

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: В ФОКУСЕ – ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ И ИНГИБИТОРА АПФ

Преображенский Д. В., Скорик А. В., Вышинская И. Д., Патарая С. А.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова; Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный сердечно-сосудистый синдром во многих странах мира. АГ встречается примерно у 25–40 % взрослого населения, причем среди лиц пожилого возраста частота ее обнаружения превышает 50 %. АГ является основным фактором риска развития мозгового инсульта, увеличивая его вероятность в 2–3 раза. Кроме того, АГ значительно увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), а также сердечной и почечной недостаточности. Более того, благодаря доступности большого числа эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов контролировать АГ гораздо легче, чем другие потенциально обратимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной медикаментозной терапии АГ, поскольку даже при снижении артериального давления (АД) всего на 13/6 мм рт. ст. на протяжении 3–5 лет можно достигнуть уменьшения риска развития мозгового инсульта в среднем на 40 % и риска ИМ – на 16 % [1].

Как известно, конечная цель лечения АГ заключается в том, чтобы предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и в конечном счете увеличить продолжительность жизни больных с АГ. Чтобы достигнуть этой цели, больные с АГ должны получать антигипертензивную терапию, направленную на поддержании АД на “целевых” уровнях, которые были установлены в рандомизированных клинических исследованиях. Считается, что у подавляющего большинства больных с АГ необходимо поддерживать

АД на уровне ниже 140/90 мм рт. ст. У больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД), хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза АД рекомендуется поддерживать на уровне ниже 130/85–80 мм рт. ст., а у больных с протеинурией более 1 г/сут или почечной недостаточностью – ниже 125/75 мм рт. ст. (табл. 1) [2–5].

Современные антигипертензивные препараты снижают АД в среднем на 10–15/5–10 мм рт. ст.; поэтому в подавляющем большинстве случаев достигнуть “целевых” уровней АД возможно лишь при назначении комбинации двух или более антигипертензивных препаратов. Монотерапия, как правило, неэффективна не только при тяжелой АГ (3-я степень по классификации ВОЗ; АД 180/110 мм рт. ст. и выше), но и у многих больных с более легкими формами заболевания. Даже при мягкой АГ (1-я степень; АД 140–159/90–99 мм рт. ст.) монотерапия эффективна всего лишь у 70–80 % больных. Особенно трудно, практически невозможно достигнуть с помощью монотерапии целевого уровня АД (ниже 130/85 мм рт. ст.) у больных с СД или же снизить систолическое АД ниже 140 мм рт. ст. у больных с изолированной систолической АГ. В недавно завершившемся крупномасштабном исследовании ASCOT-BPLA, например, несмотря на использование комбинированной антигипертензивной терапии, целевые уровни как систолического, так и диастолического АД были достигнуты у 60 % больных с АГ без СД и у 53 % больных с СД [6].

Во всех крупных клинических исследованиях

Таблица 1

Целевые уровни систолического и (или) диастолического АД для различных категорий больных с артериальной гипертензией

Категория больных	Целевое АД (мм рт. ст.)	Комментарий
Систолическое/диастолическое АД		
Общая популяция больных	<140/90	Рекомендации экспертов США [2, 3], ВОЗ [4] и Европы [5]
Больные старше 60 лет	<140/90	Рекомендации экспертов ВОЗ [4]
Больные моложе 60 лет	<130/85	Рекомендации экспертов ВОЗ [4]
Больные с сахарным диабетом или поражением почек	<130/80–85	Рекомендации экспертов США [2, 3], ВОЗ [4] и Европы [5]
Больные с почечной недостаточностью или с протеинурией >1 г/сут	<120–125/75	Рекомендации экспертов США [2, 3], ВОЗ [4] и Европы [5]

добиться целевых уровней АД у большинства больных с АГ удавалось лишь при использовании комбинации двух и более препаратов (рис.). Так, в 3-летнем многоцентровом исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), включавшем почти 19 тысяч больных с АГ (исходное АД в среднем 170/105 мм рт.ст.), комбинированная терапия потребовалась у 57 % больных для снижения диастолического АД до 90 мм рт. ст. и меньше и 65 % больных – для снижения диастолического АД до 85 мм рт. ст. Комбинированная терапия потребовалась 72 % больных, чтобы снизить диастолическое АД до 80 мм рт. ст. и меньше, причем для это необходимо было в среднем 3 антигипертензивных препарата [7]. В исследовании ALLHAT комбинированную терапию получали 62 % больных, причем 27 % принимали три или больше препаратов [8]. Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась 80 % больных в исследовании INVEST и 93 % больных в исследовании LIFE [9, 10]. В исследовании ASCOT-BPLA для достижения целевых уровней АД потребовалось в среднем 2,2 антигипертензивных препарата [6].

