

ВЫБОР ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОЗИЦИИ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ

Остроумова О.Д.^{1,2}, Копченко И.И.¹, Бондарец О.В.¹, Гусева Т.Ф.¹

В статье рассмотрены вопросы выбора комбинаций антигипертензивных препаратов с учетом их органо-протективных свойств. Подчеркивается, что поражение органов-мишеней (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны, гипертрофия миокарда левого желудочка, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности. Рассмотрены наиболее оптимальные комбинации антигипертензивных средств при наличии поражения почек, сосудистой стенки, сердца и головного мозга. Приведены данные об органопротективных свойствах лерканидипина, эналаприла и их фиксированной комбинации.

Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 127–133
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-127-133>

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, гипертрофия миокарда левого желудочка, микроальбуминурия, когнитивные функции, эналаприл, лерканидипин.

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва; ²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Остроумова О.Д.* — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Копченко И.И. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Бондарец О.В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Гусева Т.Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней

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

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны.

Рукопись получена 12.05.2015
 Рецензия получена 13.05.2015
 Принята к публикации 20.05.2015

FIXED ANTIHYPERTENSIVE DRUGS COMBINATION SELECTION WITH THE AIM OF ORGANS PROTECTION

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kopchenov I. I.¹, Bondarets O. V.¹, Guseva T. F.¹

The article focuses on the problems of choice among the antihypertension drugs combinations according to organs protection properties. It is underlined that target organs damage (microalbuminuria, pulse wave rate velocity increase, myocardial hypertrophy of the left ventricle, atherosclerotic plaques in carotid arteries) are independent predictors of cardiovascular mortality. Optimal combinations of antihypertension drugs are reviewed taking kidney damage, vessel wall damage, the heart and the brain. The data provided on organs protective properties of lercanidipine, enalapril and fixed combination of them.

Russ J Cardiol 2015, 5 (121): 127–133
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-127-133>

Key words: arterial hypertension, antihypertension drugs fixed combinations, left ventricle myocardium hypertrophy, microalbuminuria, cognitive functions, enalapril, lercanidipine.

¹MSMSU n.a. E. A. Evdokimov, Moscow; ²First MSU n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia.

Согласно современным представлениям о целях лечения артериальной гипертонии (АГ) задача врача не должна ограничиваться только снижением артериального давления (АД) [1, 2]. Это связано с тем, что к настоящему времени накоплено очень много доказательств важнейшей роли бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ) в формировании сердечно-сосудистого риска при АГ. Установлено, что любой из четырех маркеров органного поражения (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны (СПВ), гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [3–5]. При этом риск возрастает с увеличением числа пораженных органов-мишеней [3]. Эти факты являются серьезным аргументом в пользу целесообразности выявления поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике и выбору тех антигипертензивных

препаратов, которые не только снижают АД, но и способствуют обратному развитию ПОМ.

Согласно современным подходам к лечению АГ очень многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия [1, 2]. Комбинацию 2-х антигипертензивных препаратов в низких дозах необходимо назначать пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности, с наличием у них ПОМ, поскольку наличие любого ПОМ сразу определяет наличие у больного высокого или очень высокого риска развития осложнений [1, 2]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего количества больных, а с другой — минимизировать количество побочных эффектов [1, 2]. Комбинированная терапия позволяет также подавить

контррегуляторные механизмы повышения АД [1]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям антигипертензивных средств. Среди них выделяют комбинацию блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с антагонистами кальция (АК) или с диуретиками [1, 2]. При этом все приоритеты отдаются фиксированным комбинациям антигипертензивных средств, поскольку их применение повышает приверженность больных к лечению [1, 2].

