

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ АНТАГОНИСТОМ КАЛЬЦИЯ И ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Представлены современные данные по комбинированной терапии артериальной гипертензии у пациентов с хронической болезнью почек. Особое внимание уделено фиксированной комбинации антагониста кальция лерканидипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, комбинированная антигипертензивная терапия, антагонист кальция, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):238-244

Advantages of combination therapy of hypertension with calcium channel blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with impaired renal function

N.A. Dzhaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Up-to-date data on combination therapy of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease are presented. Special attention is paid to the fixed combination of calcium antagonist lercanidipine and angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril.

Key words: chronic kidney disease, combination antihypertensive therapy, calcium antagonist, angiotensin-converting enzyme inhibitor.
Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):238-244

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorni@yandex.ru

Введение

Рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет вторичного поражения почек в рамках артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) [1]. Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в 10-20 раз чаще встречается среди больных с нарушением функции почек, чем в популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск тяжелой почечной недостаточности [2-4]. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с ССЗ [5]. В свою очередь, АГ является важным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию ухудшения функции почек у пациентов с первичным и вторичным ее нарушением на любой стадии заболевания независимо от возраста [6]. Таким образом, повышение артериального

давления (АД) и хроническая болезнь почек (ХБП) тесно взаимосвязаны по принципу порочного круга.

Хроническая болезнь почек

Вовлечение почек при многих заболеваниях, в т.ч. исходно не считающихся почечными, сделало необходимой разработку единых подходов к ведению пациентов с выявленной ХБП, особенно в плане раннего предупреждения и лечения ее осложнений. В последние годы обоснован и введен термин ХБП [7-11]. ХБП – надзольное понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более мес признаками повреждения почек и/или снижением их функции [7]. Диагностические критерии ХБП представлены в табл. 1 [1].

В случае сохранной или повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также у больных с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²) для диагноза ХБП необходимо присутствие признаков повреждения почек (альбуминурия ≥ 30 мг/сут или отношение Ал/Кр в моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль), изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе). При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек. Классификация ХБП в настоящее время

Сведения об авторе:

Джаиани Нино Амирановна – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи факультета последипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова

мя основана на величине СКФ и уровне альбуминурии ввиду того, что данные показатели имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение (табл. 2, 3) [1].

Снижение АД защищает сосудистые, гломерулярные и интерстициальные структуры почки от повреждения. Снижение почечного повреждения необходимо на всех стадиях АГ, так как сердечно-сосудистые осложнения возникают параллельно ухудшению функции почек [12]. У больных ХБП лечение направлено на замедление прогрессирования гломерулосклероза посредством воздействия на процессы развития гломерулярной гипертензии, сопровождающейся прогрессирующим поражением эндотелия, мезангия и эпителия. Таким образом, адекватный контроль АД помогает предотвратить поражение почек у больных АГ и замедлить прогрес-

сирование ХБП у пациентов как с первичным, так и вторичным поражением почек [13].

Согласно последним европейским рекомендациям по АГ [14] к «почечным» факторам, влияющим на оценку риска при АГ, относятся ХБП с расчетной СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² и микроальбуминурия 30-300 мг/24 час или соотношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г, 3,4-34 мг/ммоль (предпочтительно в утренней разовой порции мочи) у больных с бессимптомным поражением органов-мишеней, а в случае наличия ассоциированных клинических состояний и заболеваний почек – ХБП с расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², а также протеинурия >300 мг/сут.

Как указывалось ранее, АГ, как эссенциальная, так и вторичная почечная, обладает доказанным в ходе проспективных исследований неблагоприятным влиянием

Таблица 1. Диагностические критерии ХБП* [по 1]

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	<ul style="list-style-type: none"> • Альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)] • Изменения мочевого осадка • Канальцевая дисфункция • Гистологические изменения • Структурные изменения при визуализирующих методах исследования • Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (категории СКФ 3а-5)
*если они сохраняются более 3 мес; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин	

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню СКФ [по 1]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3а	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

*в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП;
**если пациент получает заместительную почечную терапию, следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т)

Таблица 3. Индексация ХБП по уровню альбуминурии [по 1]

Показатель, метод оценки	Индексация по степени		
	Оптимальная или незначительно повышенная (A1)	Высокая (A2)	Очень высокая (A3)
Альбумин в моче			
СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3-30	>30
Общий белок в моче			
СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15-50	>50

СЭА – суточная экскреция альбумина; Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин; СЭБ – суточная экскреция белка; Об/Кр – отношение общий белок/креатинин

не только на риск сердечно-сосудистых осложнений, но и на скорость прогрессирования ХБП [7]. Эффективная антигипертензивная терапия достоверно отдалает время наступления терминальной почечной недостаточности (ТПН) и является важным средством кардиопротекции.

