

РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНии

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Влияние различных схем комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе сочетания ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК), на частоту сердечно-сосудистых осложнений изучено во многих исследованиях. Освещаются преимущества комбинации иАПФ и дигидропиридинового АК, которая является одной из наиболее рациональных. Оба компонента действуют как вазодилаторы и обладают синергизмом в отношении снижения артериального давления. Совместное применение иАПФ и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность терапии. Представлены результаты клинических исследований, которые способствовали внедрению фиксированной комбинации лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг). По данным исследований, также продемонстрированы хорошая переносимость и органопротективные свойства компонентов этой комбинации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, лизиноприл, амлодипин.

РФК 2010;6(2):192–196

Rational combinations in hypertension treatment

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*

Moscow Medical Academy named after I.M.Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Influence of the combined antihypertensive therapy, including combination of ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel blocker (DCCB), on frequency of cardiovascular events is studied in many trials. Advantages of the combination of ACE inhibitor and DCCB which is one of the most rational are discussed. Both components are vasodilators and have synergistic mode of action in arterial hypertension. Combination of ACE inhibitor and DCCB allows neutralizing of antiregulatory mechanisms reducing drug efficacy. Results of clinical trials which promoted the fixed combination of lisinopril (10 mg) and amlodipine (5 mg) are presented. Safety and organoprotective properties of this combination are also shown according to the trial results.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, lisinopril, amlodipine.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):192–196

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

До настоящего времени артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [1]. Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и низкая продолжительность жизни определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ.

Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития ИМ, МИ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому первостепенной задачей в лечении АГ является снижение АД до целевых уровней. Фремингемское исследование показало, что снижение систолического АД на 12–13 мм рт.ст. приводит к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 21–37% [2]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и

лечению АГ (2007 г.) и рекомендациям ВНОК (2008 г.), целевые значения АД для больных АГ составляют менее 140 и 80 мм.рт.ст., а у пациентов с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска необходимо снижение АД менее 130 и 80 мм.рт.ст [1,3].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов АГ лечится эффективно. Так, в России частота достижения целевого уровня АД составляет 21,5% [4]. Причины низкой эффективности антигипертензивной терапии – неправильный выбор тактики ведения больного и низкая приверженность пациентов лечению. Наиболее сложно подобрать адекватную терапию больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Результаты многоцентровых клинических исследований показали, что достижение целевых значений АД менее 130 и 80 мм.рт.ст. наблюдается у 10–12% больных с сахарным диабетом и не более чем у 17% пациентов с поражениями почек [5,6]. Такой низкий уровень целевого АД предъявляет особые требования к подбору антигипертензивной терапии.

Монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением АД.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

В исследовании ALLHAT было доказано, что только 60% больных с АГ 1-2 степени достигают целевых значений АД на монотерапии [6]. Частота применения комбинированной терапии у больных с 2-3 степенью АГ составляет от 45% до 93% [7,8]. Наиболее масштабное исследование HOT показало, что для достижения уровня диастолического АД (ДАД) менее 90 мм рт.ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, а для достижения ДАД менее 80 мм рт.ст. — в 74% случаев [9].

Более выраженный эффект комбинированной терапии имеет рациональное объяснение, когда комбинируемые препараты обладают различными механизмами действия. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему мультифакторности АГ. Применение препаратов разных классов позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ — активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки [1,3]. Комбинированная терапия позволяет обеспечивать эффективный контроль АД на фоне хорошей переносимости без увеличения доз препаратов. В исследовании STRATHE было показано, что использование комбинированной терапии с самого начала лечения АГ позволяет достичь максимального желаемого эффекта [10]. Европейские рекомендации по лечению АГ признают недостаточное применение комбинированной терапии одним из факторов, обуславливающих неудовлетворительный контроль АГ во всем мире [1].

Комбинированная терапия имеет следующие преимущества:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ;
- уменьшение частоты побочных эффектов. Это достигается за счет меньших доз комбинируемых препаратов, кроме того, большинство рациональных комбинаций обеспечивают взаимную нейтрализацию нежелательных эффектов;
- обеспечение наиболее эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- увеличение частоты достижения целевых уровней АД.

В настоящее время наиболее рациональными сочетаниями антигипертензивных препаратов считаются:

- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) + диуретик;
- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик;
- иАПФ + антагонист кальция (АК);

- БРА + АК;
- дигидропиридиновый АК + бета-адреноблокатор (бета-АБ);
- недигидропиридиновый АК + диуретик.