В последние годы в связи с результатами 2-х крупных многоцентровых исследований — ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension), среди двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов особое внимание привлечено к комбинации дигидропиридинового АК и иАПФ [6, 7]. В исследовании ASCOT данная комбинация оказалась достоверно лучше комбинации диуретика с бета-блокатором (тоже являющейся рациональной) в плане профилактики коронарных, цереброваскулярных, почечных событий, частоте развития сахарного диабета фиксированная комбинация иАПФ с АК оказалась достоверно лучше фиксированной комбинации того же иАПФ с тиазидным диуретиком по первичной конечной точке [7]. В этой связи комбинация иАПФ с АК все шире применяется в клинической практике и появляются все новые и новые фиксированные комбинации представителей данных двух групп.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2010г, 4 пересмотра [1] и европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2013г [2] иАПФ показаны в качестве препаратов приоритетного действия для всех вариантов ПОМ — ГМЛЖ, атеросклеротических бляшек в сонных, коронарных артериях, микроальбуминурии, АК — при ГМЛЖ и наличии поражения сосудов [1, 2]. Следовательно, выбирая комбинацию иАПФ с АК для лечения пациента с АГ, мы способны надежно “защитить” все органы-мишени АГ.

В России существует несколько вариантов фиксированных комбинаций иАПФ и АК и подавляющее большинство из них в качестве АК содержит амлодипин. Однако существуют и другие варианты, среди них обращает на себя внимание фиксированная комбинация иАПФ эналаприла с дигидропиридиновым АК 3 поколения лерканидипином — препарат Кори-прен® (РЕКОРДАТИ, Италия). Благодаря наличию в составе лерканидипина данная фиксированная комбинация обладает уникальными даже для комбинации иАПФ с АК органопротективными свойствами.

Нефропротекция

Наличие поражения почек как органа-мишени АГ констатируется при обнаружении снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 30–60 мл/мин/1,73 м² и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [8]. СКФ рассчитывают по сокращенной формуле MDRD [9], по формуле Кокрофта-Голта или по формуле CKD-EPI [10], для чего нужно знать возраст, пол, расу и уровень креатинина сыворотки крови. Следует помнить, что расчет СКФ позволяет выявить легкую степень нарушения функции почек, когда креатинин остается в пределах нормы (!) [11]. Можно считать установленным факт, что у больных АГ как с наличием, так и с отсутствием сахарного диабета, микроальбуминурия является предиктором сердечно-сосудистых событий, поскольку эта закономерность была выявлена в целом ряде исследований [12–22]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи >3,9 мг/г у мужчин и >7,5 мг/г у женщин, с другой [20, 22]. У больных с АГ, в том числе при наличии сахарного диабета, одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение СКФ указывает на еще больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждый маркер по отдельности, таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [23, 24]. Пороговое значение микроальбуминурии выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [2, 24].

Для достижения целевого АД при наличии поражения почек как органа-мишени требуется комбинированная антигипертензивная терапия: являющиеся приоритетными в данной клинической ситуации блокаторы РААС (иАПФ, в частности) следует сочетать с другими антигипертензивными средствами (класс рекомендации и уровень доказанности — IA) [2]. Специальный анализ исследования ACCOMPLISH показал, что комбинация ингибитора АПФ с АК амлодипином более эффективно, чем комбинация того же иАПФ с тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом, предотвращает удвоение уровня креатинина сыворотки и терминальную стадию болезни почек, хотя не столь заметно снижает протеинурию [7, 25].

Сравнительный анализ эффектов режимов терапии в отношении почечных исходов был предопределен протоколом данного исследования. Важно отметить, что статистическая сила исследования ACCOMPLISH была в определенной мере снижена ввиду его досрочного прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике креатинина сыворотки, а не на скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Прогрессирование хронической болезни

почек (первичная конечная точка) было определено как удвоение сывороточного креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD <15 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе). Исходная СКФ в популяции intention-to-treat была сопоставима: в группе иАПФ/амлодипина $79 \pm 21,2$ мл/мин/1,73 м², иАПФ/гидрохлортиазида $79,0 \pm 21,5$ мл/мин/1,73 м². Снижение АД и процент достижения целевого АД был сопоставим (достоверно не различался) в обеих группах [7, 25].