Комбинированная антигипертензивная терапия при хронической болезни почек

Среди препаратов, снижающих АД, при альбуминурии >30 мг/сут и протеинурии средствами первого выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) [7]. Следует отметить, что ИАПФ являются одними из наиболее часто используемых классов антигипертензивных препаратов, в том числе и у пациентов с заболеваниями почек. ИАПФ ослабляют вазоконстрикторное действие ангиотензина II на эфферентные артериолы почечных клубочков, что ведет к увеличению почечного плазмотока и снижению повышенного внутривенного давления. Преимущества ИАПФ и БРА, в первую очередь, определяются их способностью уменьшать альбуминурию/протеинурию. По данным проспективных контролируемых исследований [15-17] у больных с диабетической и недиабетическими нефропатиями они достоверно снижают риск развития ТПН, что позволяет считать их основным компонентом кардио-нефропротекции. Убедительно показано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) - ИАПФ и БРА - более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении высокой альбуминурии [18]. ИАПФ уменьшают экскрецию альбуминов с мочой [19], по сравнению с другими антигипертензивными препаратами при одинаковом контроле АД, что объясняется не только снижением внутривенного давления, но и проницаемости стенки клубочковых капилляров. У больных с альбуминурией выше 30 мг/сут и протеинурией они могут применяться с антипротеинурической целью даже при нормальном уровне АД. Антипротеинурические и ренопротективные свойства ИАПФ и БРА проявляются на разных стадиях ХБП, однако по мере снижения функции повышается риск их побочных действий – гиперкалиемии и снижения СКФ.

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии. Комбинированную антигипертензивную терапию следует назначать уже на первых этапах лечения АГ ввиду того, что монотерапия в большинстве случаев не обеспечивает адекватный контроль АД. К преимуществам комбинированного лечения, особенно при назначении фиксированной комбинации препаратов, относят: более выраженный антигипер-

тензивный эффект по сравнению с увеличением дозы одного препарата; снижение риска развития побочных эффектов за счет использования более низких доз каждого из компонентов; высокую приверженность больных к соблюдению режима приема препаратов, что обусловлено простотой применения, большей результативностью и лучшей переносимостью терапии [20-22]. При этом имеются требования к рациональным комбинациям препаратов [23]: составляющие комбинацию средства должны иметь не только доказанную клиническую эффективность, но и доказанное влияние на конечные точки; соотношение польза/цена должна быть у комбинированных препаратов не хуже, чем у новых антигипертензивных препаратов; должны быть проведены полноценные клинические исследования. Комбинированная антигипертензивная терапия должна обладать органопротективным эффектом: вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), уменьшать ремоделирование сосудов, снижать альбуминурию. Комбинированная терапия позволяет также уменьшать побочные действия одного препарата через влияние другого, например, снижение гипокалиемии комбинацией тиазидных диуретиков (ТД) с ИАПФ или калийсберегающими диуретиками, купирование отеков, возникающих при лечении антагонистами кальция (АК), добавлением ИАПФ или диуретиков.

У больных с ХБП не рекомендовано применять сочетание двух блокаторов РААС с целью более значительного снижения уровня протеинурии [7]. Также не рекомендуется использование у данной категории пациентов антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в том числе в комбинации с блокаторами РААС, поскольку это может привести к значительному снижению функции почек и гиперкалиемии [7].

