ACCOMPLISH оценивали риск развития осложнений ССЗ на фоне антигипертензивной терапии, которая либо была, либо не была основана на приеме диуретика [8]. В исследовании ACCOMPLISH предполагалось выполнение запланированного анализа данных для оценки влияния исследуемых препаратов на риск развития осложнений ССЗ в зависимости от ИМТ.

Таким образом, новые данные о возможной роли парадокса, связанного с ожирением, были получены в ходе выполнения представленного запланированного анализа данных об участниках исследования ACCOMPLISH с различной массой тела [25]. Коротко остановимся на результатах такого запланированного анализа.

В исследование ACCOMPLISH были включены 11482 больных, у которых оценивали ИМТ. Из них в группу приема комбинированного препарата бенazeприла в сочетании с гидрохлоротиазидом (группа Б-ГХТЗ) и группу приема комбинированного препарата бенazeприла в сочетании с амлодипином (группа Б-А) были включены 5745 и 5737 больных, соответственно. Средний возраст больных в группах достигал  $68,3 \pm 6,9$  и  $68,4 \pm 6,9$  года, соответственно. Средняя продолжительность наблюдения за больными, включенными в исследование ACCOMPLISH, составляла 35,7 мес. При такой средней продолжительности наблюдения исследование было прекращено досрочно в связи с выявленным различием по частоте развития неблагоприятных клинических исходов между группами, которое соответствовало заранее принятым критериям прекращения исследования.

Через 6 мес после начала исследования, когда был завершён подбор доз исследуемых препаратов, у каждого больного были получены данные об уровне АД. Такие уровни АД не различались между группами, за исключением небольших, но статистически

значимых различий по уровню достигнутого диастолического АД ( $p < 0,0001$  для различий между группами у больных с нормальной и избыточной массой тела;  $p = 0,0251$  для больных с ожирением). Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития осложнений ССЗ и смертности от осложнений ССЗ, развились у 7, 6 и 5% больных с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением, соответственно. Различие по частоте развития таких неблагоприятных исходов не достигало уровня статистической значимости при сравнении больных с избыточной массой тела и нормальной массой тела [отношение риска 1,09 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,92 до 1,30]. Однако были выявлены статистически значимые различия по основному показателю между больными с ожирением и больными с нормальной массой тела (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,59 до 0,92;  $p = 0,0066$ ) и между больными, относящимися к трем категориям массы тела (для сравнения между всеми категориями  $p = 0,0250$ ). Следует отметить, что такие результаты в основном были получены для группы Б-ГХТЗ.

Результаты анализа данных о больных, включенных в группы Б-ГХТЗ, свидетельствовали о том, что частота развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной и дополнительный показатели, у больных с ожирением была меньше, чем у лиц с избыточной массой тела, хотя различие и не достигало уровня статистической значимости. В то же время основной показатель и смертность от осложнений ССЗ у больных с избыточной массой тела были статистически значимо ниже, чем у больных с нормальной массой тела. Результаты сравнения данных о больных с ожирением и больных с нормальной массой тела свидетельствовали о статистически значимо меньшей частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель, а также таких исходов, как смерть от осложнений ССЗ и развитие любого инсульта у больных с ожирением. В группе Б-ГХТЗ отмечено статистически значимое различие по основному показателю между больными, относящимися к трем различным категориям массы тела ( $p = 0,0034$ ).

Результаты сравнения частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в группу Б-А, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по основному комбинированному показателю в целом, а также по отдельным компонентам дополнительного показателя между больными с ожирением и избыточной массой тела, больными с избыточной и нормальной массой тела, а также больными с ожирением и нормальной массой тела. Такие результаты подтверждались и данными об отсут-

ствии статистически значимых различий по основному показателю между больными 3 категорий массы тела ( $p = 0,9721$ ).

Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по основному и дополнительным показателям между тактикой лечения, основанной на приеме Б-ГХТЗ и Б-А, у больных с ожирением. Однако у больных с избыточной массой тела основной показатель был статистически значимо меньше при использовании Б-А по сравнению с Б-ГХТЗ (отношение риска 0,76 при 0,59 до 0,94;  $p = 0,0369$ ). Наиболее выраженные различия между эффектами приема исследуемых препаратов отмечались у больных с нормальной массой тела. Причем, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, а также частота развития инфаркта миокарда (ИМ) была меньше в группе Б-А по сравнению с группой Б-ГХТЗ.