Снижение СКФ в течение 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе иАПФ/АК ($-0,88 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м²), чем в группе сравнения ($-4,22 \pm 16,3$ мл/мин/1,73 м²; $p=0,01$). У пациентов с исходной хронической болезнью почек различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили $1,6 \pm 12,7$ мл/мин/1,73 м² и $-2,3 \pm 10,6$ мл/мин/1,73 м²; $p=0,001$). При анализе intention-to-treat в группе, получавшей фиксированную комбинацию иАПФ/АК, риск развития хронической болезни почек был на 48% ниже, чем в группе иАПФ/гидрохлортиазида [7, 25]. Следовательно, результаты исследования ACCOMPLISH показали, что использование комбинации иАПФ/дигидропиридиновый АК может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе с сахарным диабетом и диабетической нефропатией, чем комбинация иАПФ/гидрохлортиазид. И это даже при том, что в качестве АК использовался амлодипин.

Лерканидипин, входящий в состав фиксированной комбинации Корипрен®, имеет здесь уникальные преимущества по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК. Так, в отличие от большинства АК, лерканидипин расширяет не только приводящие, но и отводящие артериолы и тем самым предупреждает повреждение клубочков и собирательных трубочек при АГ [26]. В исследовании DIAL (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina) [27] при сравнении влияния лерканидипина 10 мг/сут и рамиприла 5 мг/сут на уровень экскреции альбумина у пациентов с сахарным диабетом и АГ выявлено, что оба препарата, помимо хорошего и сопоставимого антигипертензивного эффекта, не усугубляют альбуминурию. В данном многоцентровом, рандомизированном исследовании с использованием параллельных групп участвовали пациенты с АГ 1-2 ст. (диастолическое АД (ДАД) $\geq 85 \geq 109$ мм рт.ст.), сахарным диабетом и микроальбуминурией (суточная экскреция альбумина между 30 и 300 мг/24ч = 20-200 мг/мин). Длительность наблюдения составила 1 год [27]. Самым важным выводом, вытекающим из результатов исследования является то, что терапия как лерканидипином, так и рамиприлом вызывает значительное снижение суточной экскреции альбумина к концу периода наблюдения, причем примерно в равной

степени (статистически достоверных различий между двумя группами не выявлено) [27].

В исследовании ZAFRA (Zanidip en Función Renal Alterada) [28] в течение 6 месяцев наблюдали 175 пациентов с хроническим заболеванием почек (клиренс креатинина <70 мл/мин) различного генеза (в том числе у 11% диабетическая нефропатия), у которых не было достигнуто целевое АД (130/85 мм рт.ст.), несмотря на прием иАПФ (63,4%) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (36,6%). Большинство больных имели лёгкую степень (28,5%) почечной недостаточности (клиренс креатинина 50-79 мл/мин) или среднюю (клиренс креатинина 25-49 мл/мин) степень почечной недостаточности, но были и пациенты с тяжелой (клиренс креатинина <25 мл/мин) степенью почечной недостаточности — 12,6% [28]. Целью исследования было оценить безопасность и протективное действие лерканидипина в дозе 10 мг/сут, на функцию почек у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение блокаторами РААС. В результате было выявлено, что добавление к терапии лерканидипина обеспечило существенное снижение АД у 89,2% пациентов, а в 58,1% случаев удалось достичь его целевого значения. При этом отмечено достоверное увеличение клиренса креатинина с $41,8 \pm 16,0$ до $45,8 \pm 18,0$ мл/мин ($p=0,019$). Уровень суточной экскреции альбумина достоверно ($p=0,015$) снизился с 3,5 исходно до 2,8 г/24 ч через 6 месяцев. Обращает на себя внимание тот факт, что частота побочных эффектов лерканидипина была крайне низкой (1,5%), а претибиальные отеки не обнаружены ни у одного из пациентов [28].