В Европейских Рекомендациях (2013) среди комбинаций препаратов при нарушении почечной функции в первую очередь называется ИАПФ и АК [14]. Альтернативой является двухкомпонентная схема ИАПФ и диуретика. Основанием для выхода на лидирующие позиции комбинации ИАПФ и АК служит целый ряд исследований, продемонстрировавших нефропротективные свойства данной комбинации. В этом отношении в первую очередь следует выделить результаты вторичного анализа исследования ACCOMPLISH – проспективного рандомизированного двойного слепого клинического исследования, включавшего 10700 больных в возрасте 55 лет и старше с АГ высокого риска – у 60% пациентов имелся СД, у 46% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), 13% больных имели в анамнезе мозговой инсульт [24, 25]. Средний возраст больных составил $68,4 \pm 6,9$ лет, средний индекс массы тела был равен $31,0 \pm 6,3$ кг/м². Исследование было прекращено досрочно через 3 года, так как были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбина-

ции АК амлодипина с ИАПФ бенazeприлом. При одинаковом контроле АД в группе больных, получавших ИАПФ и АК, был достоверно (на 20%) снижен риск развития сердечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка) по сравнению с группой больных, получавших комбинацию ИАПФ и диуретика (гидрохлортиазида (ГХТ)). При терапии бенazeприлом и амлодипином отмечено меньше событий, относящихся к прогрессированию ХБП, чем в группе ИАПФ и ГХТ: 113 (2,0%) против 215 (3,7%), соответственно. Это выразилось в снижении риска данной вторичной конечной точки на 48% [отношение риска (ОР) – 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41-0,65; $p < 0,0001$]. Комбинация показателей прогрессирования ХБП и общей смертности также оказалась меньше в группе ИАПФ и АК: 346 событий (6,0%) против 465 событий (8,1%) в группе ИАПФ и ТД (ОР – 0,73; 95% ДИ 0,64-0,84; $p < 0,0001$). У пациентов с исходной ХБП прогрессирование нефропатии между группами сравнения не достигло значимых статистических различий, а добавление к этой точке сердечно-сосудистой смерти также не привело к статистической достоверности. Анализ остальных вторичных конечных точек показал более медленное снижение СКФ в группе ИАПФ и АК, чем в группе ИАПФ и ТД ($p = 0,01$). Снижение альбуминурии оказалось более выражено при комбинации ИАПФ с диуретиком (на -63,8% против -29,0% в группе ИАПФ и АК; $p < 0,001$), в том числе и среди больных с исходной ХБП (-26,8% против +2,9% соответственно; $p = 0,0001$). Таким образом, исследование ACCOMPLISH показало, что у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска комбинированная антигипертензивная терапия ИАПФ с АК в большей степени замедляет прогрессирование нефропатии, чем комбинация ИАПФ и ТД, при сопоставимом снижении АД.

Нефропротективные свойства комбинации ИАПФ и АК были продемонстрированы в проспективном рандомизированном исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study), включавшем 2576 больных старше 50 лет с АГ и ИБС, которых рандомизировали на 2 группы [26]. Сравнивалась фиксированная комбинация АК верапамила SR (180 мг) и трандолаприла (2 мг) с комбинацией β -адреноблокатора (β -АБ) ателнолола с ГХТ (25 мг/сут). В обеих группах антигипертензивная эффективность была одинаковой, однако нефропротективные свойства в виде достоверного уменьшения суточной экскреции альбумина с мочой отмечались только при лечении фиксированной комбинацией ИАПФ и АК. Обе комбинации одинаково влияли на общую смертность, развитие нефатальных инфарктов миокарда и инсультов, сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями. Однако комбинированная терапия ателнололом с ГХТ привела к повышению рис-

ка развития СД 2 типа, а комбинация верапамила и трандолаприла снижала данный риск.

Необходимо также упомянуть результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [27], продемонстрировавшего достоверное снижение частоты ряда вторичных конечных точек в группе АК в сочетании с ИАПФ по сравнению с группой ателнолола в сочетании с ТД. Терапия амлодипином с ИАПФ ассоциировалась с уменьшением суммарной частоты развития нефатального инфаркта миокарда, смерти от ИБС и всех коронарных событий на 13% ($p = 0,05-0,007$), всех сердечно-сосудистых событий и хирургической реваскуляризации миокарда – на 16% ($p < 0,001$), общей летальности – на 11% ($p = 0,02$), сердечно-сосудистой смерти – на 24% ($p = 0,001$), фатального и нефатального инсульта – на 23% ($p = 0,0003$). При этом частота возникновения нестабильной стенокардии снизилась на 32% ($p = 0,01$) при одинаковой частоте стабильной стенокардии; также значительно снизились случаи впервые выявленного СД ($p < 0,0001$). Важно отметить, что лечение амлодипином с ИАПФ снизило риск развития хронической почечной недостаточности на 15% ($p = 0,02$).