Учитывая все эти данные, в настоящее время признается, что большинству больных с АГ требуется не менее двух антигипертензивных препаратов с разным механизмом действия для достижения целевого уровня АД. Более того, эксперты США [3-6] рекомендуют сразу назначать комбинацию двух препаратов больным с АГ 2-й и 3-й степени (АД 160/100 мм рт. ст. или выше). Комбинацию двух антигипертензивных препаратов рекомендуется также назначать больным, у которых исходное АД на 20/10 мм рт. ст. превышает целевой уровень для данной категории больных (табл. 1).

Несомненными преимуществами комбинированной антигипертензивной терапии являются:

(1) *Значительное усиление антигипертензивного эффекта.* Это объясняется тем, что АГ представляет собой неоднородный клинический синдром, при котором повышение АД связано с различными патогенетическими механизмами. Учитывая многофакторную природу АГ, маловероятно, чтобы можно было достигнуть стойкого снижения АД с помощью лекарственных препаратов, которые воздействуют лишь на одно из звеньев патогенеза АГ. К тому же, при назначении одного антигипертензивного препарата могут включаться компенсаторные контррегуляторные механизмы, которые ослабляют его действие. Так, тиазидные диуретики стимулируют секрецию ренина, а повышение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ослабляет антигипертензивное действие диуретиков. Блокаторы β -адренорецепторов способствуют задержке жидкости в организме, что также ослабляет их антигипертензивное действия. В связи с этим представляется целесообразным сразу использовать комбинацию двух препаратов с различным механизмов

антигипертензивного действия, каждый из которых может ослаблять контррегулярные механизмы, запускаемые другим препаратом. Например, при комбинировании тиазидного диуретика и β -адреноблокатора β -блокатор будет ослаблять секрецию ренина в ответ на прием диуретика, а диуретик устранил задержку жидкости, вызываемую β -адреноблокатором. Более того, как было сказано, без комбинированной терапии невозможно снизить АД до целевого уровня у подавляющего большинства больных с АГ.

(2) *Увеличение числа больных с АГ, у которых антигипертензивная терапия приведет к снижению АД до желаемого уровня.* К тому же при назначении комбинированной терапии много быстрее можно достигнуть снижения АД до целевого уровня, чем при последовательной монотерапии, когда эффективный антигипертензивный препарат подбирается эмпирически. Иными словами, вначале больному назначают один препарат. Если после нескольких недель терапии этот препарат оказывается неэффективным или недостаточно эффективным, его заменяют на препарат с другим механизмом антигипертензивного действия. И так до тех пор, пока не будет подобран препарат, который обладает достаточно высокой антигипертензивной эффективностью при хорошей переносимости. Последовательная монотерапия отнюдь не способствует укреплению доверия больного по отношению к лечащему врачу, который, как ему кажется, не знает, как лечить АГ.

(3) *Уменьшение частоты побочных эффектов.* При комбинированной терапии обычно используются низкие или средние дозы антигипертензивных препаратов, относящихся к разным фармакологическим классам, а, как известно, чем ниже дозы, тем меньше частота и выраженность побочных эффектов. К тому же при комбинировании некоторых препаратов происходит взаимная нейтрализация некоторых побочных эффектов их компонентов. Например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) повышают содержание калия в крови, а тиазидные диуретики снижают содержание калия в крови. При комбинировании же – ИАПФ и диуретики – уровень калия существенно не изменяется. Поэтому контроль за содержанием калия в крови необходим при назначении ИАПФ или тиазидного диуретика в качестве монотерапии, но не требуется при использовании комбинации ИАПФ и диуретика. Кроме того, по некоторым наблюдениям, ИАПФ могут ослаблять периферические отеки, вызываемые антагонистами кальция (АК) дигидропиридинового ряда. Благодаря уменьшению частоты побочных эффектов при комбинированной терапии улучшается приверженность больных с АГ к лечению.

(4) *Органопротективное действие комбинированной терапии более выражено, чем при монотерапии,* поскольку она вызывает более выраженное снижение

АД и направлена на разнообразные органы-мишени [11–13].

Среди всевозможных комбинаций антигипертензивных препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, далеко не все подходят для длительного лечения АГ. Различают рациональные и нерациональные комбинации антигипертензивных препаратов. Считается, что синергизмом (или аддитивностью) антигипертензивного действия и, в то же время, хорошей переносимостью обладают следующие комбинации лекарственных препаратов:

- (1) диуретик и β -адреноблокатор;
- (2) диуретик и ИАПФ;
- (3) диуретик и блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов;
- (4) ИАПФ и АК;
- (5) блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов и АК;
- (6) β -адреноблокатор и АК дигидропиридинового ряда;
- (7) β -адреноблокатор и α 1-адреноблокатор; и
- (8) АК и диуретик [2–5, 11–13].

