

## Органопротективные свойства фиксированной комбинации верапамила СР и трандолаприла

Ж.Д. Кобалава, Ю.В.Котовская, А.А. Рубанова

Российский университет дружбы народов, ГКБ № 64, г. Москва

### Organoprotective properties of fixed-drug combination verapamil-SR and trandolapril

Z.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, A.A. Rubanova

Russian University of nations' friendship, Moscow

Статья поступила в редакцию: 15.10.07. и принята к печати: 13.12.07.

Снижение АД с достижением целевого уровня является краеугольным камнем лечения АГ. Большинству пациентов для адекватного контроля АД необходима комбинированная терапия двумя и более препаратами. Современные рекомендации закрепили возможность использования комбинированной терапии уже на начальном этапе лечения АГ [1–4]. Начиная с рекомендаций ОНК 6 1997, в качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинированной терапии в виде низкодозовых комбинаций [5]. “Правило 20/10 мм рт.ст.”, сформулированное в докладе ОНК 7 2003 г., предполагает назначение комбинации антигипертензивных средств в терапевтических дозах при уровне систолического и диастолического АД более чем на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно выше целевого [3]. К этой категории относятся все пациенты с АД  $\geq 160/100$  мм рт.ст. и пациенты с АД  $\geq 150/90$  мм рт. ст. при наличии сахарного диабета и хронической нефропатии. Эксперты ВНОК признают правомерность такого подхода при АД  $\geq 160/100$  мм рт.ст. у больных с сахарным диабетом и нарушением функции почек [4]. В качестве аргументов в пользу интенсивной стратегии снижения повышенного АД приводятся следующие: быстрое снижение АД повышает уверенность и, соответственно, приверженность пациентов, приводит к уменьшению количества визитов.

Помимо этого, такой подход представляется целесообразным, в связи с возможностью воздействия полнодозовой комбинацией максимально эффективно на патогенез АГ у пациентов со столь высоким риском, и быстрым обеспечением стабилизации АД и органопротекции. К тому же использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить приверженность комбинированной терапии. Требования, предъявляемые к фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов, подразумевают:

- безопасность и эффективность компонентов в монотерапии;
- вклад каждого из компонентов в ожидаемый результат;
- взаимодополняющий механизм действия компонентов;
- лучший результат по сравнению с каждым из компонентов;
- сбалансированность компонентов по биодоступности;
- продолжительность действия;
- усиление органопротективных свойств при сочетании использовании;

- уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости.

Фиксированные комбинированные антигипертензивные препараты можно разделить на две группы: содержащие и не содержащие диуретик. В состав первых входит ингибитор АПФ (иАПФ), либо антагонист рецепторов ангиотензина II, либо бета-адреноблокатор в сочетании с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком.

Не содержащие диуретик фиксированные комбинированные препараты в нашей стране представлены комбинацией дигидропиридинового антагониста кальция и бета-адреноблокатора и комбинацией иАПФ и недигидропиридинового антагониста кальция (Тарка). Последний препарат представляет собой комбинацию иАПФ трандолаприла и недигидропиридинового антагониста кальция – верапамила СР.

### Обоснование рациональности комбинации трандолаприла и верапамила

Препарат Тарка, содержит: верапамил СР 180 мг и трандолаприл 2 мг.

Сочетание иАПФ и антагониста кальция усиливают эффекты друг друга, помимо этого верапамил СР и трандолаприл потенциально нивелирует нежелательные эффекты каждого препарата в отдельности.

Фармакокинетические свойства трандолаприла и верапамила СР хорошо дополняют друг друга. Период полувыведения для верапамила составляет около 5–7 часов, трандолаприла 3,5–6 часов; максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 3–5 часов и 1–4 часа соответственно. Оба компонента Тарки обладают максимальным соотношением ОЭ/МЭ среди своих классов (82% для верапамила СР и 84% для трандолаприла), что и обуславливает столь пролонгированный антигипертензивный эффект Тарки в течение 24-х часов [6, 7].

Переносимость фиксированной комбинации верапамила СР и трандолаприла существенно не отличается от переносимости ее компонентов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [6] частота нежелательных эффектов составила 25,6% в группе плацебо, 34,2% – в группе верапамила СР, 27,3% – трандолаприла и 27,9% в группе комбинированной терапии. Запор и кашель, которые рассматриваются как специфические неблагоприятные эффекты верапамила СР и трандолаприла, встречались в 3,4% и 2,4% случаев у пациентов находящихся на монотерапии верапамилем

СР и трандолаприлом соответственно, и только у 2,9% и 1,9% пациентов на комбинированной терапии. Частота удлинения интервала PQ >200 мс составила в группе плацебо 1,1%, верапамила СР 1,2%, трандолаприла 1,8%, комбинации 1,2%. Изменений лабораторных параметров не отмечалось. Таким образом, частота побочных явлений при использовании фиксированной комбинации не превышает таковую по сравнению с плацебо или монотерапией каждым из компонентов.

#### Антигипертензивная эффективность комбинации верапамила и трандолаприла больных АГ

Антигипертензивная эффективность комбинации верапамила СР и трандолаприла больных АГ изучена в ряде исследований.

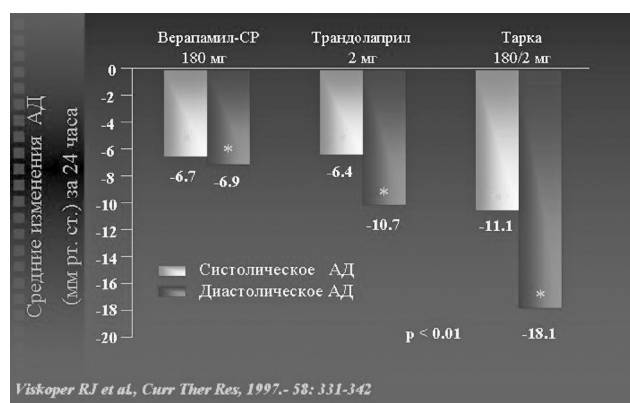
В двойном-слепом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах больных [8] 631 пациент с мягкой и умеренной АГ после 4-х недельного плацебо-периода были рандомизированы для получения в течение 6 недель одного из четырех вариантов терапии: 1) плацебо, 2) трандолаприл 4 мг/сутки, 3) верапамила СР 240 мг/сутки или 4) комбинации трандолаприла 4 мг/верапамила СР 240 мг. В конце исследования диастолическое АД сидя (первичный критерий оценки эффективности) было ниже на 4,5 мм рт.ст., 4,3 мм рт.ст. и 8,1 мм рт.ст. в группах монотерапии соответствующими компонентами и комбинированной терапии по сравнению с плацебо. В группе комбинированной терапии диастолическое АД было ниже на 3,6 мм рт.ст., чем в группе трандолаприла, и на 3,8 мм рт.ст. чем в группе верапамила. Таким образом, это исследование показало, что у пациентов с мягкой и умеренной АГ комбинация трандолаприла и верапамила СР (Тарка) более эффективна, чем терапия отдельными компонентами.