Таким образом, авторы анализа пришли к выводу о том, что механизм развития АГ у лиц с нормальной массой тела и ожирением может различаться. У лиц с нормальной массой тела терапия, основанная на приеме тиазидного диуретика, оказалась менее эффективной, чем у больных с ожирением. В то же время терапия, основанная на приеме амлодипина, была одинаково эффективной при любой массе тела. Именно поэтому у лиц с АГ и без ожирения для профилактики осложнений ССЗ предпочтительным является применение амлодипина, а не тиазидного диуретика.

Результаты такого анализа свидетельствовали о существенно более выраженном парадоксальном эффекте, связанном с ожирением, у больных, которые применяли терапию, включающую ГХТЗ, по сравнению с больными, которые принимали амлодипин. В то же время терапия, основанная на приеме амлодипина, была одинаково эффективна у больных с разной массой тела и была более эффективна по сравнению с терапией, включавшей ГХТЗ, у больных с нормальной и избыточной массой тела. Причем у больных с ожирением эффективность терапии, включавшей амлодипин, была сходной с эффективностью терапии, включавшей ГХТЗ. В связи с этим возникает вопрос о том, можно ли считать терапию, основанную на приеме диуретика, оптимальной для больных с ожирением?

Отвечая на такой вопрос, следует отметить, что, по данным анализа в подгруппах участников исследования ACCOMPLISH, преимущества применения амлодипина по сравнению с ГХТЗ оставались статистически значимыми даже после исключения из анализа данных о больных с нормальной массой тела.

По мнению F.H. Messerli и S. Bangalore [11], тот факт, что у больных с ожирением эффективность приема ГХТЗ по сравнению с применением амлодипина, вероятно,

обусловлена не ожирением как таковым, а тем, что больные с ожирением предрасположены к развитию СН, и, следовательно, у них имеется более выраженная ответная реакция на прием диуретиков.

В то же время особенность больных с ожирением не ограничивается только повышенным риском развития СН. У таких больных нередко имеются метаболический синдром и гиперурикемия, а риск развития СД при ожирении увеличивается в 6–12 раз [26]. Известно, что прием тиазидных диуретиков усугубляет резистентность к инсулину, а также способствует накоплению внутрибрюшного жира и повышению концентрации мочевой кислоты в крови. По сравнению с применением других антигипертензивных препаратов (не считая  $\beta$ -АБ) прием диуретиков сопровождается увеличением риска развития СД на 35%; причем такой риск возрастает с увеличением продолжительности терапии [27]. Известно, что выраженность отрицательного влияния приема диуретиков на метаболические показатели в некоторой степени уменьшается за счет сопутствующего применения ингибиторов АПФ, тем не менее, такое влияние все равно сохраняется [28], так что длительный прием диуретиков не может считаться оптимальной терапией, особенно у больных с ожирением [11]. В любом случае, если все-таки применение диуретиков становится необходимым, следует отдавать предпочтение хлорталидону или индапамиду, поскольку имеются убедительные данные о влиянии их применения на частоту развития неблагоприятных клинических исходов [29, 30].

Как бы там ни было, F. Messerli и S. Bangalore [11] считают, что нельзя полностью согласиться с мнением авторов анализа о том, что применение антигипертензивной терапии, основанной на приеме диуретика, не может считаться обоснованной тактикой лечения у всех больных с ожирением. Если показанием к применению антигипертензивных средств у больных с ожирением становится только АГ, то терапия, основанная на приеме амлодипина, должна применяться независимо от размера тела. В то же время, если одним из показаний к приему таких средств становится профилактика дисфункции левого желудочка или ее лечение, то применение диуретиков считается обоснованным также независимо от размера тела.

Таким образом, диуретики могут относиться к препаратам третьего ряда для лечения АГ, за исключением больных АГ, у которых имеется высокий риск развития СН, поскольку в таких случаях прием диуретиков становится абсолютно показанным. Именно такая тактика отражена в последнем варианте принятых в Соединенном Королевстве в 2011 г. клинических рекомендаций по ведению больных АГ [31].

## Применение комбинированных препаратов с постоянными дозами ингибитора АПФ и амлодипина, как наиболее приемлемая терапия у большинства больных

Очевидно, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ингибитора АПФ и амлодипина, существенно улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии [32].

Таким образом, идея создания комбинированных препаратов, содержащий дигидропиридиновый АК и ингибитор АПФ, представляется обоснованной, и она была реализована. Однако, как правило, все такие комбинированные препараты содержали один из ингибиторов АПФ (например, прериндоприл или лизиноприл) и амлодипин. В связи с этим привлекает внимание идея создания подобных препаратов, в которых применяется не амлодипин, а другой дигидропиридиновый АК, имеющий лучшую переносимость и некоторые полезные дополнительные свойства. Таким комбинированным препаратом с постоянными дозами стал Корипрен<sup>®</sup>, в котором в качестве АК используется лерканидипин, а в качестве ингибитора АПФ – эналаприл.