Комбинации антигипертензивных препаратов могут быть произвольными (свободными) и фиксированными. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов всегда рациональнее, поскольку в них включают препараты с разным механизмом действия, оказывающие синергическое (или аддитивное) антигипертензивное действие, дозы которых определены на основании специальных исследований.

К несомненным преимуществам фиксированных комбинаций относятся: (1) простота назначения и удобство для больного и врача, а также простота титрования, что повышает приверженность больного к лечению; (2) потенцирование антигипертензивных эффектов за счет сочетания препаратов с разными механизмами действия (аддитивный или синергический эффект), что позволяет лучше контролировать АД у больных с недостаточным ответом на один из компонентов; (3) ослабление побочных эффектов благодаря взаимной нейтрализации нежелательных эффектов, а также за счет использования более низкой дозы одного или обоих компонентов; (4) уменьшение стоимости лечения, учитывая, что стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, чем стоимость компонентов, приписываемых по отдельности и др.

В США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA) при регистрации нового комбинированного антигипертензивного препарата требует представить доказательства не только его антигипертензивной эффективности (в сравнении с плацебо). Необходимо также доказать, что существует аддитивность или синергизм в антигипертензивных эффектах

компонентов комбинации. Более того, новый комбинированный препарат регистрируется, если каждый из компонентов ослабляет побочные эффекты друг друга или же побочные эффекты каждого из компонентов зависят от его дозы.

Всем этим требованиям удовлетворяет лишь небольшая часть комбинированных антигипертензивных препаратов, которые выпускаются в настоящее время.

Все фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов условно можно разделить на две основные группы — комбинации, содержащие тиазидный (или тиазидоподобный) диуретик, и комбинации, не содержащие диуретика. Из фиксированных комбинаций, содержащих диуретик, наиболее широко используются при лечении неосложненной АГ те, в состав которых входит ИАПФ или блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов. В последние годы создано несколько фиксированных комбинаций, не содержащих диуретика, в состав которых входит АК и ИАПФ (табл. 2).

Основными преимуществами комбинированных препаратов, содержащих АК и ИАПФ, перед комбинацией диуретика с ИАПФ или АТ₁-блокатором являются: (1) наличие антиангинального (антиишемического) действия и (2) более выраженное ренопротективное действие. Благодаря этим преимуществам, фиксированная комбинация АК и ИАПФ незаменима при лечении АГ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), СД и недиабетическими заболеваниями почек.

Место антагонистов кальция в современной терапии АГ

АК являются “основным” классом антигипертензивных препаратов [2–6]. Как известно, “основными” называют такие классы антигипертензивных препаратов, о которых известно, что некоторые препараты этого класса предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений. Антигипертензивные препараты “основных” классов используются как для монотерапии, так и для комбинированной терапии.

По данным мета-анализов результатов плацебо-контролируемых исследований, у больных с АГ антигипертензивные препараты пяти “основных” классов примерно в одинаковой мере снижают вероятность развития мозгового инсульта, которая напрямую зависит от степени снижения АД [14–16].

Способность АК предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В отношении профилактики ИМ, АК сравнимы по эффективности с низкими дозами тиазидных диуретиков и ИАПФ и превосходят высокие дозы диуретиков и β -адреноблокаторы (табл. 3).

АК представляют собой неоднородную группу кардиоваскулярных препаратов. И, строго говоря, их пра-

Таблица 2
Комбинированные антигипертензивные препараты,
в состав которых входят антагонист кальция
и ингибитор АПФ

Состав	Торговое название
Амлодипин 2,5 мг или 5 мг + + беназеприл 10 мг или 20 мг	Лотрель (Lotrel)
Амлодипин 5 мг + + лизиноприл 10 мг	Экватор (Equator)
Верапамил-SR 180 мг или 240 мг + + трандолаприл 1мг, 2 мг или 4 мг	Тарка (Tarka)
Дилтиазем-ER 180 мг + + эналаприл 5 мг	Текзем (Teczem)
Фелодипин-ER 2,5 мг или 5 мг + + рамиприл 5 мг	Лексксель (Lexxel)
Фелодипин-ER 2,5 мг или 5 мг + + рамиприл 2,5 мг или 5 мг	Триапин (Triapin)

Примечание: ER – extended release (замедленное высвобождение).

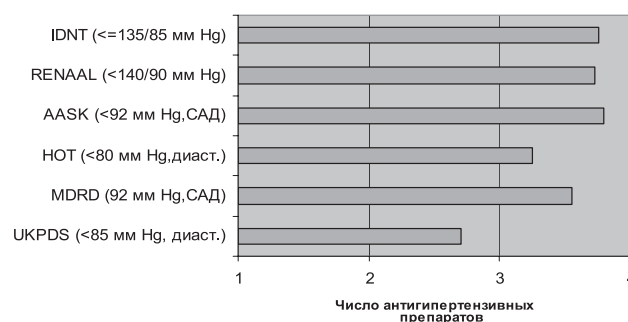


Рис. Число антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевого АД, в крупных рандомизированных исследованиях

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; HOT – Hypertension Optimal Treatment; AASK – African American Study of Kidney Disease; RENAL – Reduction of Endpoints in NIDDM with the angiotensin II Antagonist Losartan; IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; CAD – среднее артериальное давление.

