

*И.С. Карпова, С.П. Соловей,
С.А. Мацкевич, О.А. Барбук, О.В. Старовойтова*

Вопросы рациональной комбинированной антигипертензивной терапии на современном этапе: место Лизиноприла Плюс® в лечении артериальной гипертензии

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Главная цель лечения больных артериальной гипертензией (АГ) – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и продление жизни пациентов [1]. В последнее десятилетие XX в. разрабатывался важнейший вопрос – вопрос клинической эффективности «старых» (β -блокаторы и мочегонные) и «новых» (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы ангиотензина II) препаратов. На сегодняшний день определены принципы рациональной терапии АГ и доказан приоритет рациональных комбинаций современных антигипертензивных препаратов. Эксперты РМОАГ предлагают разделить комбинации двух антигипертензивных препаратов на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [3]. Эта позиция полностью совпадает с мнением европейских экспертов по АГ [2,4] и американских кардиологов (2010). Комбинированная рациональная антигипертензивная терапия внесена в алгоритм лечения пациентов и в Национальные рекомендации БНОК (2011) [5]. Сюда входят лица с АГ I степени, если они имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а также с АГ II–III степени. Использование комбинированной терапии позволяет воздействовать на различные патогенетические механизмы развития АГ, применять антигипертензивные препараты в более низких дозах, уменьшает число побочных реакций, обеспечивает наиболее эффективное органопротективное действие, снижает число сердечно-сосудистых осложнений и повышает приверженность пациентов к лечению.

Комбинация двух антигипертензивных препаратов может служить также необходимым этапом после попытки монотерапии. В рекомендациях подчеркивается, что в полной мере преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. В первую очередь это комбинации диуретика с ингибитором АПФ или антагонистом рецептора ангиотензина. Также по результатам последних широкомасштабных испытаний приоритет отдается использованию комбинации ингибитора АПФ и антагониста кальция. Препараты потенцируют действие

друг друга за счет регуляции АД и блокады контррегулирующих механизмов. Несмотря на результаты исследований, свидетельствующих о снижении частоты осложнений при использовании комбинации β -адреноблокатор/диуретик, данная комбинация способствует развитию сахарного диабета и не является рациональной.

Предпочтение отдается комбинации препаратов в фиксированной дозе (или одной таблетке), поскольку упрощение лечения имеет больше шансов к повышению приверженности пациентов [6]. В последнее время резко возрос интерес к использованию в клинической практике комбинации ингибиторов АПФ с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Это, безусловно, закономерное явление связано с результатами исследования ASCOT-BPLA, в котором было показано, что использование комбинации «дигидропиридиновый антагонист кальция плюс ингибитор АПФ» приводит к значительному и достоверно большему по сравнению с комбинацией « β -блокатор плюс диуретик» снижению всех без исключения осложнений АГ – инфаркта миокарда и смерти от ИБС, инсульта (фатального и нефатального), общей смертности, развития почечной дисфункции, атеросклероза периферических артерий и новых случаев сахарного диабета [7]. При этом было выявлено достоверно большее снижение как систолического, так и диастолического АД на фоне комбинации «антагонист кальция плюс ингибитор АПФ».

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет жизненно важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Она ответственна за поддержание АД и водно-электролитного гомеостаза в организме человека. Ингибиторы АПФ, как и антагонисты кальция, снижают АД, действуя как вазодилаторы. Оба класса этих антигипертензивных средств также обладают и натрийуретическим действием. При этом механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ и антагонистов кальция кардинально различаются. Это определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение этих препаратов позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов. Например, ингибиторы АПФ подавляют активность РАС и симпатoadреналовой системы, активация которых снижает эффективность кальциевых антагонистов. В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ. Поэтому подобная комбинация эффективна даже для лечения рефрактерной АГ. Кроме того, комбинированное назначение препаратов этих классов позволяет уменьшить число побочных

эффектов терапии. Так, при добавлении в лечение ингибиторов АПФ исчезают или значительно уменьшаются отеки лодыжек, являющиеся побочным эффектом дигидропиридинов, а назначение антагонистов кальция позволяет уменьшить частоту возникновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения ингибиторами АПФ.