Для того чтобы ответить на вопрос о том, в какой степени обоснованно создание и внедрение в клиническую практику такого комбинированного препарата, целесообразно остановиться на фармакологических свойствах препаратов, включенных в Корипрен<sup>®</sup> – лерканидипина и эналаприла.

## Фармакологические характеристики лерканидипина

Лерканидипин относится к дигидропиридиновым АК 3-го поколения [33-35]. Он имеет высокую липофильность, а также более отсроченное начало действия и большую его продолжительность по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК, включая амлодипин [36]. Более того, препарат имеет очень высокую селективность воздействия на сосуды, оказывая менее выраженное отрицательное инотропное действие по сравнению с некоторыми другими дигидропиридиновыми АГ [33]. Прием лерканидипина хорошо переносится больными и сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов за счет большой длительности действия и высокой сосудистой селективности; кроме того, применение лерканидипина не приводит к увеличению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и рефлекторной тахикардии [37]. Вследствие этого частота развития побочных эффектов при использовании лерканидипина меньше по сравнению с другими препаратами, относящимися к классу дигидропиридиновых АК [38].

Эффективность применения лерканидипина изучалась как в ходе выполнения наблюдательных исследований, так и контролируемых исследований, в которых эффекты приема лерканидипина сравнивали с эффектами других антагонистов кальция и антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам. Во всех случаях было отмечено сопоставимое антигипертензивное действие изучаемых средств [39-44].

Результаты отдельных исследований позволяли предположить наличие у лерканидипина антиатеросклеротического действия, не связанного с его влиянием на уровень АД [34, 45-47]. Имеются сообщения о профилактике прогрессирования поражения почек за счет приема лерканидипина, что, вероятно, обусловлено его способностью вызывать расширение как афферентных, так и эфферентных почечных артериол [48, 49]. Кроме того, прием лерканидипина был более эффективен по сравнению с рамиприлом для снижения экскреции альбумина с мочой у больных с СД и микроальбуминурией [49].

У больных с СД и АГ прием лерканидипина сопровождался статистически значимым снижением уровня гликированного гемоглобина в отсутствие отрицательного влияния на метаболизм глюкозы, а также улучшением толерантности к глюкозе, снижением концентрации глюкозы в крови натощак, что либо не сопровождалось изменением концентрации липидов в крови, либо отмечалось благоприятное влияние на такую концентрацию [35, 50]. Более того, у больных с СД и почечной недостаточностью, применение лерканидипина хорошо переносилось и не приводило к изменению уровня липидов в крови в отсутствие ухудшения функции почек [51].

У больных с АГ и метаболическим синдромом прием лерканидипина сопровождался лучшей переносимостью и меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК [38]. У больных со стенокардией прием лерканидипина приводил к уменьшению выраженности клинических проявлений и признаков ишемии миокарда, а также сопровождался улучшением функции сердца [52].

### Фармакологические характеристики эналаприла

Известно, что ренин-ангиотензиновая система играет ключевую роль в регуляции гомеостаза жидкости и электролитов, а также сопротивления сосудов большого круга кровообращения. Избыточная активность такой системы, особенно обусловленная повышенным образованием ее эффекторного пептида ангиотензина II, вызывает развитие и прогрессирование ССЗ. Прием ингибиторов АПФ позволяет снизить концентрацию ан-

гиотензина II в крови за счет блокирования последнего этапа его образования. Такой эффект приводит к снижению сосудистого сопротивления, что, в свою очередь, снижает АД [53, 54].

Эналаприл остается одним из часто назначаемых ингибиторов АПФ. Он представляет собой антигипертензивный препарат с зависимым от дозы эффектом, который достигает максимума через 6-8 ч после приема при общей продолжительности действия 24-36 ч [55]. Защитное действие эналаприла, как и других ингибиторов АПФ, может усиливаться за счет его влияния на уровень брадикинина в сосудистой стенке [56]. Следует отметить, что в ходе выполнения двойного слепого РКИ в течение 6 лет наблюдения, прием эналаприла приводил к снижению частоты развития микроальбуминурии [57].

### Данные о клинической эффективности сочетания лерканидипина и эналаприла

Поскольку антагонисты кальция не имеют общих с ингибиторами АПФ механизмов действия, сочетание таких средств обеспечивает развитие дополнительных эффектов.

Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что прием комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы лерканидипина и эналаприла, сопровождается более высокой эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с приемом таких препаратов в виде монотерапии. В одно из таких исследований были включены больные с АГ, у которых не было ответной реакции на прием лерканидипина [58]. В течение 12 нед терапии комбинированным препаратом, содержащим постоянные дозы лерканидипина и эналаприла, по сравнению с продолжением монотерапии лерканидипином, у статистически значимо большего числа больных отмечалась нормализация АД (у 22% и 12% больных соответственно;  $p=0,012$ ). В ходе выполнения другого исследования, включавшего больных, у которых не было достаточной ответной реакции на прием эналаприла, была отмечена тенденция к снижению АД при использовании комбинированного препарата с постоянными дозами эналаприла и лерканидипина по сравнению с продолжением монотерапии эналаприлом (достаточная ответная реакция на терапию была достигнута у 24% и 17% больных, соответственно) [59].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ свидетельствовали о более выраженном снижении АД у больных, которые принимали комбинированный препарат, содержащий лерканидипин и эналаприл, по сравнению с приемом таких препаратов в виде монотерапии [60]. Во всех

группах активная терапия по сравнению с плацебо приводила к статистически значимому снижению среднего АД в течение 24 ч, а также систолического АД, измененного во время посещения исследовательского центра, но прием комбинированного препарата, содержащего лерканидипин и эналаприл, приводил к более выраженному снижению АД по сравнению с использованием лерканидипина или эналаприла в виде монотерапии. Более того, у большей части больных в группе приема комбинированного препарата отмечалось достижение целевого АД по сравнению с использованием лерканидипина или эналаприла в виде монотерапии (частота достижения целевого АД на фоне такой терапии достигала 45%, 18% и 19% соответственно). Кроме того, имеются данные о том, что добавление к эналаприлу лерканидипина было не менее эффективно, чем добавление ГХТЗ [61].

Результаты всех клинических исследований, которые были опубликованы, свидетельствовали о хорошей переносимости комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы лерканидипина и эналаприла; причем частота развития побочных эффектов была сходной с таковой при использовании в виде монотерапии отдельных компонентов, входящих в такой препарат [58, 59, 61, 62]. Побочные эффекты комбинированного препарата обычно были проходящими и слабовыраженными в отсутствие сообщений о развитии периферических отеков [58, 59, 61, 62]. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы лерканидипина и эналаприла, которые отмечались лишь у очень небольшого числа больных, были кашель, ощущение дурноты и головокружение. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий по частоте сердечных сокращений между группами; причем такая частота оставалась стабильной по данным ЭКГ, зарегистрированной в течение

24 ч [61]. Сочетанный прием лерканидипина и эналаприла не приводил к отрицательному влиянию на метаболические показатели [54].

Наконец, в ходе выполнения observationalного исследования, включавшего более 8000 больных, практикующие врачи в целом положительно оценили эффективность применения комбинированного препарата, содержащего лерканидипин и эналаприл, а эффективность такой терапии была признана «очень высокой» или «высокой» у 94% больных. Переносимость терапии была признана «очень хорошей» или «хорошей» у 97% больных, так же часто врачи отмечали и высокую степень соблюдения предписанного режима терапии [63].

## Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике при лечении широкого круга больных с АГ следует учитывать возможность применения комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы лерканидипина и эналаприла, который, с одной стороны, позволяет реализовать возможности использования универсальной комбинированной терапии, а с другой – обеспечивает лучшую переносимость терапии по сравнению с другими препаратами, содержащими другие дигидропиридиновые АК. Очевидно, что более широкое применение такого препарата приведет к увеличению частоты достижения целевого уровня АД у широкого круга больных, наблюдающихся в условиях реальной клинической практики. Это представляется особенно важным, так как недостаточное достижение целевых уровней АД остается наиболее важной проблемой лечения больных с АГ во всех странах мира.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA doi:10.1001/jama.2013.284427 Published online December 18, 2013.
- Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. JAMA 2013;310:699-705.
- California Department of Managed Healthcare. California health plans vs. national top 10 performance. Right Care Initiative: Selected HEDIS Measures. 2012. Available at: <http://www.dmh.ca.gov/library/reports/news/rci/top10plans.pdf>. Accessed November 11, 2013.
- Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Quality and Safety. 2009 VHA facility quality and safety report. Available at: [www.va.gov/health/docs/HospitalReportCard2009.pdf](http://www.va.gov/health/docs/HospitalReportCard2009.pdf). Accessed November 11, 2013.
- Report to the Appropriations Committee of the US House of Representatives in response to House Appropriations report No. 110-186, accompanying public law 110-161, the Consolidated Appropriations Act. 2008.
- Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Quality and Safety. 2010 VHA facility quality and safety report. Available at: [www.va.gov/health/docs/HospitalReportCard2010.pdf](http://www.va.gov/health/docs/HospitalReportCard2010.pdf). Accessed November 11, 2013.
- Dahlof 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 multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895-906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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). Eur Heart J 2007;28:1462-536.
- Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. Lancet 1982; 319:1165-8.
- Messerli FH, Bangalore S. Diuretic-based regimens for obese patients? Lancet 2012;381:512-3.
- Freis ED. Hemodynamics of hypertension. Physiol Rev 1960;40:27-54.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009;53:1925-32.
- Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. Ann Intern Med 1987;107:158-61.

15. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517-24.
16. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
17. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
18. Barrett-Connor E, Khaw K. Is hypertension more benign when associated with obesity? *Circulation* 1985;72:53-60.
19. Goldbourt U, Holtzman E, Cohen-Mandelzweig L, Neufeld HN. Enhanced risk of coronary heart disease mortality in lean hypertensive men. *Hypertension* 1987;10:22-8.
20. Carman WJ, Barrett-Connor E, Sowers M, Khaw K. Hypertension/risk factors: higher risk of cardiovascular mortality among lean hypertensive individuals in Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1994;89:703-11.
21. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007;120:863-70.
22. Weber MA, Neutel JM, Smith DHG. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:169-74.
23. De Simone G, Wachtell K, Palmieri V, et al. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study. *Circulation* 2005;111:1924-31.
24. Wassertheil-Smolter S, Fann C, Allman RM, et al. Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 2000;160:494-500.
25. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2012;381:537-45.
26. Astashkin EI, Glaser MG. Lipotoxic effects in the heart, observed in obesity. *Arterial Hypertension* 2009;15 (3) :335-41. Russian (Асташкин Е.И., Плезер М.Г. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. *Артериальные Гипертензии* 2009;15 (3):335-41).
27. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008;117:2706-15.
28. Bakris G, Moltch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29: 2592-7.
29. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
30. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical management of primary hypertension in adults. August, 2011. Available at: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf) (accessed Nov 20, 2012).
32. Kotchen T.A. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? *Hypertension* 2011;58:550-1.
33. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2000;60:1123-40.
34. Otero M. Manidipine-delapril combination in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:255-63.
35. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63:2449-72.
36. Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:1043-62.
37. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium-channel blocker. *Heart Dis* 2001;3:398-407.
38. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int J Clin Pract* 2008;62:723-8.
39. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Blood Press* 2002;11:95-100.
40. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006;60:1364-70.
41. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:605-10.
42. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;5:932-40.
43. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELDERly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;37:203-12.
44. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens* 2003;5:249-53.
45. Soma MR, Natali M, Donetti E, et al. Effect of lercanidipine and its (R)- enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *Br J Pharmacol* 2003;125:1471-6.
46. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, et al. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:302-7.
47. Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, et al. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:416-22.
48. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27:73-80.
49. 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, Iperensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259-66.
50. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40: 133-9.
51. Robles NR, Pastor L, Manjon M, et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia* 2004;24:338-43.
52. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, et al. A randomized, double-blind comparison of lercanidipine 10 and 20 mg in patients with stable effort angina: clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring. *Am J Ther* 2004;11:423-32.
53. Barrios V, Escobar C, Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives on lercanidipine – enalapril. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:847-53.
54. Hair PJ, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/ enalapril. *Drugs* 2007;67:95-106.
55. Todd PA, Heel RC. Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1986;31:198-248.
56. Minai K, Matsumoto T, Horie H, et al. Bradykinin stimulates the release of tissue plasminogen activator in human coronary circulation: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1565-70.
57. 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;128:982-8.
58. Data on file. Efficacy and tolerability of a combination of lercanidipine and enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension not adequately controlled by lercanidipine treatment (add-on to lercanidipine) [CLP1-0018]. Milan, Italy: Recordati SpA; 2004.
59. Data on file. Efficacy and tolerability of a combination of lercanidipine and enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension not adequately controlled by enalapril treatment (add-on to enalapril) [CLP1-0019]. Milan, Italy: Recordati SpA; 2004.
60. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998;2:R1-R14.
61. 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.
62. 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.
63. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine- enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010;60:124-30.

Поступила: 16.12.2013

Принята в печать: 19.12.2013