вильнее рассматривать как два самостоятельных класса антигипертензивных препаратов: (1) вазоселективные препараты или производные 1,2-дигидропиридина; и (2) кардиоселективные препараты, или недигидропиридиновые препараты. АК вазоселективного ряда представлены более чем десятком препаратов и наиболее широко используются при лечении АГ. Они могут сочетаться со всеми распространенными кардиоваскулярными препаратами, включая статины и антиаритмические препараты.

АК кардиоселективного ряда представлены в России всего двумя препаратами – верапамилем и дилтиаземом; существуют также ретардные формы верапамила и дилтиазема. Кардиоселективные АК обладают кардиоселективным действием, независимым от их антигипертензивного эффекта. Этим они в чем-то сходны с β -адреноблокаторами, которые не только полезны при лечении хронических форм ИБС, но и используются в качестве средств для вторичной профилактики после ИМ. По этой причине кардиоселективные АК и, в особенности, верапамил рекомендуется назначать больным ИБС, у которых имеются противопоказания к назначению β -адреноблокаторов. С другой стороны, обычно не рекомендуется комбинировать верапамил и дилтиазем с β -адреноблокаторами и некоторыми антиаритмическими препаратами (амиодарон, пропафенон, соталол, этализин и др.). АК кардиоселективного ряда (в особенности верапамил), а также амлодипин обладают ренопротективным действием, которое несколько менее выражено, чем у ИАПФ.

Все антагонисты кальция обладают высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. Механизм их действия и действия ИАПФ различается. Поэтому при комбинировании АК и ИАПФ можно

получить аддитивный антигипертензивный эффект.

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия АК не зависит от пола, возраста и расы больных, а также от функциональной активности РАС. Более того, у пожилых лиц амлодипин, по-видимому, оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем у более молодых больных. Выраженность антигипертензивного действия АК не снижается у курильщиков и людей с избыточной массой тела или ожирением. Повышенное потребление поваренной соли ослабляет антигипертензивное действие тиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, ИАПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов, но усиливает действие АК [17–20].

Наличие у АК антиангинальной (антиишемической) активности, сравнимой с таковой у β -адреноблокаторов, позволяет использовать их при лечении АГ у больных с ИБС. В нескольких исследованиях показано, что АК вазоселективного ряда более эффективно снижают риск развития мозгового инсульта у больных с АГ, чем β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях Syst-Eur [21] и Syst-China [22] обнаружено, что у пожилых больных с изолированной систолической АГ АК вазоселективного ряда оказывают особенно выраженное церебропротективное действие. Выраженное церебропротективное действие АК вазоселективного ряда и, в частности, амлодипина было продемонстрировано в крупномасштабном сравнительном исследовании ASCOT-BPLA [6]. У больных с АГ терапия, основанная на применении амлодипина, значительно более эффективно предотвращала развитие фатального и нефатального инсульта, чем терапия, основанная на применении атенолола (снижение риска на 23 %; $p=0,0003$). Следует отметить, что

Таблица 4

Отношения остаточный эффект/наибольший эффект (ОЭ/НЭ) некоторых антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [24]

Международное название	Отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД (%)	Диапазон колебаний (%)
Антагонисты кальция		
Амлодипин	63	50–100
Верапамил-SR	82	45–100
Дилтиазем-SR	51	20–80
Исрадипин-SRO	44	10–80
Лацидипин	62	40–100
Нитрендипин	47	10–80
Нифедипин-CC	60	50–69
Нифедипин-GITS	77	60–94
Фелодипин-ER	38	30–45
Ингибиторы АПФ		
Беназеприл	25	10–40
Каптоприл (х 2 раза в день)	20	0–40
Квинаприл	35	30–40
Лизиноприл	56	40–70
Моэксиприл	5	0–9
Периндоприл	35	35
Рамиприл	56	50–63
Трандолаприл	84	50–100
Фозиноприл	64	---
Цилазаприл	51	10–80
Эналаприл	51	40–64

Примечание: CC, ER, GITS и SRO – условные обозначения для ретардных форм антагонистов кальция.

во всех трех исследованиях АК использовались в комбинации с ИАПФ.

АК кардиоселективного ряда (в особенности верапамил) обладают кардиопротективным действием, которое несколько менее выражено, чем у β -адреноблокаторов, и ренопротективным действием, которое несколько менее выражено, чем у ИАПФ.