В дальнейшем сохранение антигипертензивного эффекта, отмеченное в этом краткосрочном наблюдении, было подтверждено при дополнительном анализе исследования INVEST, включавшего пациентов с АГ и ИБС [9]. Из когорты 11 267 пациентов исследования INVEST, получавших терапию, основанную на верапамиле СР, был отобран 581 пациент, удовлетворявший следующим условиям: длительность наблюдения не менее 24 месяцев, комбинированная терапия двумя препаратами — верапамилем СР и трандолаприлом, без гидрохлоротиазида. Пациенты из когорты INVEST были старше, имели анамнез документированной ИБС и характеризовались более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с 631 пациентом раннего исследования [8]. Исходные уровни

АД и выраженность его снижения при использовании комбинации верапамил СР/трандолаприл были сопоставимыми в двух исследованиях (таблица 1). При этом снижение диастолического АД было ожидаемо меньшим в исследовании INVEST, участники которого были старше и имели его более низкий исходный уровень. Антигипертензивная эффективность комбинации верапамил СР/трандолаприл в исследовании INVEST зависела от исходного уровня АД: снижение АД через 24 месяца у пациентов с исходным уровнем систолического АД  $\geq 160$  мм рт.ст. составило 41.3/18.2 мм рт.ст., а с исходным уровнем  $\geq 180$  мм рт.ст. — 58.6/19.2 мм рт.ст. [9]

В рандомизированном двойном — слепом исследовании с использованием суточного мониторирования АД [7] 90 пациентов, средний возраст которых составил 55 лет, с умеренной АГ были рандомизированы в 3 группы для получения: пациенты получали верапамил СР 180 мг 1 раз в день (n=24), трандолаприла 2 мг 1 раз в день (n=35) либо их комбинацию (n=31) в течение 8 недель. Лечение комбинацией верапамила и трандолаприла показало более значительное снижение среднесуточного, дневного и ночного диастолического и систолического АД по сравнению с монотерапией. Среднесуточное АД снизилось на 18,1/11,1 мм рт.ст. в группе комбинированной терапии, на 10,7/6,4 мм рт.ст. в группе монотерапии трандолаприлом и на 6,9/6,7 мм рт.ст. при лечении верапамилем (рисунок 1). Нормальный уровень АД (диастолическое АД < 90 мм рт.ст. и систолическое АД < 140 мм рт.ст.) чаще достигался в группе комбинированной терапии, чем монотерапии.

Рис. 1. Изменение артериального давления на фоне монотерапии верапамилем СР, трандолаприлом или их комбинацией



ДИНАМИКА АД ПРИ КРАТКОСРОЧНОМ И ДЛИТЕЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНАЦИИ ВЕРАПАМИЛ СР/ТРАНДОЛАПРИЛ

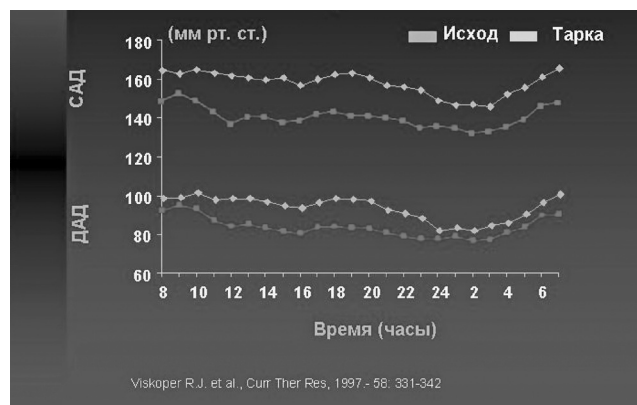
Таблица 1

Показатель	Краткосрочное исследование [8]				INVEST
	Плацебо	Трандолаприл 4 мг	Верапамил СР 240 мг	Верапамил СР 240 мг /трандолаприл 4 мг	
Исходное АД, мм рт.ст.	152.2/98.2	150.3/98.6	149.1/99.0	141.2/98.7	149.7/87.1
АД в конце исследования, мм рт.ст.	149.8/95.8	138.3/89.6	137.3/86.7	129.5/83.4	128.2/75.2
Среднее снижение по сравнению с исходным, мм рт.ст	-2.4/-2.4	-12.0/-9.0	-11.8/-12.3	-21.7/-15.3	-21.5/-12.0

Кроме того, было отмечено существенное снижение АД в утренние часы у пациентов с выраженным утренним подъемом АД. Таким образом, комбинированная терапия верапамилом и трандолаприлом обладает 24-ч эффектом в отношении снижения АД и может потенциально обладать дополнительными благоприятными эффектами у пациентов с умеренной АГ, имеющих тенденцию к значительному повышению АД в утренние часы.

Таким образом, фиксированная комбинация верапамила СР и трандолаприла отвечает требованиям, предъявляемым к рациональным комбинациям с точки зрения взаимного усиления антигипертензивного эффекта, обеспечивает контроль АД при однократном приеме в сутки (рисунок 2).