Одним из недостатков комбинированной терапии АГ является усложнение режима и повышение стоимости лечения, так как пациент должен принимать как минимум два лекарственных препарата, кратность назначения которых может быть различной. Использование фиксированных комбинаций позволяет нивелировать эту проблему.

Фиксированные комбинации в современной практике

Фиксированные комбинации снижают количество принимаемых таблеток и способствуют повышению приверженности пациентов лечению. К несомненным достоинствам фиксированных комбинаций относятся простота назначения и титрования доз; уменьшение частоты нежелательных явлений; снижение стоимости лечения, так как фиксированные комбинации всегда дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, назначенные по отдельности [1].

Все это приводит к увеличению числа респондеров («ответчиков») и уменьшению частоты побочных эффектов. Однако сторонники «произвольных» комбинаций антигипертензивных препаратов считают, что использование фиксированных комбинаций не позволяет индивидуализировать фармакотерапию конкретного пациента и сужает возможность терапевтического маневра врача. Наличие фиксированных комбинаций с различными дозами составляющих позволяет решить и эту проблему.

Сравнительный анализ влияния различных схем комбинированной терапии АГ на частоту сердечно-сосудистых осложнений показал высокую эффективность сочетания иАПФ и дигидропиридинового АК. Результаты исследования ASCOT-BPLA, в котором приняли участие почти 20 тысяч больных АГ, обнаружили значительные преимущества в назначении комбинации дигидропиридинового АК и иАПФ перед комбинацией β-адреноблокатора и тиазидного диуретика [11]. В группе больных, получавших терапию иАПФ + АК, были отмечены снижение общей смертности — на 11%, сердечно-сосудистой смертности — на 24%, частоты МИ — на 23%, значительно реже регистрировались новые случаи сахарного диабета [11]. Многоцентровое исследование ACCOMPLISH доказало большую эффективность совместного назначения иАПФ и АК при сравнении с комбинацией иАПФ + диуретик [12].

Результаты клинических исследований способствовали разработке компанией «Гедеон Рихтер» нового препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию иАПФ лизиноприла в дозе 10 мг

и дигидропиридинового АК амлодипина в дозе 5 мг, зарегистрированного под торговым названием «Экватор».

Комбинация иАПФ и дигидропиридинового АК является одной из наиболее рациональных, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения АД. При этом механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов.

При назначении иАПФ уменьшается уровень ангиотензина II и альдостерона в плазме крови и одновременно повышается уровень брадикинина, обладающего сосудорасширяющим эффектом. Дигидропиридиновые АК, обеспечивая достаточно выраженную вазодилатацию, зачастую приводят к рефлекторной активации симпатической нервной системы, проявляющейся повышением плазменных концентраций катехоламинов и тахикардией [13]. ИАПФ, напротив, снижают АД, не только не увеличивая плазменные концентрации катехоламинов, но и ингибируя симпатическую активность. Частично этот эффект иАПФ объясняется повышением тонуса *n. vagus*. Обладая слабовыраженным натрийуретическим действием, дигидропиридиновые АК могут способствовать компенсаторному повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Добавление иАПФ позволяет преодолеть активацию РААС, что усиливает эффективность АК.

Совместное применение иАПФ и АК обладает мощным органопротективным действием. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. ИАПФ долгое время считались лидерами по способности вызывать регресс ГМЛЖ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии ГМЛЖ [1]. Дигидропиридиновые АК длительного действия, например амлодипин, также обладают кардиопротективными свойствами, однако уступают иАПФ по своему влиянию на регресс ГМЛЖ [14]. Следовательно, совместное применение лизиноприла и амлодипина является высокоэффективной комбинацией для лечения пациентов АГ с ГМЛЖ.

ИАПФ являются основной группой нефропротективных средств. У больных с АГ и СД 2-го типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных

СД 1-го типа. При этом наибольшие нефропротективные свойства препарата проявлялись на стадии микроальбуминурии (МАУ). По завершении 2-летнего периода наблюдения у больных, получавших лизиноприл, отмечалось достоверное снижение альбуминурии на 18,8%, а МАУ — на 49,7% [15].

Дигидропиридиновые АК обладают нефропротективными свойствами в меньшей мере, чем иАПФ. При этом если иАПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, то дигидропиридиновые АК — на афферентные сосуды. Совместное применение иАПФ и дигидропиридиновых АК обладает значительным нефропротективным потенциалом, что позволяет назначать их фиксированную комбинацию для лечения АГ пациентам с диабетической нефропатией.