АК вазоселективного ряда вызывают избирательную вазодилатацию афферентных (приносящих) артериол почечных клубочков, не оказывая существенного влияния на эфферентные (выносящие) артериолы. Поэтому при назначении в качестве монотерапии они могут вызывать нежелательное нарушение акторегуляции внутрпочечного кровообращения и повышение гидравлического давления в почечных клубочках. С другой стороны, ИАПФ, которые оказывают избирательное сосудорасширяющее действие на эфферентные артериолы и снижают повышенное давление в почечных клубочках. Оптимальная ренопротекция достигается, если АК комбинируют с ИАПФ.

АК метаболически нейтральны, т. е. не вызывают гипокалиемии и других неблагоприятных метаболических эффектов, присущих диуретикам. Они не оказывают существенного влияния на метаболизм углеводов и липидов, а также пуриновых оснований. А это означает, что в отличие от диуретиков и β -адреноблокаторов, АК без опасения могут назначаться больным

с СД, метаболическим синдромом, атерогенной дислипидемией и подагрой [17–20].

Различные АК входят в состав комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих ингибиторы АПФ (табл. 2). С точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики наиболее перспективным представляется АК вазоселективного ряда амлодипин.

Амлодипин сам по себе оказывает длительное антигипертензивное действие. При приеме один раз в день он обеспечивает значительное и равномерное снижение АД на протяжении суток. Более того, его антигипертензивное действие продолжается более 24–48 часов; поэтому амлодипин может считаться препаратом выбора для длительной терапии АГ у больных, которые не хотят или забывают регулярно принимать антигипертензивные препараты.

Для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration; FDA) рекомендовано было использовать особый показатель – отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту.

Остаточный эффект (ОЭ) – это степень снижения АД через 24 часа после приема антигипертензивного

препарата длительного действия (или в конце междозового интервала — при назначении препаратов короткого действия) по сравнению с плацебо. Наибольший (пиковый) эффект (НЭ) — это степень снижения АД на максимуме действия данного антигипертензивного препарата. В рекомендациях FDA указывается, что для новых антигипертензивных препаратов отношение ОЭ/НЭ должно составлять не менее 50 %. Если антигипертензивный эффект препарата выражен умеренно (например, наибольшее снижение диастолического АД всего 5 мм рт. ст.), то необходимо, чтобы величина его отношения ОЭ/НЭ была не менее 67 %. По мнению Р. Meredith [23], в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60 %. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100 % (или 1,00), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток.

Определение величины отношения ОЭ/НЭ позволяет более объективно оценить продолжительность действия антигипертензивных препаратов и давать рекомендации, сколько раз в сутки необходимо принимать тот или иной препарат, чтобы обеспечить равномерное снижение АД на протяжении всех суток. Значения отношения ОЭ/НЭ меньше 50 % указывают на необходимость приема данного антигипертензивного препарата не менее 2 раз в сутки.

Величина отношения ОЭ/НЭ у амлодипина превышает 60 % и может достигать 100 %. Это позволяет считать, что он является антигипертензивным препаратом длительного или даже сверхдлительного действия (табл. 4).

Амлодипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. Он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются. Высокая вазоселективность и отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия выгодно отличают амлодипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40 %, а отсутствие рефлекторной тахикардии — от нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина [17, 18].

Высокая антигипертензивная эффективность амлодипина была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, таких, как TOMHS [25], ALLHAT [8], CAMELOT [26], ASCOT-BPLA [6] и др. Так, в плацебо-контролируемом исследовании TOMHS [25] показано, что амлодипин вызывал более значительное снижение систолического АД, чем ацебутолол, доксazosин, хлорталидон и эналаприл, и более значительное снижение диастолического АД, чем плацебо. В сравнительном исследовании ALLHAT [8] у больных с АГ амлодипин по влиянию на частоту основных изучавшихся осложнений (смерть

от ИБС + нефатальный ИМ) не отличался от хлорталидона, а в плане профилактики инсульта был несколько более эффективен. В исследовании ALLHAT при лечении амлодипином СД развивался достоверно реже, чем при лечении хлорталидоном (9,8 % против 11,6 %).

Кроме исследований Syst-Eur [21] и Syst-China [22], высокая органопротективная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на использовании АК дигидропиридинового ряда с добавлением ИАПФ, была продемонстрирована в крупном рандомизированном исследовании ASCOT-BPLA [6], в котором приняли участие почти 20 тысяч больных с АГ. В этом исследовании сравнивалось влияние комбинации амлодипина плюс ИАПФ и комбинации селективного β -адреноблокатора плюс тиазидный диуретик на развитие фатальных и нефатальных случаев ИБС и другие сердечно-сосудистые осложнения. Применение комбинации амлодипина и ИАПФ сочеталось со значительным и достоверным снижением общей смертности (в среднем на 11 %) и смертности от сердечно-сосудистых причин (на 25 %), а также риска всех кардиальных и церебральных осложнений АГ (на 16 %). Общее число случаев нефатального ИМ и смерти от ИБС под влиянием комбинации амлодипина и ИАПФ снизилось значительно, но статистически недостоверно (на 10 %). Особенно значительно при лечении комбинацией амлодипина и ИАПФ снизился риск развития мозгового инсульта.