**Рис. 2. Контроль артериального давления по данным суточного мониторирования при однократном приеме Тарки**



Viskoper R.J. et al., Curr Ther Res, 1997 - 58: 331-342

### Эффективность комбинации верапамил СР/трандолаприл у больных ИБС

В исследовании INVEST (International Verapamil СР/Trandolapril Study) [10] сравнивалась эффективность двух стратегий антигипертензивной терапии — основанной на верапамиле СР или ателололе. В исследовании были включены 22 576 пациентов в возрасте старше 50 лет с АГ и документированной ИБС. Пациенты рандомизировались для терапии верапамилом СР 240 мг/сутки или ателололом 50 мг/сутки. При необходимости для достижения контроля АД добавляли трандолаприл или гидрохлоротиазид. Была определена следующая последовательность включения дополнительных препаратов: в группе верапамил СР вторым препаратом был трандолаприл, гидрохлоротиазид — третьим, в группе ателолола — вторым препаратом был гидрохлоротиазид, трандолаприл — третьим. Были использованы следующие дозовые режимы: верапамил СР 240 мг/сут, затем верапамил СР 240 мг/трандолаприл 2 мг, затем верапамил СР 180 мг/трандолаприл 2 мг дважды в день, затем верапамил СР 180 мг/трандолаприл 2 мг дважды в день и гидрохлоротиазид 25 мг/сут; или ателолол 50 мг/сут, затем ателолол 50 мг/сут и гидрохлоротиазид 25 мг/сут, затем ателолол 100 мг и гидрохлоротиазид 50 мг/сут, затем ателолол 100 мг, гидрохлоротиазид 50 мг/сут и трандолаприл 2 мг/сут.

Длительность наблюдения составила в среднем 2,7 года (61835 пациенто-лет). После 2 лет, >80% пациентов в обеих группах использовали более 2 препаратов, 43%

использовали антигипертензивные препараты, не включенные в исследование. Различий в снижении систолического и диастолического АД между группами не было. Более 72% пациентов в обеих группах достигли уровня АД <140/90 мм рт.ст. Частота развития первичной конечной точки, включавшей смертность от любой причины, несмертельный инсульт и несмертельный инфаркта миокарда, не различалась между режимами антигипертензивной терапии. Частота развития сахарного диабета была на 13% ниже у пациентов, получавших антигипертензивную терапию верапамилом СР/трандолаприлом. Таким образом, у пациентов с АГ и документированной ИБС не было выявлено различий в клинических исходах между стратегиями антигипертензивной терапии, основанной на антагонисте кальция верапамиле СР или бета-адреноблокаторе ателололе, при этом лечение, основанное на антагонисте кальция, ассоциировалось с более низким риском развития сахарного диабета. Важное практическое значение имеют полученные в исследовании INVEST данные о пользе достижения более низкого уровня систолического АД у больных АГ и ИБС: минимальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений отмечался при АД 119/84 мм рт.ст.

В плацебо-контролируемом исследовании DAVIT [11, 12] была продемонстрирована способность верапамила СР улучшать выживаемость пациентов после острого инфаркта миокарда без застойной сердечной недостаточности. При наблюдении в течение 18 месяцев смертность была ниже по сравнению с плацебо в группе пациентов, получавших верапамил СР (ОР 0,60, 95%ДИ 0,39–0,92,  $p=0,02$ ). Результаты этого исследования и данные об улучшении клинических исходов при назначении иАПФ пациентам с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда [13–17] стали обоснованием гипотезы о том, что у больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, уже получивших лечение диуретиками и иАПФ, дополнительное назначение верапамила СР снизит риск повторных коронарных событий [18]. В многоцентровое двойное-слепое исследование включали пациентов с острым инфарктом миокарда с типичным болевым синдромом, с и без зубца Q на ЭКГ, повышением ЛДГ и/или МВ-КФК >25% от верхней границы нормы, получивших терапию диуретиками в связи с осложнением острого инфаркта миокарда сердечной недостаточностью. Пациенты были рандомизированы для лечения: трандолаприлом 1 мг/сутки в течение 1 месяца и 2 мг/сутки в последующие 2 месяца или трандолаприлом в упомянутом режиме в сочетании с верапамилом СР 240 мг/сутки в течение 1 месяца и 360 мг/сутки — в последующие 2 месяца. Рандомизация производилась на 3–10 день после перенесенного острого инфаркта миокарда. Длительность наблюдения составила 3 месяца. Частота конечных точек в группах трандолаприла/трандолаприла и верапамила СР соответственно составила: смерть 1/1, реинфаркты 7/1, нестабильная стенокардия 9/3, сердечная недостаточность 6/2 соответственно. Через 3 месяца частота событий в группе пациентов, получавших верапамил СР и трандолаприл, составила 14%, только трандолаприл — 35% (относительный риск событий 0,35, 95% ДИ 0,15–0,85,  $p=0,015$ ) (рисунок 3) [18].

Рис 3.



Таким образом, использование комбинации верапамила СР/трандолаприла улучшает прогноз у больных со стабильными и острыми формами ИБС.

Положительное влияние Тарка оказывает и на обратное развитие гипертрофии левого желудочка (рисунок 4).

Рис. 4. Изменение массы миокарда левого желудочка на фоне лечения Таркой



Таким образом, комбинация ИАПФ и верапамила СР сопоставима с терапией, основанной на бета-адреноблокаторе, улучшает клинические исходы у больных АГ и стабильной ИБС, более эффективна в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений, чем терапия только трандолаприлом, у пациентов после острого инфаркта миокарда.

### Эффективность комбинации верапамил СР/трандолаприл у больных с недиабетической и диабетической нефропатией

На сегодняшний день убедительно доказано первостепенное значение достижения целевого АД для замедления нарушения функции почек у больных с хронической почечной недостаточностью, микроальбуминурией и протеинурией. В качестве препаратов выбора в этих ситуациях рекомендуется применение ингибиторов АПФ в максимально переносимых дозах [1–4].