Следовательно, можно резюмировать, что лерканидипин, благодаря своим уникальным нефропротективным свойствам, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда в лечении диабетической нефропатии и недиабетических заболеваний почек, в том числе у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Известно, что и ИАПФ обладают ренопротективными свойствами: они уменьшают повышенное внутриклубочковое давление, которое оказывает основное повреждающее действие на почки при АГ [29]. Нефропротективные свойства эналаприла выявлены, в частности, в исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) [30], в которое были включены 902 больных в возрасте 45-69 лет (средний возраст 55 лет, 62% мужчины) с диастолической АГ I ст. без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. До начала исследования 39% больных не принимали гипотензивные препараты (среднее диастолическое АД от 90 до 99 мм рт.ст.), а 61% больных их принимали (среднее диастолическое АД от 85 до 99 мм рт.ст.). Критерии исключения: вес тела выше (на 50% и более) или ниже (на 10%

и более) желательного; избыточное потребление алкоголя; чрезмерно частое питание в ресторанах; нежелание выполнять требования программы по изменению образа жизни. До конца испытания наблюдались >90% больных. Больным назначали либо плацебо (n=235), либо один из пяти гипотензивных препаратов: ацебутолол по 400 мг/сут (n=132); амлодипин по 5 мг/сут (n=131); хлорталидон по 15 мг/сут (n=136); доксазозин по 2 мг/сут (n=134); или эналаприл по 5 мг/сут (n=135). Если диастолическое АД оставалось повышенным, дозу препарата сначала удваивали, а затем дополнительно назначали хлорталидон (или эналаприл, если больной уже получал хлорталидон). Уже через год наблюдения при сопоставимом антигипертензивном эффекте обнаружили существенные различия в нефропротективном эффекте в пользу ИАПФ эналаприла [30]. Поэтому комбинация лерканидипина с эналаприлом представляется высокоэффективной и перспективной в плане нефропротекции.

В этом плане представляет особый интерес исследование, выполненное немецкими авторами с использованием оригинальной фиксированной комбинации лерканидипина/эналаприла в одной таблетке (Корипрена®) [31]. Авторами убедительно показано, что у 622 больных АГ применение 20 мг эналаприла малеата и 10 мг лерканидипина гидрохлорида в течение 3 месяцев эффективно и хорошо переносится больными, обеспечивает улучшение показателей достижения конечных точек — целевого АД, в том числе пульсового АД, вариабельности АД и снижения частоты микроальбуминурии. Так, АД снизилось в среднем на 29,2/14,2 мм рт.ст. по сравнению с исходным (164,4/95,2 мм рт.ст.). Частота выявления микроальбуминурии уменьшилась с 14,6% до начала лечения до 6,5% ($p < 0,001$) в конце исследования. Пульсовое АД снизилось на $15,0 \pm 16,4$ мм рт.ст.

Хотелось бы обратить особое внимание на полученные в цитируемом исследовании данные о снижении пульсового АД на фоне лечения комбинацией лерканидипина с эналаприлом [1]. В обновленные европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2013 года впервые в раздел о бессимптомном поражении органов-мишеней включено повышенное (≥ 60 мм рт.ст.) пульсовое АД у лиц пожилого и старческого возраста и это, несомненно, является одним из наиболее важных различий новых и предыдущих рекомендаций [2]. В ряде крупных исследований — Фрамингемское, PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study), PUIMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) было установлено, что при повышенном пульсовом АД увеличен риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных [32–34], инсульта (как ишемического, так и геморрагического) [35, 36], хронической почечной недостаточности [37, 38].

Пульсовое АД является проявлением поражения сосудов как органа-мишени АГ, отражением повышенной жесткости сосудистой стенки [39], поэтому выявленный J. Scholze et al. [31] эффект фиксированной комбинации лерканидипина с эналаприлом является проявлением ее ангиопротективных свойств.

О способности лерканидипина, входящего в состав фиксированной комбинации Корипрена®, снижать пульсовое АД сообщали и I. Mackenzie et al. [40]. В проведенном ими исследовании 59 пациентов старше 60 лет с нелеченой АГ были рандомизированы для получения одного из антигипертензивных препаратов — периндоприла, атенолола, лерканидипина или бендрофлузида — в течение 10 недель после 2-недельного “отмывочного” периода. В результате было установлено, что лерканидипин, как и все другие исследуемые препараты, достоверно снижал пульсовое АД на лучевой артерии. Центральное пульсовое АД в группе лерканидипина также достоверно снижалось, в отличие от атенолола.