Таким образом, целесообразность комбинирования АК и ИАПФ при лечении АГ, которая основывается на взаимном усилении полезных фармакологических эффектов этих препаратов и взаимном ослаблении неблагоприятных эффектов, подтверждается результатами многолетних рандомизированных клинических исследований.

Большое клиническое значение имеют данные ретроспективного анализа результатов исследования ASCOT-BPLA, который показал, что существует синергизм между кардио- и церебропротективными эффектами амлодипина и статинов. Дело в том, что в рамках исследования ASCOT-BPLA — в плацебо-контролируемом исследовании ASCOT-LLA — более чем у 10 тысяч больных с сывороточными уровнями общего холестерина меньше 6,5 ммоль/л [250 мг/дл] одновременно изучали эффективность и безопасность аторвастатина (10 мг/сут). По сравнению с плацебо аторвастатин достоверно снижал общее число случаев смерти от ИБС и нефатального ИМ — в данном случае на 36 % (относительный риск 0,64; 95 %-й доверительный интервал от 0,50 до 0,87) [27]. Анализ данных, полученных в исследованиях ASCOT-BPLA и ASCOT-LLA [28], показал, что аторвастатин проявляет определенный синергизм с амлодипином, но не с атиенололом. Иными словами, кардиопротективный эффект аторвастатина и, в меньшей степени, его церебропротек-

тивный эффект усиливается при одновременном назначении с амлодипином, но не с атенололом.

Наличие синергизма в кардиопротективных эффектах амлодипина и аторвастатина подтверждается результатами исследования CAMELOT у больных с ИБС, но с нормальным уровнем АД [26].

В настоящее время амлодипин — единственный кардиоваскулярный препарат, синергизм кардиопротективного и антиатерогенного эффектов которого со статинами доказан.

Место ингибиторов АПФ в современной терапии АГ

ИАПФ, как и АК, относятся к “основным” классам антигипертензивных препаратов. В отношении профилактики ИМ ингибиторы АПФ сравнимы с низкими дозами тиазидных диуретиков и АК и превосходят высокие дозы диуретиков и β -адреноблокаторы (табл. 3). У больных СД 2-го типа ИАПФ более эффективно предотвращают развитие ИМ, чем АК вазоселективного ряда и, возможно, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

ИАПФ, по данным мета-анализов, вызывают более выраженное обратное развитие гипертрофии левого желудочка, чем антигипертензивные препараты других классов (возможно, за исключением блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов). ИАПФ являются препаратами выбора для начального лечения АГ у больных СД, независимо от типа заболевания и уровня АД. Они повышают чувствительность тканей к инсулину и в большей степени, чем другие препараты, уменьшают экскрецию альбуминов с мочой. ИАПФ предотвращают возникновение диабетической нефропатии и замедляют ее прогрессирование до стадии почечной недостаточности.

ИАПФ также оказывают антидиабетическое действие. В частности, они значительно (на 10–30 %) уменьшают вероятность развития СД у больных с АГ, по крайней мере не старше 60 лет, по сравнению с плацебо, диуретиками и (или) β -адреноблокаторами. Это делает ИАПФ препаратами первого ряда для лечения АГ у больных, предрасположенных к развитию СД.

ИАПФ, вне всякого сомнения, являются препаратами первого ряда для длительного лечения АГ у больных с систолической дисфункцией левого желудочка независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений сердечной недостаточности.

Эффективность и переносимость ИАПФ как антигипертензивных средств в значительной степени зависят от возраста, пола и расы больных. Наибольшую антигипертензивную и профилактическую эффективность они при назначении в качестве монотерапии проявляют у мужчин белой расы не старше 60 лет. Менее эффективны ИАПФ в качестве монотерапии у лиц пожилого возраста, женщин и негров, что объясняется тем, что у этих категорий больных с АГ активность РАС снижена.

К ИАПФ относятся более десяти десятков лекарственных препаратов с различной химической структурой, общим свойством которых является способность тормозить активность ангиотензин I-превращающего фермента. ИАПФ можно классифицировать по-разному. Наибольшее клиническое значение имеют различия между препаратами в таких фармакокинетических и фармакодинамических показателях, как растворимость в жирах и воде и особенно длительность действия.