Нефропротективный потенциал ингибиторов АПФ реализуется через гемодинамические и негемодинамические эффекты. Первые связаны с высокой антигипертензивной эффективностью этого класса препаратов, их способностью расширять выносящую артериолу и тем самым снижать внутриклубочковое давление, оказывать натрийуретическое и антипротеинурическое действие. Негемодинамические нефропротективные эффекты ингибиторов АПФ связаны с улучшением функции эндотелия, снижением проницаемости клубочковой мембраны, повышением деградации и снижением экспансии матрикса, интерстициального фиброза, противовоспалительными эффектами с уменьшением макрофагально-моноцитарной инфильтрации и гломерулярного накопления иммунных комплексов, уменьшением образования проколлагена [19].

Наличие нефропротективного эффекта антагонистов кальция длительное время дискутировалось прежде всего из-за различия эффектов дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в отношении структурно-функционального состояния почек (табл.2) [20, 21].

В исследовании ABCD была показана способность дигидропиридинового антагониста нисолдипина замедлять прогрессирование нарушения функции почек у пациентов с сахарным диабетом и очень ранними проявлениями диабетической нефропатии (СКФ >80 мл/мин), которая объясняется ренопротективным эффектом агрессивного снижения АД (<130/<80 мм рт.ст.) на ранних этапах нарушения функции почек [22].

Недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил СР, будучи эффективным антигипертензивным препаратом, оказывает минимальный эффект на внутриклубочковое давление за счет способности влиять как на приносящую, так и выносящую артериолу. Для этого препарата описаны антипролиферативные эффекты

Таблица 2

#### ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК

	Дигидропиридиновые АК	Недигидропиридиновые АК
Альбуминурия/протеинурия	→	↓*
Объем мезангиального матрикса (при сахарном диабете)	→	↓
Нефросклероз	→	↓
Ауторегуляция почечного кровотока	Устраняют	Частично устраняют

\* при снижении АД и соблюдении низосолевой диеты

[22]. Таким образом, можно предположить, что назначение комбинации ингибитора АПФ и верапамила СР может обладать дополнительными ренопротективными свойствами.

Целью исследования PROCOPA [23] было сравнение динамики протеинурии при назначении различных режимов антигипертензивной терапии. 119 пациентов с первичными заболеваниями почек, с АД >130/85 мм рт.ст., протеинурией >1 г/сут, клиренсом креатинина >50 мл/мин после 4-недельного периода плацебо были рандомизированы для терапии ателололом 50 мг/сут, трандолаприлом 2 мг/сут, верапамил СР 240 мг/сут, или комбинацией верапамил СР 180 мг/трандолаприл 2 мг однократно в сутки в течение 6 месяцев. Отмечено сопоставимое снижение АД в 4 группах лечения: в группе ателолола на 12,2/9,9 мм рт.ст.; трандолаприла — на 12,9/9,3 мм рт.ст.; верапамила СР — на 8,2/7,9 мм рт.ст.; верапамил СР/трандолаприл — на 13,6/11,3 мм рт.ст. Значительное снижение протеинурии наблюдалось в группе трандолаприла (на 40,2%) и в группе верапамил СР/трандолаприл (на 48,5%). Снижение протеинурии сопровождалось увеличением концентрации альбумина в сыворотке: в группе трандолаприла от 3,86±0,64 до 4,03±0,67 г/дл; в группе верапамил СР/трандолаприл от 4,15±0,58 до 4,40±0,51 г/дл. Таким образом, данное исследование показало, что у пациентов, имеющих протеинурию на фоне первичного заболевания почек, адекватные дозы антигипертензивных препаратов обеспечивают существенное снижение АД. Однако, только режимы лечения, включающие ИАПФ, уменьшают протеинурию и увеличивают сывороточный альбумин, при этом комбинация трандолаприла с верапамил СР обладает наиболее выраженным эффектом.

Подтверждение более высокой эффективности в отношении снижения протеинурии для комбинации верапамил СР/трандолаприл по сравнению с монотерапией ее составляющими у больных с сахарным диабетом было получено в открытом исследовании [24]. 37 пациентов (возраст 59,6±5,8 лет) с АГ, сахарным диабетом и протеинурической нефропатией (исходный креатинин сыворотки 1,4±0,3 мг/дл, суточная протеинурия 1342±284 мг/дл) были рандомизированы для лечения трандолаприлом, верапамил СР или их комбинацией в течение года. Дозы препаратов титровались в каждой группе в течение 8 недель до достижения АД <140/90 мм рт.ст. Пациенты были проинструктированы об ограничении количества соли в пище <120 мэкв/ в день. Уровень протеинурии наибо-

Один раз в сутки

# ТАРКА

(Трандолаприл / Верапамил СР)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ и ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

для пациентов с артериальной гипертензией ПЛЮС:



- **Нарушения углеводного и липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемия)**
- **Ишемическая болезнь сердца**
- **Нарушения функции почек**
- **Недостаточная эффективность монотерапии**

**Информация о препарате. состав:** 2мг трандолаприла (ингибитор АПФ) и 180мг верапамила гидрохлорида замедленного высвобождения.

**Показания к применению:** Эссенциальная артериальная гипертензия.

**Способ применения и дозы:** Внутрь одна капсула один раз в сутки.  
**Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к трандолаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и/или верапамилу. Развитие ангионевротического отека в анамнезе. Кардиогенный шок. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без искусственного водителя ритма. Синдром слабости синусового узла. Хроническая сердечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью. Возраст до 18 лет.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Антигипертензивные препараты, диуретики, литий, общие анестетики, наркотические лекарственные средства/антипсихотики, аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид, бета-адреноблокаторы, противоаритмические средства, хинидин, дигоксин, миорелаксанты, анксиолитики/антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антоциды, симпатомиметики, алкоголь, карбамазепин, циклоспорин и теofilлин, рифампицин, фенитоин, фенбарбитал, циметидин. Противодиабетические средства, грейпфрутовый сок.