ИАПФ и АК относятся к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом, в том числе для больных с метаболическим синдромом [3].

Важным аспектом органопротективного действия комбинации иАПФ и АК является предупреждение и замедление ремоделирования сосудов и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции NO [16]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом эффекте амлодипина, что является важным моментом в лечении больных АГ и ИБС [16, 17]. Антиатерогенное действие АК обусловлено их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке. Амлодипин, как и другие АК, обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов. В исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза амлодипин достоверно уменьшал толщину интимы сонных артерий [16]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES назначение амлодипина больным, перенесшим ангиопластику коронарной артерии, снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35% [17]. В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхокардиографии изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза. У больных ИБС при приеме амлодипина отмечалась достоверная тенденция к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [18]. Имеющиеся органопротективные свойства комбинации

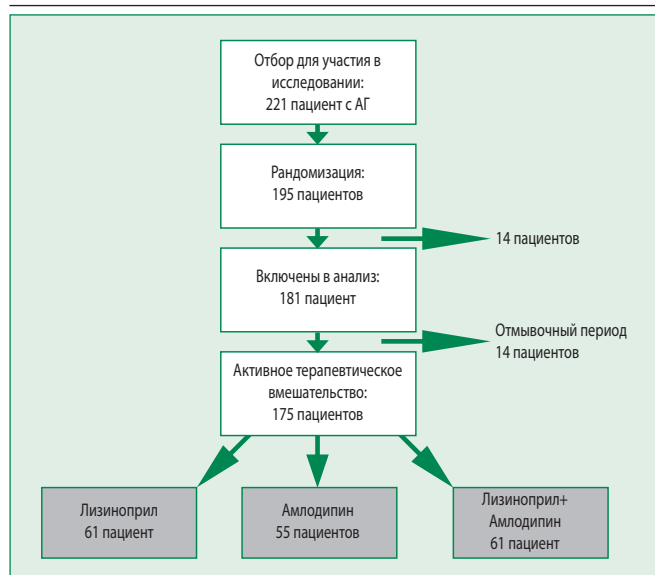


Рисунок 1. Дизайн исследования HAMLET (адаптировано из[20])

иАПФ и АК позволяют назначать ее широкому кругу пациентов.

Применение комбинации иАПФ и АК позволяет снизить частоту побочного действия препаратов. Как известно, отечность голеней является наиболее частым дозозависимым побочным эффектом применения АК дигидропиридиновой группы [1,3]. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые АК обладают собственным натрийуретическим действием. иАПФ вызывают вазодилатацию посткапиллярных венул и снижают повышенное гидростатическое давление в капиллярах, таким образом препятствуя развитию отеков голеней. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК уменьшает частоту развития рефлекторной тахикардии, приливов и покраснения лица, так как доза амлодипина в составе фиксированной комбинации составляет всего 5 мг. Уменьшение частоты побочных эффектов при совместном приеме иАПФ и АК было продемонстрировано в исследовании LOGIC [19]. Назначение фиксированной комбинации амлодипина и бензаприла позволяло уменьшить отеки голеней у 80% пациентов, принимавших монотерапию амлодипином до включения в исследование.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина была изучена в многоцентровом клиническом исследовании HAMLET (Hungarian multicenter study) [20]. В исследование были включены 229 больных в возрасте 18-65

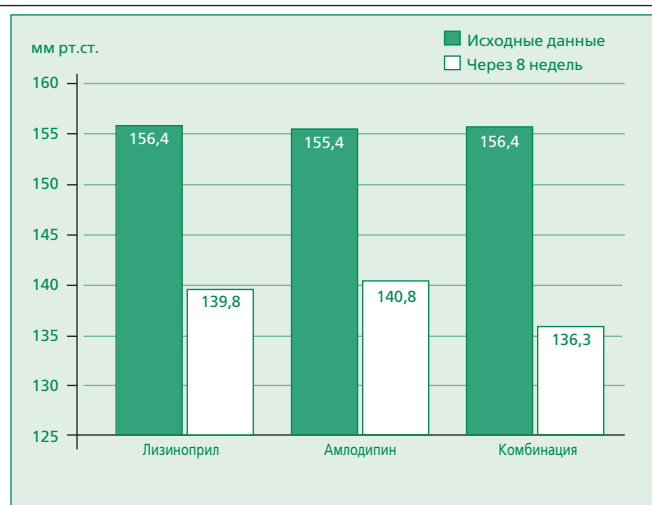


Рисунок 2. Динамика систолического АД в исследовании HAMLET (адаптировано из[20])