Липофильные ИАПФ или их активные метаболиты (каптоприл, рамиприл и др.) метаболизируются в печени, в то время как гидрофильные препараты (в частности лизиноприл) выводятся почками в неизменном виде. Соответственно липофильные ИАПФ более предпочтительны у больных с почечной недостаточностью, а гидрофильные — при заболеваниях печени. Лизиноприл и другие гидрофильные ИАПФ плохо растворяются в жирах и потому не накапливаются в жировой ткани человека. Поэтому считается, что лизиноприл более предпочтителен, чем липофильные ИАПФ, для лечения АГ у больных с ожирением.

Принято считать, что антигипертензивная терапия улучшает отдаленный прогноз у больных с АГ лишь в тех случаях, когда лекарственные препараты принимаются регулярно и обеспечивают более или менее равномерное снижение АД на протяжении суток. Специальные исследования показали, что больные с АГ крайне неохотно принимают антигипертензивные препараты короткого действия, которые необходимо принимать ежедневно несколько раз в день. Меньше всего пропусков в приеме антигипертензивных препаратов допускается больными, когда эти препараты в течение длительного времени можно принимать 1 или 2 раза в сутки. Чтобы избежать неблагоприятных последствий нерегулярного приема антигипертензивных препаратов, следует по возможности назначать в первую очередь препараты длительного действия. Среди более десяти доступных в настоящее время ИАПФ к препаратам длительного действия относятся всего три и в частности, лизиноприл [29–31].

Судя по средней величине отношения ОЭ/НЭ, установленного в плацебо-контролируемых исследованиях, подавляющее большинство доступных ИАПФ (кроме каптоприла, бенazeприла, квинаприла, мозексиприла) при приеме 1 раз в сутки обычно обеспечивают равномерное снижение АД в течение суток. В отдельных исследованиях значения отношения ОЭ/НЭ превышали 60 % лишь у лизиноприла, рамиприла, трандолаприла и эналаприла [24] (табл. 3).

Существуют определенные ограничения в использовании ИАПФ в качестве монотерапии для длительного лечения. Во-первых, они более эффективны при АГ с высокой или нормальной активностью РАС. Это объясняется основным механизмом антигипертензивного действия ИАПФ — ослабление

Таблица 4

Уровень АД (мм рт. ст.) у больных с АГ в исследовании HAMLET до и после лечения ($M \pm m$)

	Амлодипин		Лизиноприл		Комбинация	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
До лечения	155±10	98±5	156±10	97±6	156±10	98±5
В конце лечения	141±14	86±7	140±23	87±8	136±12	86±7
Степень снижения АД	14	12	16	10	20	12

Примечание: ДАД – диастолическое АД; САД – систолическое АД.

почечных и сосудистых эффектов ангиотензина II путем торможения его образования из ангиотензина I. По этой причине ИАПФ более эффективно снижают АД у мужчин по сравнению с женщинами. С возрастом антигипертензивная эффективность ИАПФ при назначении в качестве монотерапии уменьшается. Поэтому у пожилых теоретически требуются более высокие дозы препаратов, которые чаще вызывают побочные эффекты. Отсюда следует, что ИАПФ в качестве монотерапии больше подходят для лечения АГ у мужчин среднего возраста, однако возможности их использования у пожилых больных и, в частности, у женщин ограничены. Во-вторых, ослабляя внутрпочечные эффекты РАС, ИАПФ могут ухудшать функцию почек. Это объясняется тем, что ангиотензин II, образование которого уменьшается под влиянием ИАПФ, оказывает избирательное сосудосуживающее действие на эфферентные (выносящие) артериолы почечных клубочков.

Оба эти ограничения ИАПФ в качестве монотерапии можно преодолеть, комбинируя их, например, с АК.

Преимущества комбинации амлодипина и лизиноприла перед монотерапией при АГ.

АК амлодипин и ИАПФ лизиноприл давно и успешно используются в России при лечении АГ. Нередко их комбинируют друг с другом. Недавно в России появилась первая фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла – препарат ЭКВАТОР (фирма “Гедеон Рихтер”, Венгрия). В состав ЭКВАТОРА входит 5 мг амлодипина и 10 мг лизиноприла. Опыт использования ЭКВАТОРА в клинической практике показывает, что эта фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла позволяет лучше контролировать АД у больных с АГ, чем монотерапия

этим препаратами, причем частота побочных эффектов при этом не возрастает.

В частности, высокая эффективность и хорошая переносимость ЭКВАТОРА была недавно продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании HAMLET, которое проводилось в Венгрии. После 2-недельного периода “отмывания” больные с АГ в возрасте от 18 до 65 лет в течение 8 недель получали амлодипин (5 мг) и лизиноприл (10 мг) по отдельности или в комбинации друг с другом. Критерием положительного ответа на терапию являлось снижение АД на 20/10 мм рт. ст. [цит. по: 32]. К концу исследования снижение систолического АД в группе больных, получавших комбинированную терапию, было достоверно большим, чем у больных, получавших монотерапию (табл. 4).