Совместное применение ингибитора АПФ и антагониста кальция обладает также мощным органопротективным действием, в частности ренопротективным. При этом ингибиторы АПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, в то время как антагонисты кальция – на эфферентные сосуды. Совместное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с диабетической нефропатией. Важно, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом. Другое проявление органопротективных возможностей комбинации – возможность вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Ингибиторы АПФ считаются одним из самых эффективных классов среди антигипертензивных препаратов в плане регресса ГМЛЖ, поскольку именно активация РАС является центральным патогенетическим механизмом в развитии ГМЛЖ. Однако дигидропиридиновые антагонисты кальция 3-го поколения, например амлодипин, полностью сравнимы с ингибиторами АПФ по своему влиянию на регресс ГМЛЖ.

Ингибиторы АПФ широко используются в лечении больных АГ, острых форм ИБС, хронической сердечной недостаточности. Ингибитор АПФ лизиноприл имеет свои особенности фармакокинетики и фармакодинамики, что оказывает свое влияние на клиническую эффективность. Препарат хорошо растворим в воде и практически нерастворим в липидах. Он не метаболизируется детоксицирующими системами цитохрома Р 450 в печени, в связи с чем безопасен для пациентов с заболеваниями печени и хорошо сочетается со многими препаратами, поскольку не влияет на их кинетику. Лизиноприл не связывается с белками и пептидами плазмы. Сам лизиноприл метаболически инертен, благодаря чему его можно широко применять при различных формах нарушения обмена веществ, в том числе при сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме и других обменных патологиях. Абсорбция лизиноприла происходит медленно. При дозе 10 мг максимальная концентрация препарата в крови (40 нг/мл) достигается через 6–7 ч после приема.

Прием пищи не влияет на биодоступность лизиноприла. После абсорбции около 30% от пероральной дозы препарата выводится из организма в неизменном виде почками, а 55% – через кишечник. Важно подчеркнуть, что у пациентов с нарушенной функцией почек не требуется изменения режима дозирования лизиноприла вплоть до снижения клубочковой фильтрации < 30 мл/мин. Лизиноприл характеризуется большим периодом полуэлиминации из организма и, следовательно, довольно продолжительным периодом действия. Отношение максимального гипотензивного эффекта к конечному (так называемое *trough-to-peak* –Т/Р-отношение) лизиноприла позволяет сохранять 24-часовой гипотензивный эффект и обеспечивать антигипертензивный эффект в ранние предутренние часы.

Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ (2009), в рубрику «Субклиническое поражение органов мишеней» входят субклинические потенциально обратимые феномены: гипертрофия левого желудочка, поражение артерий и почек. Ранние маркеры сосудистых поражений – дисфункция эндотелия, увеличение скорости распространения пульсовой волны и нарушение микроциркуляции [8, 9]. Показано, что лизиноприл, в отличие от эналаприла, значимо улучшает функцию эндотелия и уменьшает жесткость артерий [10]. Длительная терапия лизиноприлом обеспечивает нормализацию соотношения между внутренней оболочкой и просветом резистивных сосудов [11]. Считается, что степень снижения массы миокарда левого желудочка и улучшения структурно-функционального состояния сосудов связаны с изменением соотношения клеток и коллагена в пользу миоцитов, и это не зависит от липофильности ингибитора АПФ. Терапия лизиноприлом приводит к уменьшению фиброза миокарда и улучшению диастолической функции сердца у пациентов с АГ в отличие от терапии гидрохлортиазидом [12].

В рандомизированном исследовании TROPHY [13] показано, что у больных с ожирением и артериальной гипертензией нормализация АД при применении лизиноприла достигается в 60% случаев, в то время как при лечении гидрохлортиазидом – всего в 43%, причем ингибитор АПФ использовался в небольших дозах (более 50% пациентов получали его в дозе 10 мг/сут) и был метаболически нейтрален, а гипотиазид – в высоких дозах (50 мг/сут).