Высокие качества комбинации ИАПФ и АК были также подтверждены в исследовании MRFIT [28].

Позитивные эффекты АК у больных с АГ и нарушениями почечной функции обусловлены рядом механизмов. Несмотря на снижение АД, АК повышают скорость гломерулярной фильтрации и почечный кровоток, понижая резистентность почечных сосудов, усиливают экскрецию натрия, отмечается урикозурический эффект АК [29-31]. Некоторые исследователи полагают, что в основе антипротеинурического эффекта АК у больных с недиабетической гломерулопатией может лежать его способность к супрессии интенсивности процессов оксидативного стресса в эндотелиоцитах канальцев нефрона [32]. АК избирательно ингибируют пролиферацию мезангиальных клеток, не угнетая при этом процесс синтеза белка – при многих заболеваниях почек имеет место пролиферация мезангиальных клеток клубочков и увеличение их матрикса, в том числе и при гломерулосклерозе у больных АГ. Помимо этого АК не вызывают кратковременного ухудшения почечной гемодинамики, в основном эти препараты метаболизируются в печени, не оказывая или оказывая минимальное влияние на функцию почек.

Среди АК достаточно перспективным представителем группы является препарат нового поколения – лерканидипин (третье поколение дигидропиридиновых АК). Препарат обладает более продолжительным действием и более низкой частотой побочных эффектов, чем другие препараты данного класса [33]. Показано, что лерканидипин не вызывает симпатическую активацию и рефлекторную тахикардию. Несомненным преимуществом

лерканидипина является сходная с блокаторами РААС способность обеспечивать устойчивую вазодилатацию как афферентных, так и эфферентных артериол клубочков почек, благодаря чему реализуется нефропротекторный эффект [34]. В исследованиях продемонстрированы также антиатерогенные свойства лерканидипина. Препарат показал свою эффективность в целом ряде клинических исследований, в том числе сравнительных (как с АК, так и с гипотензивными препаратами других классов). Лерканидипин – единственный из группы АК продемонстрировал выраженные нефропротективные свойства. В исследовании DIAL [35], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих СД 2 типа и персистирующую микроальбуминурию, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось. В исследовании ZAFRA [36] были включены 203 пациента с хронической почечной недостаточностью различной этиологии (с СД - 20% больных), получавшие ИАПФ или БРА, у которых, несмотря на это, сохранялось повышение АД и протеинурия. Через 6 мес после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия с 3,5 г/сут до 2,8 г/сут, улучшилась функция почек. В другом подобном открытом исследовании Robles N.R., с соавт. у 68 пациентов с ХБП и АГ в результате 6-месячного наблюдения наряду с эффективным снижением АД отмечено выраженное дозозависимое уменьшение степени протеинурии: в режиме 10 мг лерканидипина – на 20%, 20 мг – на 33%. Разумеется, исследуемые больные согласно текущим рекомендациям получали также ИАПФ в качестве препаратов первой линии для терапии АГ с сопутствующей нефропатией [37].

Таким образом, лерканидипин, благодаря своим уникальным нефропротективным свойствам, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда в лечении диабетической нефропатии и недиабетических заболеваний почек. Наряду с этим показано, что лерканидипин обладает рядом преимуществ перед прочими АК – прежде всего, более высокой сосудистой селективностью по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином, а также более высокой липофильностью [38]. Сравнительное исследование различных АК (лерканидипина, амлодипина, фелодипина, нифедипина) по их влиянию на показатели четырехлетней смертности пациентов с АГ продемонстрировало, что применение лерканидипина ассоциируется со снижением кардиоваскулярной смертности на 25% по сравнению с другими препаратами данной группы [39]. Кроме того, по-

казатели приверженности к лечению на лерканидипине превосходили по сравнению с таковыми в группах больных, принимавших другие АК. Эти данные объясняются тем, что одним из важных преимуществ лерканидипина в сравнении с другими представителями этой группы является более низкая частота развития периферических отеков – наиболее частого побочного эффекта АК [40-41]. Следует также отметить, что по способности обеспечить регресс ГЛЖ у лиц с АГ лерканидипин превосходит БРА лозартан и сопоставим с ИАПФ эналаприлом [44, 45].