Различия между группами в степени снижения диастолического АД не были достоверными. Обращало внимание, что среди получавших комбинированную терапию доля больных с положительным ответом на лечение составила 90 % и была значительно больше, чем доля таких больных в группе получавших амлодипин (79 %; $p=0,003$) и в группе получавших лизиноприл (76 %; $p=0,008$). Статистически достоверных различий между группами больных, получавших монотерапию, не обнаружено.

Следует отметить хорошую переносимость комбинированной терапии [цит. по: 32]. Частота нежелательных побочных эффектов была низкой и не различалась в трех сравниваемых группах (табл. 5).

Таким образом, комбинация амлодипина и лизиноприла вызывает более значительное снижение АД (в особенности систолического) и позволяет достигнуть целевых уровней АД у гораздо большего числа больных с АГ.

Таблица 5

Число случаев наиболее частых побочных явлений в исследовании HAMLET

Нежелательные побочные явления	Амлодипин	Лизиноприл	Комбинация
Головная боль	4	6	5
Головокружение	1	3	2
Кашель	0	2	3
Боль в горле	3	2	0
Сердцебиение	3	0	1

Недавно в 12-недельном исследовании было показано, что комбинация амлодипина (5–10 мг) и лизиноприла (10–20 мг) оказывает более выраженное антигипертензивное действие и чаще позволяет достигнуть целевых уровней АД, чем комбинация гидрохлортиазида (12,5–25 мг) и лизиноприла (10–20 мг) [33]. Эти данные указывают, что из двух наиболее частых рациональных комбинаций ИАПФ комбинация с АК более эффективна при АГ, чем комбинация с диуретиком.

Итак, за последние годы подходы к медикаментозной терапии значительно изменились. Это проявляется

ся, в частности, в значительном расширении показаний к комбинированной антигипертензивной терапии. С нее рекомендуется сразу начинать лечение больных с АГ 2-й и 3-й степени, а также больных с СД или хроническим заболеванием почек. Для комбинированной терапии можно использовать как производные, так и фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов “основных” классов, хотя очевидно, что фиксированные комбинации более удобны для длительного применения, причем как для больного, так и для врача.

Литература

- Collins R., Peto R., McMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. — *Lancet*, 1990; 335: 827–838.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 2413–2446.
- Chobanian A. N., Bakris G. L., Black H. R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // *JAMA*, 2003; 289: 2560–2571.
- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension // *Hypertension*, 1999; 17: 151–183.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*, 2003; 21: 1011–1153.
- Dahluf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*, 1998, 351 (9118): 1755–1762.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*, 2000; 283: 1967–1975.
- Pepine C.J., Handberg-Thurmond E. et al. 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 (5): 1228–1237.
- Dahlof 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 randomised trial against atenolol // *Lancet*, 2002; 359: 995–1003.
- Opie L.H. Combination drug therapy for hypertension // Philadelphia-New York, 1997.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни // *Кардиология*, 1997, № 4, с. 18–22.
- Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо. Составители: И.Е.Чазова, С.А.Бойцов, О.Д.Остроумова // М., 2004.
- Psaty B., Smith N. L., Siscovick D. S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*, 1997; 277: 739–745.
- Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.A. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*, 2000; 356: 1949–1954.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // *Lancet*, 2003; 362: 1527–1535.
- Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. 2th edition // Boston, 1990.
- Epstein M. (ed.). Calcium antagonists in clinical medicine. 2nd edition // Philadelphia, 1998.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция // М., 1997.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. — М., 1997.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*, 1997; 350: 757–764.
- Liu L., Wang J. L., Gong L. et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // *J. Hypertension*, 1998; 16: 1823–1829.
- Meredith P.A. Role of through to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive efficacy // *J. Hypertension*, 1998; 16 (suppl. 1): S59–S66.
- Zannad F., Matzinger A., Larche J. Through/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists // *Amer. J. Hypertension*, 1996; 9 (7): 633–643.
- Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results // *JAMA*, 1993; 270: 713–724.
- Nissen S., Tuzcu E., Libby P. et al. Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study // *JAMA*, 2004; 292 (18): 2217–2226.
- Sever P. S., Dahluf B., Poulter N. R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial // *Lancet*, 2003; 361: 1149–1158.
- Sever P. S., Dahluf B., Poulter N. R. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. // *Europ. Heart J.*, 2006; 27: 2982–2988.
- Opie L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. 3th edition. — New York, 1999.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента // Москва, 1998.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Батыралиев Т. А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. 2-е издание // Москва, 2007.
- Архипов В. Сочетание антагонистов кальция и ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертензией // *Врач*, 2007; 8: 62–64.
- Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: что нового? // *ПМЖ*, 2007; 20: 1–6.

Поступила 15/07-2008