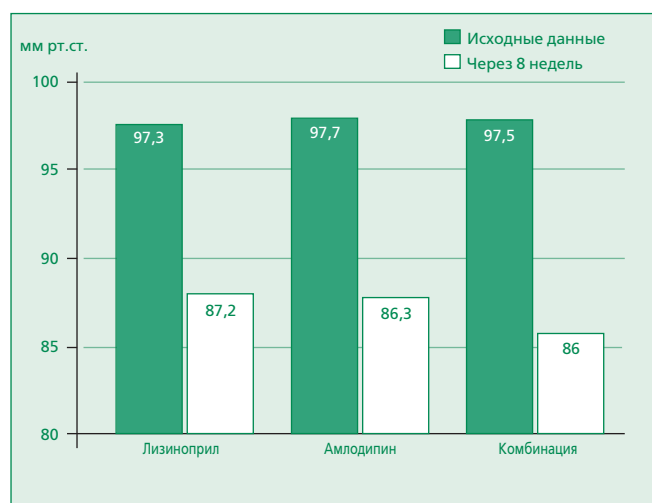


Рисунок 3. Динамика диастолического АД в исследовании HAMLET (адаптировано из[20])

лет с нелеченой или плохо контролируемой АГ 1-2 степени. Через 14 дней отмывочного периода, когда все больные получали плацебо, были рандомизированы 3 группы пациентов. Больные I группы получали лизиноприл 10 мг, пациенты II группы использовали амлодипин 5 мг, больные III группы принимали комбинированную терапию (лизиноприл 10 мг и амлодипин 5 мг). Контроль АД проводился в конце 2-й и 8-й нед приема препаратов [20]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Через 8 недель лечения было отмечено снижение АД во всех трех группах больных. Максимальное снижение систолического АД с $156,4 \pm 9,6$ до $136,3 \pm 11,9$ мм рт.ст. и диастолического с $97,5 \pm 5,0$ до $86,0 \pm 6,6$ мм рт.ст. наблюдалось у пациентов, принимающих комбинацию препаратов, при этом снижение систолического АД было статистически значимым при сравнении с аналогичным показателем других групп (рис. 2, рис. 3). Значимых различий в снижении АД между

пациентами I и II группы не было [20].

Число пациентов, достигших целевых значений АД, составило 90,1 % в группе комбинированной терапии по сравнению с 75,8% ($p=0,008$) в группе лизиноприла и 79,3% ($p=0,0333$) в группе амлодипина [20]. Статистически значимых различий между двумя группами больных, получавших монотерапию, выявлено не было.

Переносимость терапии во всех трех группах была хорошей, тяжелых побочных эффектов, явившихся причиной прекращения лечения не наблюдалось. Результаты работы доказали высокую эффективность и без-

опасность комбинации лизиноприла в дозе 10 мг и амлодипина в дозе 5 мг для лечения больных АГ [20].

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина представляет собой рациональное сочетание антигипертензивных средств. Хорошая переносимость и органопротективные свойства компонентов препарата позволяют рекомендовать данную комбинацию для лечения широкого круга пациентов АГ.

Литература

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
2. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358(9294):1682-6.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 2):3-32.
4. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006;(4):45-50.
5. Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(3):241-7.
6. The 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(23):2981-97.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
8. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
10. Waeber B. Managing hypertension in high-risk patients: lessons and promises from the STRATHE and ADVANCE trials. *J Hypertens Suppl* 2006;24(3):S19-27.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al, for the ASCOT Investigators. 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(9489):895-906.
12. Jamerson K.A., Bakris G.L., Wun C.C. et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(9):793-801.
13. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач* 2008;(6):31-9.
14. Zanchetti A., Ruilope L.M., Cuspidi C. et al. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [Abstract]. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2):S92.
15. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
16. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003;10(6):409-14.
17. Jørgensen B., Thaulow E.; Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am Heart J* 2003;145(6):1030-5.
18. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al, CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.
19. McCarty M.F. Concurrent treatment with an ACE inhibitor may amplify the utility of calcium supplementation for control of hypertension. *Med Hypotheses* 2004;63(5):818-22.
20. Farsang, C., a HAMLET vizsgálók nevében: A lisinopril és az amlodipin kombinációjának elonyei az antihypertenzív terápiában. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8:72-8.

Поступила 28.02.2010

Принята в печать 30.03.2010