Принимая во внимание позитивные свойства лерканидипина, изложенные выше, представляется высокоэффективной комбинация данного АК с ИАПФ у пациентов с АГ и ХБП ввиду обеспечения необходимой кардио- и нефропротекции. Помимо этих свойств можно полагаться на взаимное уменьшение выраженности возможных нежелательных эффектов данных препаратов. Лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля благодаря снижению гиперреактивности бронхов, а ИАПФ, в свою очередь, – уменьшить отеки стоп и голеней, которые потенциально могут появляться при использовании любого АК из-за присущего им артериолярного вазодилатирующего эффекта, возникающего за счет расширения посткапиллярных венул и приводящего к снижению гидростатического давления в капиллярах [46]. Чрезвычайно важным фактом является метаболическая нейтральность как АК, так и ИАПФ [47-50], что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом, и, в свою очередь, приемлемой для лечения пациентов с АГ и ХБП.

Интерес в отношении нефропротекции у больных с АГ представляет комбинация лерканидипина и эналаприла. Эналаприл является одним из наиболее часто назначаемых ИАПФ, обладающим, наряду с хорошим гипотензивным эффектом, влиянием на сердечно-сосудистые факторы риска и органопротекцию, в частности, невропротекцию [33, 51]. Известно, что эналаприл при сопоставимом антигипертензивном эффекте показал явные преимущества в плане нефропротекции среди антигипертензивных препаратов из разных групп (ТД хлорталидона, β -АБ ацебутолола, антагониста α_1 -адренорецепторов доксазозина, АК амлодипина), что показало исследование TOMHS [52].

В настоящее время на отечественном рынке присутствует комбинация лерканидипина с эналаприлом в виде препарата Корипрен®. Высокая антигипертензивная эффективность данного препарата продемонстрирована в ряде исследований [53-57]. Так, в работе L. Rump [53], включавшей более 8000 пациентов с АГ, в результате трехмесячного приема корипрена было достигнуто снижение АД на 28,4/13,5 мм рт. ст., а у лиц, ранее не принимавших антигипертензивной терапии – на

33,7/16,6 мм рт. ст. При этом целевые уровни АД достигались почти в 80% случаев. Частота побочных реакций составила всего 2%.

Прямое сравнение эффектов комбинаций ИАПФ и АК эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина продемонстрировало более эффективное снижение среднего АД при назначении последней комбинации [54].

Необходимо отметить также исследование J. Scholze с соавт. [57], оценивавшее эффективность и безопасность фиксированной комбинации 20 мг эналаприла с 10 мг лерканидипина. Результаты работы продемонстрировали не только хороший гипотензивный эффект данной комбинации, но и уменьшение частоты выявления микроальбуминурии с 14,6% до начала лечения до 6,5% в конце исследования ($p < 0,001$). Также данное исследование показало низкую частоту побочных эффектов указанной комбинации эналаприла с лерканидипином – 3,4% (при этом частота кашля составила менее 1%, а отеки нижних конечностей не были зафиксированы ни в одном случае) и ни одного серьезного побочного эффекта. Хорошую переносимость данной комбинации АК и ИАПФ отмечают и ряд других работ

[53-56]. Так, в изложенном ранее исследовании L. Rump побочные эффекты выявлены в 1,8% случаев, серьезные – всего в 0,2% случаев [53].

Заключение

Таким образом, комбинация ИАПФ эналаприла и АК лерканидипина имеет высокую антигипертензивную эффективность, характеризуется лучшим нефропротективным эффектом, чем монотерапия одним из этих средств. Комбинация привлекательна тем, что обладает метаболической нейтральностью, что имеет важное значение для больных с сопутствующим СД, нарушениями пуринового и липидного обмена. Для данной двухкомпонентной схемы характерна низкая частота побочных эффектов, высокая степень комплаентности пациентов. Комбинация ИАПФ эналаприла и АК лерканидипина обладает высокими органопротективными свойствами и может способствовать улучшению прогноза больных с АГ и нарушением функции почек.