**Побочное действие** (реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях): бронхит, гиперкалиемия, лейкопения, тромбоцитопения, тревога, нарушение равновесия, бессонница, парестезии, сонливость, обмороки, нарушение зрения, головокружение, полная атриовентрикулярная блокада, тахикардия, стенокардия, брадикардия, сердцебиение, гипотензия, приливы, отдышка, заложенность синусов, тошнота, диарея, сухость во рту, ангионевротический отек, зуд, сыпь, артралгии, миалгии, учащенное мочеиспускание, полиурия, боль в груди, утомляемость, повышение ЛДГ, щелочной фосфатазы, сывороточного креатинина, остаточного азота, мочевины, АСТ и АЛТ, гиперчувствительность, гиперплазия десен, боль или дискомфорт в животе, остановка синусового узла, может развиваться или нарастать сердечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, агранулоцитоз, рвота, боль в животе, алоpecia, лихорадка, кровоизлияние в головной мозг, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита. **Передозировка:** Максимальная исследованная в клинических условиях доза трандолаприла составляет 16мг. Эта доза не вызывает признаков или симптомов передозировки. Передозировка может привести к снижению АД. Основными признаками и симптомами передозировки верапамила являются сердечно-сосудистые расстройства, резкое снижение АД (артериальная гипотензия), нарушения ритма сердца.

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва, 2004 г.

П№014228/01-2002 от 18.07.2002

PR-RU-ABB-TAR-05(03/07)

лее значимо уменьшился в группе, где пациенты получили комбинацию верапамил СР/трандолаприл ( $-62\pm 10\%$ ), по сравнению с группами монотерапии (верапамил СР  $-27\pm 8\%$ ,  $p<0,001$ ; трандолаприл  $-33\pm 8\%$ ,  $p<0,001$ ). СКФ, АД, гликемия натощак за время наблюдения изменились незначительно. Дозы компонентов при использовании в комбинации ( $2,9\pm 0,8$  мг для трандолаприла и  $219\pm 21,1$  мг для верапамила СР) были значительно ниже, чем дозы отдельно назначаемых препаратов (трандолаприл  $5,5\pm 1,1$  мг/сут, верапамил СР  $314,8\pm 46,3$  мг/сутки). Таким образом, данное исследование подтвердило, что при равном уровне контроля АД комбинация ингибитора АПФ и недигидропиридинового антагониста кальция у больных с АГ и диабетической протеинурической нефропатией обеспечивает большую ренопротекцию по сравнению с назначением этих препаратов в отдельности.

В другом исследовании [25] оценивалась эффективность фиксированной комбинации трандолаприла и верапамил СР (Тарка) на альбуминурию и функцию почек у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа, не ответивших на монотерапию ИАПФ. В исследование были включены 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и АГ, у которых АГ не контролировалась в течение последних 6 месяцев при лечении ИАПФ. Им была назначена комбинация трандолаприла 2 мг + верапамил СР 180 мг однократно в день (Тарка). Длительность наблюдения составила 6 мес. Оценивались динамика АД, ЧСС, гликемии натощак, суточная альбуминурия и клиренс креатинина. Уровень АД за время наблюдения снизился с  $168\pm 5/93\pm 3$  мм рт.ст. до  $135\pm 4/79\pm 5$  мм рт.ст., альбуминурия уменьшилась с  $4564,7\pm 563$  мг/сут до  $2096\pm 296$  мг/сут. Изменение клиренса креатинина было незначительным. Таким образом, комбинация трандолаприла и верапамила эффективно снижает высокое АД и альбуминурию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не отвечающих на монотерапию ИАПФ.

В еще одном исследовании [26] оценивалась эффективность комбинации трандолаприлом и верапамилем у больных с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией и нормальным АД. 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с суточной протеинурией  $>300$  мг/сутки были рандомизированы на 2 группы: одна группа получала комбинацию трандолаприла 2 мг/сутки и верапамила СР 180 мг/сутки, другая — монотерапию трандолаприлом 2 мг/сутки в течение 6 месяцев. За время наблюдения отмечено снижение уровня протеинурии в группе комбинированной терапии с  $1200\pm 200$  до  $540\pm 79$  мг/сутки, в группе монотерапии с  $1105\pm 212$  до  $750\pm 134$  мг/сутки. У пациентов, которые получали трандолаприл, отмечено снижение клиренса креатинина с  $91,1\pm 3,4$  до  $75,3\pm 3$  мл/мин. У получавших комбинацию верапамил СР/трандолаприл изменение клиренса креатинина было менее выраженным (исходно  $88,3\pm 3,6$ , через 6 мес  $82,9\pm 3,5$  мл/мин). Через 6 месяцев наблюдения концентрация глюкозы натощак была ниже в группе комбинированной терапии ( $139\pm 19$  мг/дл в сравнении с  $154\pm 22$  мг/дл в группе трандолаприла). Показатели АД и частота нежелательных явлений существенно не различались. Таким образом, результаты исследования показали, что комбинация трандолаприла и верапамила СР более эффективна, чем монотерапия трандолаприлом,

в отношении уменьшения протеинурии у больных с сахарным диабетом 2 типа и нормальным АД.

#### **Метаболические эффекты комбинации верапамил СР/трандолаприл у больных с сахарным диабетом**

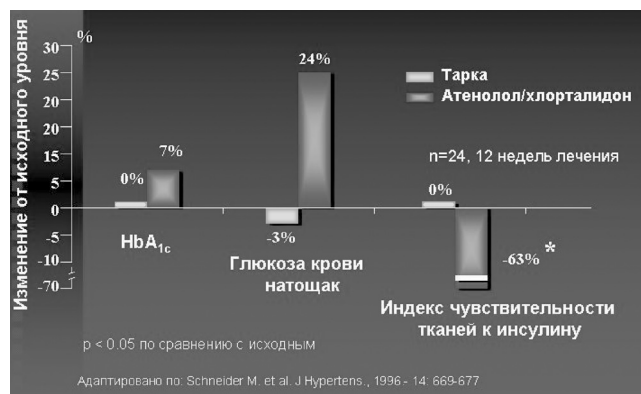
Пациенты с сахарным диабетом представляют собой особую группу больных с очень высоким риском развития коронарных и цереброваскулярных осложнений, а также почечной недостаточности. Лечение пациента с сахарным диабетом включает, по крайней мере, три компонента: жесткий контроль АД, контроль гликемии и контроль липидного обмена [1–4]. У больных с сахарным диабетом наиболее отчетливо доказана польза достижения более низкого уровня целевого АД [27, 28]. Принимая во внимание высокое значение поддержания адекватного контроля гликемии у больных с сахарным диабетом [29], немаловажным фактором в лечении больных с сахарным диабетом становятся метаболические эффекты антигипертензивных препаратов. В современных рекомендациях по АГ сахарный диабет без нефропатии не является ситуацией, определяющей преимущественный выбор того или иного класса антигипертензивных препаратов [1–4]. Ввиду необходимости комбинированной терапии у большинства пациентов с сахарным диабетом для достижения целевого АД, представляется актуальным исследование и сравнение эффектов комбинаций антигипертензивных препаратов.