Помимо пульсового АД еще одним очень важным маркером, отражающим вазопротективные свойства препарата, является его способность снижать скорость пульсовой волны (СПВ) [2]. Сосудистая стенка обозначена как “орган-мишень” АГ, а повышенная СПВ включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней [2]. За последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и развитии ее основных осложнений и смертности [41–43]. Имеются данные, что лерканидипин (составной компонент Корипрена®) способен снижать СПВ [44]. Так, В.И. Шевелев и соавт. [44] сравнивали влияние различных режимов антигипертензивной терапии на эластичные свойства общих сонных артерий и грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Ими обследованы 364 пациента (208 мужчин и 156 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий, которых рандомизировали на четыре группы — периндоприла в дозе 5–10 мг/сут., валсартана в дозе 80–160 мг/сут. или валсартана в той же дозе в комбинации с розувастатином по 10 мг/сут., а также лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут. С помощью УЗИ оценивались эластичные свойства грудного отдела аорты и общих сонных артерий, лодыжечно-плечевой индекс. Применение лерканидипина в течение 2 лет ассоциировалось с повышением индекса растяжимости общих сонных артерий и снижением коэффициента жесткости аортальной стенки и скорости распространения пульсовой волны по сравнению с исходным состоянием [44].

В цитируемом выше исследовании I. Mackenzie et al. [40] на фоне лечения лерканидипином достоверно снизился аугментационный индекс (еще один пока-

затель, свидетельствующий о жесткости сосудистой стенки) — с $26 \pm 2\%$ исходно до $19 \pm 3\%$ в конце периода наблюдения, в то время как в группе атенолола он достоверно повышался, а в группах периндоприла и тиазидного диуретика достоверных изменений аугментационного индекса не выявлено [40].

Следовательно, комбинация лерканидипина с эналаприлом обладает вазопротективным эффектом.

Кардиопротекция

ГМЛЖ является наиболее характерным поражением сердца как органа-мишени АГ [1, 2]. Доказано, что ее развитие у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений заболеваний и смертности по сравнению с больными без гипертрофии сопоставимых по уровню АД [45]. Так, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ГМЛЖ (по данным эхокардиографии) увеличен в 2–6 раза по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда левого желудочка. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с АГ при наличии ГМЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии [46, 47]. ГМЛЖ, особенно концентрическая, сопровождается сердечно-сосудистым риском более 20% в ближайшие 10 лет (т.е., высоким сердечно-сосудистым риском) [48].

В рандомизированных сравнительных исследованиях было установлено, что при одинаковом снижении АД ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и АК более эффективны, чем бета-блокаторы, в плане регресса ГМЛЖ [49]. Поэтому, согласно российским и европейским рекомендациям, иАПФ и АК являются приоритетными группами препаратов при наличии у больного ГМЛЖ [1, 2]. Поэтому и комбинация иАПФ с АК предлагается как комбинация первого выбора для лечения больных АГ с ГМЛЖ [1]. Лерканидипин обладает выраженным кардиопротективным действием: лечение этим препаратом в суточной дозе 10–20 мг вызывает уменьшение ГМЛЖ уже в течение первого года терапии [50]. По другим данным, по своей способности вызывать регресс ГМЛЖ лерканидипин превосходит лосартан [51]. Кардиопротективный эффект выявлен и у эналаприла. Так, в исследовании PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement) [52] у больных АГ с ГМЛЖ прием эналаприла по 20 мг один раз в сутки не только обеспечил статистически значимое снижение АД, но сопровождалось уменьшением ГМЛЖ. Применение терапии, основанной на эналаприле, в течение года в 56% случаев приводило к нормализации индекса массы миокарда левого желудочка [52]. Следовательно, комбинация лерканидипина и эналаприла будет усиливать кардиопротективные эффекты обоих компонентов.