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

Литература

- Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio nephroprotection strategy. National guidelines. Available at: <http://scardio.ru/content/Guidelines/nefrok2013.doc>. Accessed by: 20.04.2013. Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. Доступно на: <http://scardio.ru/content/Guidelines/nefrok2013.doc>. Дата доступа: 20.04.2013).
- Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:88-92.
- Segura J, Garcia-Donair J, Praga M, et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients *J Am Soc Nephrol* 2006;17 (Suppl 2.):136-40.
- K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45 (Suppl 3):S1-153.
- 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. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293-8.
- Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. National guidelines. *Nephrology* 2012; 16 (1): 89-115. Russian (Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115).
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl2):S1-180.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2): 169-80.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013;3:1-150.
- Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs. Insights from microalbuminuria studies. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam, The Netherlands. 7-11 June 1998.
- Epstein M, Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal failure? *Cur Hypertens Rep* 2001; 3: 422-8.
- 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). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65: 2309-0.
- Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
- Lewis EJ et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 20 (345) 12: 851-60.
- Parving HH et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 20 (345) 12: 870-8.
- Shionoiri H, Yasuda G, Sugimoto K, et al. Effect of long-term therapy with an ACE inhibitor and a diuretic on microalbuminuria in essential hypertension. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam, The Netherlands. 7-11 June 1998.
- Opie LH, Messerly FH. *Combination Drug Therapy for Hypertension*. 1997. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- Shabalina AV. Combined antihypertensive therapy: the state of achievement. Novosibirsk SPSTL; 2001. Russian (Шабалина А.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: состояние, достижения. Новосибирск: ГПНТБ СО РАН; 2001).
- Chazova IE, Ratova LG. *Combination therapy of hypertension*. Moscow: Media Medica; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Media Medica; 2007).
- Makolkina VI. The combination of ACE inhibitor and calcium antagonist highly effective. *Russian Journal of Medicine*, 2009; (8): 534-9. Russian (Маколкина В.И. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция высокоэффективна. *Русский Медицинский Журнал* 2009; (8): 534-9).
- Weber MA, Bakris GL, Dahlof B et al. The Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension). Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: A Hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Pressure* 2007; 16: 13-9.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9721):1173-81.
- Pepine CJ., Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet0based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32: 1228-37.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.

28. Lundberg G.D. MRFIT and the goals of the journal. *JAMA* 1982; 248 (12):1501.
29. Holdaas H, Hartmann A, Berg K et al. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3096-102.
30. Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Renal effects of calcium antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 1): 17-22.
31. Rodicio JL, Ruilope LM. Assessing renal effects and renal protection. *J Hypertens Suppl* 1995; 13(4): S19-25.
32. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2011; 34(6): 372-7.
33. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 449-55.
34. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension* 2000; 35: 775-9.
35. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259-66.
36. 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.
37. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32:192-7.
38. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J. Pharmacol* 1999; 51: 709-14.
39. Ortiz M, Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives . *Hypertension* 2009; 53: 1116.
40. Borghi C, Prandin MG, Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: Suppl 2: S155.
41. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: Suppl 2: S45-9.
42. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C, et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens* 2004; 22 Suppl 2: S236.
43. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003-10.
44. Fogari R, Mugellini A, Corradi L, et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2000; 18 Suppl 2: S65.
45. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL, et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists; 1999; Oct 27-29; Amsterdam.
46. Baryshnikova GA Chorbinskaya SA Stepanova II. Dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension in women: focus on lercanidipine. *Difficult Patient* 2013; (11): 10-6. Russian (Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у женщин: фокус на лерканидипин. *Трудный Пациент* 2013;(11): 10-6).
47. Bang L., Chapman T., Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension. *Drugs* 2003; 22: 2449-72.
48. Nebieridze DV. Calcium antagonists in clinical practice: focus on the metabolic and vascular effects. *Ration Pharmacother Cardiol* 2007; 3 (2): 67-71. Russian (Небиеридзе Д.В. Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; 3(2): 67-71).
49. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14:203-9.
50. Berne C. Metabolic effects of ACE inhibitors. *J Int Med* 1991; 229 (suppl 2):119-25.
51. Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
52. 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.
53. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010;60:124-30.
54. Quarti F, Seravalle G, Dell Oro R, et al. Effects of lercanidipine/enalapril combination on neurometabolic alterations in obese hypertensive subjects with High blood pressure. *Cardiovasc Prev* 2010;17 (3): 1120.
55. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006;24:185-92.
56. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007;21:917-24.
57. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreutz R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(17): 1-9.

Поступила: 09.04.2014

Принята в печать: 14.04.2014