В двойном-слепом исследовании у больных с сахарным диабетом 2 типа [30] сравнивались метаболические эффекты двух комбинаций — верапамила СР/трандолаприл и атенолол/хлорталидон у больных с сахарным диабетом 2 типа. В исследование было включено 24 пациента с сахарным диабетом 2 типа с диастолическим АД  $90–115$  мм рт.ст., креатинином сыворотки  $<150$  мкмоль/л. В течение 4 недель пациенты получали плацебо, затем в течение 12 недель терапию одной из комбинаций. Средние дозы верапамила СР/трандолаприла составили  $180/1,6$  мг/сутки, атенолола/хлорталидона  $71/18$  мг/сутки. Чувствительность к инсулину (модель Бергмана), метаболические показатели, клиническое и амбулаторное АД, состояние функции почек оценивались в конце периода плацебо и активной терапии. По сравнению с плацебо обе комбинации оказались сопоставимо эффективными в отношении снижения АД: клиническое АД в положении лежа было ниже по сравнению с плацебо на фоне использования верапамила СР/трандолаприла на  $10\pm 3\%$ , атенолола/хлорталидона — на  $11\pm 3\%$ , в положении стоя, соответственно, на  $10\pm 4$  и  $11\pm 5\%$ , дневное АД по данным амбулаторного мониторинга — на  $9\pm 2$  и  $12\pm 3\%$ .

Комбинация верапамил СР/трандолаприл оказалась метаболически нейтральна, в то время как комбинация атенолол/хлорталидон усугубляла инсулинорезистентность (индекс инсулинорезистентности вырос с  $(0,8\pm 0,2)$  до  $(0,3\pm 0,1) \times 10^{-4}$ /мин на Ед на мл. Кроме того, на фоне комбинации бета-блокатор/диуретик отмечено повышение содержания общего холестерина сыворотки с  $5,7\pm 0,3$  ммоль/л на фоне плацебо до  $6,1\pm 0,4$  ммоль/л после 12 недель активной терапии, триглицеридов, соответственно, с  $2,3\pm 0,5$  ммоль/л до  $4,9\pm 1,3$  ( $p<0,05$ ), снижение ХС-ЛПВП с  $0,95\pm 0,08$  до  $0,84\pm 0,07$  ммоль/л ( $p<0,05$ ). Комбинация верапамил СР/трандолаприл существенно

не повлияла на показатели липидного обмена: в конце периодов плацебо и активной терапии концентрация общего холестерина сыворотки составляла, соответственно,  $5,8 \pm 0,4$  и  $5,9 \pm 0,3$  ммоль/л, триглицеридов  $2,8 \pm 0,8$  и  $2,5 \pm 0,4$  ммоль/л, ХС-ЛВП  $1,06 \pm 0,10$  и  $1,08 \pm 0,07$  ммоль/л (рисунок 5).

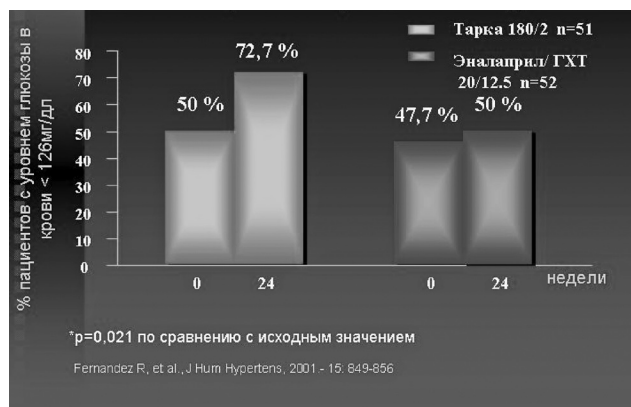
**Рис. 5. Эффекты комбинаций верапамил СР/трандолаприл и ателнолол/хлорталидон в отношении показателей контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа**



На фоне лечения обеими комбинациями отмечалась тенденция к уменьшению суточной альбуминурии, при этом более выраженный эффект выявлен для комбинации верапамил СР/трандолаприл. Таким образом, несмотря на сопоставимый эффект в отношении снижения АД, комбинация недигидропиридинового антагониста кальция с ингибитором АПФ в отличие от комбинации бета-блокатор/диуретик не обладает неблагоприятными метаболическими эффектами, что важно при лечении АГ у больных сахарным диабетом 2 типа. Клинически ценным представляется и более выраженный антипротеинурический эффект первой комбинации.

В рандомизированном двойном-слепом исследовании TRAVEND [31] 103 пациента с сахарным диабетом 2 типа, воспроизводимой альбуминурией и АГ, не контролируемой на монотерапии, были рандомизированы для назначения после 4-х недельного периода плацебо в 2 группы, получавшие фиксированные комбинации верапамил СР 180 мг/ трандолаприл 2 мг или эналаприл 20 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг в течение 6 месяцев. Оценивалась динамика АД, суточной протеинурии, глюкозы крови, HbA<sub>1c</sub>. В обеих группах АД снизилось с  $157,3 \pm 12,0/98,3 \pm 6,4$  мм рт ст до  $140,5 \pm 14,5/86,1 \pm 8,2$  мм рт.ст., альбуминурия с  $508,6 \pm 693,8$  мг/сут до  $253,4 \pm 517,2$  мг/сут. HbA<sub>1c</sub> практически не изменился при терапии верапамилом СР/трандолаприлом: исходно  $5,91 \pm 1,43\%$ , в конце лечения  $5,94 \pm 1,62\%$ . На фоне лечения эналаприлом/гидрохлортиазидом отмечено увеличение показателя с  $5,96 \pm 1,25\%$  до  $6,41 \pm 1,51\%$ . В конце исследования уровень глюкозы в крови <126 мг/дл отмечен у 72,7% в группе верапамил СР/трандолаприл, при этом улучшение контроля гликемии отмечено у 29,5%, ухудшение — у 6,8%. В группе, получавших эналаприл/гидрохлортиазид гликемия натощак <126 мг/дл была достигнута у 50%, контроль гликемии улучшился у 13,6%, ухудшился у 11,4% (рисунок 6).