КОРИПРЕН®
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация
для лечения АГ**

**Активная
Система 3ащиты**

- Преимущества двух препаратов - в одной таблетке¹
- Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной²
- Доказанное органопротективное действие - уверенность в будущем без риска^{1,2}

1. Plug J.G. et al J. Hum Hypertens. 2007; 21:917-924

2. Barrios V. et al Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4):847-853

Наконец, фиксированная комбинация Корипрен® представляется весьма перспективной и с позиций нейропротекции. Одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ является нарушение когнитивных функций — памяти, внимания, мышления и т.д. [1, 2]. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013г) впервые подчеркивается, что всем пожилым больным АГ необходимо проводить исследование когнитивных функций [2]. Имеются данные о способности лерканидипина улучшать когнитивные функции у пожилых больных [53]. В открытом сравнительном многоцентровом исследовании когнитивную функцию оценивали с помощью специальных опросников, в том числе Mini-Mental State Examination (MMSE). В это исследование было включено 467 больных с АГ (впервые выявленной или при недостижении целевого АД на фоне гипотензивной монотерапии) в возрасте 40 лет и старше. В исследование не включали пациентов с заболеваниями сердца, почечной патологией, болезнями печени, органическими заболеваниями головного мозга. Все пациенты получали лерканидипин в дозе 10 мг, в случае недостижения целевого АД добавляли иАПФ (таких пациентов оказалось 20%). Срок наблюдения составил 6 месяцев. В результате терапии лерканидипином ± иАПФ уровень АД достоверно снизился с 154,4/95,3 мм рт.ст. до 134,8/80,7 мм рт.ст. Целевое АД достигнуто у 68% включенных больных. Кроме того, выявлено высокодостоверное улучшение по шкале MMSE — $32,35 \pm 2,59$ балла исходно и $33,25 \pm 2,36$ балла через 6 месяцев ($p < 0,0001$). При этом, более выраженное улучшение когнитивных функций выявлено у пациентов с достигнутым в течение первого месяца лечения целевым уровнем АД, по сравнению с больными, у которых не удалось добиться адекватного контроля АД ($p < 0,05$) [53].

В эксперименте был проведен сравнительный анализ влияния лерканидипина и нимодипина (широко используемый в неврологии АК) на процессы ремоделирования сосудов головного мозга (по

показателям соотношения толщины стенки и просвета сосудов) у животных со спонтанной гипертензией [54]. Согласно полученным результатам лерканидипин вызывал более выраженное положительное влияние на морфофункциональное восстановление сосудов мозга [54]. Также выявлено, что у животных со спонтанной гипертензией снижалась плотность нейронов в отдельных зонах коры головного мозга, введение лерканидипина предотвращало уменьшение плотности нейронов [54]. Кроме того, лерканидипин, как и нимодипин, вызывает дозозависимое улучшение мозгового кровообращения. Максимальное улучшение параметров мозгового кровообращения (увеличение объемной скорости кровотока, уменьшение периферического сопротивления) регистрируется между 1-3-й минутами после введения нимодипина и между 10-15-й минутами — после введения лерканидипина [54].

Следовательно, комбинация лерканидипина с эналаприлом обладает протективным действием в отношении практически всех органов-мишеней АГ: сердца, почек, сосудистой стенки и головного мозга.

Таким образом, бессимптомное ПОМ при АГ играет важную роль в формировании сердечно-сосудистого риска. Поэтому, согласно современным представлениям, при лечении АГ необходимо не только снизить уровень АД, но и обеспечить максимальную органопротекцию. Органопротективные свойства антигипертензивных препаратов и их комбинаций отличаются, при этом максимальный эффект в плане органопротекции имеют блокаторы РААС и АК. Однако препараты внутри классов также имеют отличия (например, среди дигидропиридиновых АК нефропротективные свойства лерканидипина уникальны). Фиксированная комбинация лерканидипина с эналаприлом (Корипрен®) обладает положительным влиянием на все органы-мишени, поэтому ее широкое применение в клинической практике позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений АГ.

Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension. Magazine "Systemic hypertension" 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Журнал "Системные гипертензии" 2010; 3: 5-26).
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) Journal of Hypertension 2013; 31: 1281-357.
3. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31: 883-91.
4. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens 2012; 30: 1928-36.
5. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens 2012; 30: 1056-64.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
7. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
8. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006; 354: 2473-83.
9. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, et al. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis 2004; 44: 84-93.
10. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307: 1941-51.
11. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69: 1945-53.
12. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens 2002; 20: 353-5.

13. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
14. de Leeuw PW, Ruijs LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-64.
15. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
16. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
17. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-6.
18. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
19. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S16-S33.
21. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
22. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
23. Ninomiya T, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-21.
24. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
25. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
26. Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubtsev AK. Calcium Antagonists: modern aspects of application in cardiology. *Consilium medicum*, 2006; 8 (11): 113-7. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium medicum*, 2006; 8 (11): 113-7).
27. Vestra MD, 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 (Diabetes, hypertension, Albuminuria, Lercanidipine). *Diab. Nutr. Metab.*, 2004; 17: 259-66.
28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail.*, 2005; 27 (1): 73-80.
29. Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of arterial hypertension. Moscow, Media Medica, 2007: 74-85. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Москва, Медиа-Медика, 2007: 74-85).
30. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) final results. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 713-24.
31. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreutz R. The efficacy and safety of fixed combinations of lercanidipine and enalapril in daily practice. Comparison of "office", ambulatory and self-measured blood pressure. *Lyropecten* 2012; 3:18. Russian (Эффективность и безопасность применения фиксированного сочетания лерканидипина и эналаприла в повседневной практике. Сравнение "офисного", амбулаторного и самостоятельно измеряемого артериального давления. *Лікарюпрактику* 2012; 3: 18).
32. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103(9): 1245-9.
33. Assmann G, Cullen P, Evers T, et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J*. 2005; 26(20): 2120-6.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998; 32(6): 983-8.
35. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375-80.
36. Selker HP, Beshansky J, Schmid CH. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic predictive instrument (TPI) project result. *Circulation* 1994; 90: 1657-61.
37. Fesler P, Safar ME, du Cailar G, et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9): 1915-20.
38. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z, et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2010; 23(2): 189-93.
39. Ostroumova O.D., Galeeva N.Yu. New trends in the treatment of hypertension 2013: Renaissance pulse pressure. *Systemic hypertension*, 2014; 1: 52-6. Russian (Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю. Новые тенденции в лечении артериальной гипертензии 2013 года: ренессанс пульсового АД. *Системные гипертензии*, 2014; 1: 52-6).
40. Mackenzie I, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the Effects of Antihypertension Agents on Central Blood pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409-13.
41. Blacher J, R Asmar, S Djane. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001; 33: 1111-7.
42. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
43. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
44. Shevelev V I, Konorski SG. Comparison of the effects of four antihypertensive therapy on arterial wall elasticity in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2013; 2 (4): 10-5. Russian (Шевелев В.И., Канорский С.Г. Сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у больных пожилого возраста с клапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 2 (4): 10-5).
45. Heesen WF, Beltman FW, Smit AJ. Effect of quinapril and triamterene/ hydrochlorothiazide on cardiac and vascular end — organ damage in isolated systolic hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1998; 31 (2): 187-94.
46. Kannel WB, Gordon T, Offert D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham heart study. *Ann Intern Med*. 1969; 71: 89-105.
47. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of 5 antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698-706.
48. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
49. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54: 1084-91.
50. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine — a review of its efficacy management of hypertension. *Drugs*, 2003; 22: 2449-72.
51. Fogari R, Mugellini A, Corradi L, et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertension*, 2000; 18 (Suppl.2): S65.
52. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-54.
53. Tisane-Sánchez J, Roma J, Camacho-Azcargorta I, et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. *Vascular Health and Risk Management* 2006; 2(4) 491-8.
54. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺-antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2001; 122: 795-809.