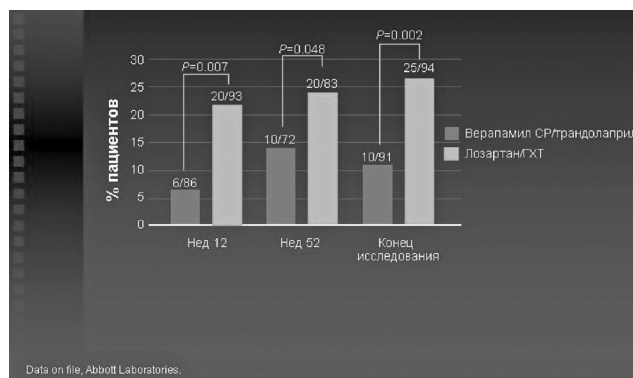
**Рис. 6. Показатели контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне применения различных комбинаций ингибиторов АПФ**



Не было отмечено значительных изменений массы тела, уровней креатинина сыворотки, мочевой кислоты, калия, холестерина, триглицеридов. В обеих группах произошло уменьшение альбуминурии. Полученные данные позволяют предполагать, что при равном контроле АД комбинация верапамил СР/трандолаприл позволяет лучше контролировать метаболические показатели у больных с сахарным диабетом 2 типа, чем комбинация эналаприл/гидрохлортиазид.

Данные исследования STAR (результаты впервые представлены на 21-м Ежегодном Конгрессе Американского общества по АГ в Нью-Йорке в мае 2006 г.) показали, что комбинированная антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией верапамил СР/трандолаприл по сравнению с фиксированной комбинацией лозартан/ГХТ у больных АГ с нарушенной толерантностью к глюкозе приводит к лучшему гликемическому контролю и ассоциируется с более низкой частотой развития сахарного диабета (рис.7).

**Рис. 7. Частота развития сахарного диабета по данным орального глюкозотолерантного теста в исследовании STAR**



**Эффективность комбинации верапамил СР/трандолаприл в предотвращении развития микроальбуминурии у больных с сахарным диабетом**

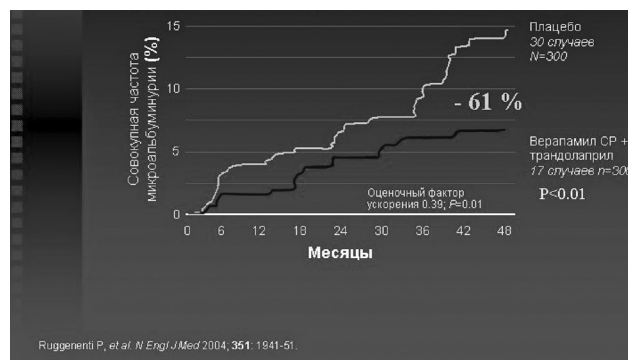
Ранним маркером нарушения функции почек и фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у больных с сахарным диабетом 2 типа, является микроальбуминурия [32]. Микроальбуминурия является

маркером дисфункции эндотелия и развивается у 2–5% больных с сахарным диабетом в год. Антигипертензивные препараты, предотвращающие развитие микроальбуминурии и приводящие к ее регрессу, потенциально могут в большей степени улучшать прогноз у больных с сахарным диабетом по сравнению с препаратами, не обладающими подобными эффектами [33]. Результаты исследования HOPE показали возможность предотвращения развития диабетической нефропатии при назначении ИАПФ [34].

Целью исследования BENEDICT [35] стало сравнение эффектов ингибитора АПФ трандолаприла, недигидропиридинового антагониста кальция верапамила СР и их комбинации в отношении предупреждения развития микроальбуминурии у больных с сахарным диабетом.

В многоцентровое двойное-слепое рандомизированное исследование были включены 1204 пациента с анамнезом сахарного диабета 2 типа менее 25 лет, с экскрецией альбумина с мочой <20 мкг/мин, креатинином сыворотки <1.5 мг/дл. Если ранее пациент получал препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему, перед рандомизацией проводился 6 недельный отмывочный период. Если ранее получал недигидропиридиновые антагонисты кальция, отмывочный период составлял 3 недели. Затем больные рандомизировались в 4 группы для лечения верапамилем СР 240 мг/сутки, трандолаприлом 2 мг/сутки, комбинацией трандолаприл 2 мг/верапамил СР 180 мг или плацебо. Целевое давление было определено как 120/80 мм рт.ст. Для достижения целевого АД могли использоваться на первом этапе гидрохлортиазид или фуросемид, затем — доксазозин, празозин, клонидин, метилдопа или бета-адреноблокаторы при наличии показаний (например, ИБС) и отсутствии противопоказаний (брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости). Наконец, на третьем этапе для достижения целевого АД могли быть присоединены миноксидил или длительно действующий антагонист кальция. Первичной конечной точкой исследования было время до развития воспроизводимой микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин в двух из трех ночных порциях мочи, подтвержденная через 2 месяца). Средняя длительность наблюдения составила 3,6 года. Частота развития микроальбуминурии составила 5,7% в группе верапамил СР/трандолаприл, 6% — в группе трандолаприла, 11,9% — в группе верапамил СР и 10% — в группе плацебо. Для сравнения эффективности двух режимов терапии рассчитывался так называемый фактор ускорения, более низкие значения которого свидетельствуют о большем замедлении прогрессирования заболевания. Минимальные значения фактора ускорения отмечены при сравнении комбинации верапамил СР/трандолаприл с плацебо (0.39, 95% ДИ 0.19–0.80,  $p=0.01$ ) (рис.8). При сравнении трандолаприла и плацебо величина фактора ускорения составила 0.47 (95% ДИ 0.26–0.83,  $p=0.01$ ), при сравнении верапамила СР и плацебо — 0.83 ( $p=0.54$ ). При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших ингибитор АПФ, величина фактора ускорения составила 0.44 (95% ДИ 0.27–0.70), что свидетельствует о достоверном замедлении развития микроальбуминурии при назначении ингибитора АПФ. Лечение верапамилем СР не влияло на развитие микроальбуминурии.

**Рис. 8. Частота развития микроальбуминурии в группах плацебо и верапамил СР/трандолаприл у больных с сахарным диабетом В исследовании BENEDICT**



Таким образом, комбинация верапамил СР/трандолаприл и монотерапия трандолаприлом сопровождались достоверным замедлением развития микроальбуминурии у больных с сахарным диабетом 2 типа.

#### Заключение

Современные рекомендации по лечению АГ делают акцент на применение комбинированной терапии. Среди различных комбинаций антигипертензивных препаратов сочетание ИАПФ и антагониста кальция рассматривается как одно из наиболее эффективных. Примером такой комбинации является фиксированная комбинация верапамила СР 180 мг и трандолаприла 2 мг (Тарка). Использование препарата при приеме 1 раз в день обеспечивает надежный антигипертензивный эффект в течение суток, не оказывает нежелательных метаболических эффектов в отношении контроля гликемии и показателей липидного спектра. Применение этой комбинации улучшает клинические исходы у пациентов с АГ и стабильной ИБС, у больных после инфаркта миокарда без признаков сердечной недостаточности. Нефропротективный эффект Тарки выражается в снижении протеинурии у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, замедлении развития микроальбуминурии у больных с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, назначение фиксированной комбинации верапамил СР/трандолаприл показано широкому кругу больных АГ.

#### Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, приложение. 2004;с.20.
2. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011–1053.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42:1206–1252.
4. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003;21:1983–1992.
5. JNC 6. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention,



Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157:2413–2446.

6. Holzgreve H.. Safety profile of the combination of verapamil and trandolapril. *Journal of Hypertension* 1997, 15 (suppl 2): S51–S53.

7. Viskoper R. J., Compagnone D., Dies R., Zilles P.. Verapamil and Tradolapril Alone in Fixed Combination on 24-hour Ambulatory Blood Pressure Profiles of Patients with Moderate Essential Hypertension. *Curr Ther Res* 1998;58 (6):342–351

8. Messerli F., Frishman W.H., Elliott W.J., for the Trandolapril Study Group. Effects of Verapamil and Trandolapril in the Treatment of Hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:322–327

9. Messerli F., Frishman W. H., Elliot W.J., Bacher P.H., Pepine C.J.. Antihypertensive Properties of a High-Dose Combination of Trandolapril and Verapamil-CP. *Blood Pressure* 2006:1–4

10. INVEST (International Verapamil SR /Trandolapril Study) *JAMA* 2003;290:2805–2816

11. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of Verapamil on mortality and major events after myocardial infarction. The Danish Verapamil infarction Trial (DAVIT) *IL Am J Cardiol* 1990; 66: 779–785

12. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 331–401

13. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction wiyh clinical evidence of heart failure/ *Lancet* 1993; 342: 821–828

14. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg R, Videbak J, Cole D, Auclert I et al . A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670–1676

15. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the SMILE Study Investigators. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:80–85

16. Moyer LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR et al for the SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Haert J* 1994; 15(suppl B):2–8

17. Kornowski R, Goldbourt U, Zion M et al for the SPRINT Study Group. Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72:883–888

18. Hansen J. F., Hagerup L., Sigurd B., MD at all for the Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. Cardiac Event Rates After Acute Myocardial Infarction in Patients Treated With Verapamil and Trandolapril Versus Trandolapril Alone. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 738–741.

19. Eurich DT, Majumdar CP, Tsuyuki RT, Johnson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1330–1334.

20. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641–1650

21. Kloke H.J., Branten A.J., Huysmans F.T., Wetzals J.F. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal disease: risks or benefits of calcium channel blockers. *Kidney Intern* 1998;53:1559–1573

22. Estacio RO, Gifford N, Jeffers BW, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:B54– B64

23. The PROCOPA Study Group. Dissociation Between Blood Pressure Reduction and Fall in Proteinuria in Primary renal Disease: a Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Hypertension* 2002, 20:729–731.

24. Bakris G. L., Weir M.R., DeQuattro V., McMahon F. G.. Effects of ACE Inhibitor/Calcium Antagonist Combination on

Proteinuria in Diabetic Nephropathy. *Kidney International* 1998;54:1283–1289.

25. Rubio-Guerra A. F., Trevino-Gomez Harper C., Rodriguez-lopez L. at al. Renoprotective Effects of the Combination Trandolapril/Verapamil in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Clin Drug Invest*, 2002; 22 (8), 541–546.

26. Rubio-Guerra A. F., Trevino-Gomez Harper C., Rodriguez-lopez L. at al. The Effect of Trandolapril and Its Fixed-Dose Combination With Verapamil on Proteinuria in Normotensive Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1688–1691

27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.

28. 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;351:1755–62.

29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.

30. Schneider M., Lerch M., Papiri M. at al. Metabolic Neutrality of Combined Verapamil-Trandolapril Treatment in Contrast to Beta-Blocker-low-Dose Chlortalidone Treatment in Hypertensive Type 2 Diabetes. *Journal of Hypertension*, 1996, 14: 669–677.

31. Fernandez R., Puig J.G., Rodriguez-perez J.C. at al on Behalf of the TRAVEND Study Group. Effect of Two Antihypertensive Combinations on metabolic Control in Type-2 Diabetic hypertensive patients With Albuminuria: a Randomised, Double-Blind Study. *Journal of Human Hypertension.* 2001; 15: 849–856.

32. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145–1151.

33. Ritz E. Albuminuria and vascular damage – the vicious twins. *N Engl J Med* 2003;348:2349–2352

34. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259

35. Ruggenti P., Fassi A., Bruno S. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2004;351 (19):1941–1951.