Антагонист кальция амлодипин был изучен во многих клинических проектах. Наряду с оценкой АД-снижающих эффектов активно изучались сосудопротективные и антиатеросклеротические свойства этого антагониста кальция. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ этот препарат продемонстрировал

большой протективный потенциал в таких сравнительных исследованиях, как ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH [7, 14–16]. Были проведены два исследования – PREVENT [17] и CAMELOT [18] – с применением методов, визуализирующих сосудистую стенку у больных ИБС, в которых оценивалось влияние амлодипина на развитие атеросклероза. По результатам этих и других контролируемых исследований экспертами ЕОАГ/ЕОК в Рекомендации внесено наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения антагонистов кальция [2]. Доказанные антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для контроля за АД у больных АГ в сочетании с ИБС.

С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ наиболее целесообразна комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ. Клиническая практика и результаты клинических исследований дают веские аргументы в пользу такой комбинации [7, 16]. Усиление АД-снижающего действия при использовании комбинации антагонистов кальция и ингибиторов АПФ сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция. Имеются данные о том, что кашель, ассоциированный с приемом ингибиторов АПФ, также ослабляется антагонистами кальция, такими, как амлодипин. Можно предположить, что данная комбинация может быть особенно востребованной в лечении больных АГ в сочетании с ИБС.

В Республике Беларусь фармацевтическим предприятием «Минскинтеркапс» создана и производится фиксированная комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция – **Лизиноприл Плюс®**, содержащая лизиноприла 10 мг и амлодипина 5 мг. Открытое рандомизированное сравнительное клиническое испытание лекарственного средства Лизиноприл Плюс® в параллельных группах пациентов было проведено на базе РНПЦ «Кардиология» (препарат сравнения – *Экватор®*, таблетки, Gedeon Richter, Венгрия). В исследование было включено 80 пациентов с АГ II степени, которые были отобраны согласно критериям включения и исключения. 40 больным был назначен Лизиноприл Плюс® 10 мг / 5 мг (I гр.) и 40 пациентам – Экватор® 10 мг / 5 мг (II гр.). Достоверный гипотензивный эффект лечения через 4 недели отмечался в обеих группах наблюдения: на 22,4/13,8% и 15,8/13,7% соответственно.

При суточном мониторинговании АД в обеих группах наблюдения под влиянием лечения произошло достоверное снижение САД за сутки, день и ночь.

Таблица 1

Результаты СМАД групп сравнения в динамике лечения (M±s)

Показатели	Лизиноприл Плюс		Экватор	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
САД сут	137,2±2,0	127,9±1,4*	136,7±2,4	125,6±1,7*
САД дн	139,9±2,1	128,6±2,8*	137,5±2,7	128,9±1,7*
САД н	122,8±2,6	114,7±1,9**	123,1±2,5	114,8±2,2**
ДАД сут	82,1±1,6	76,7±1,0***	81,6±1,7	75,4±1,3***
ДАД дн	86,0±1,5	82,3±1,7	84,1±1,6	78,2±1,4***
ДАД н	70,5±1,9	65,8±1,1	69,9±2,1	66,8±1,6

* p < 0,001; ** p < 0,02; *** p < 0,01 (достоверные различия при сравнении исходных данных с повторными).

Таблица 2

Результаты измерения индекса времени гипертонии при суточном мониторинговании АД (M±s)

Показатели, %	Лизиноприл Плюс		Экватор	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
ИВ САД сут	48,3±4,1	28,6±3,4*	42,9±4,9	24,2±3,3*
ИВ САД дн	45,8±4,3	28,4±3,3*	43,3±5,0	24,0±3,4*
ИВ САД н	48,3±5,6	26,6±4,3**	49,5±5,8	31,6±4,5***
ИВ ДАД сут	36,2±4,4	19,5±3,0**	31,7±4,6	16,6±2,9****
ИВ ДАД дн	34,5±4,0	19,1±2,7**	32,4±4,3	17,2±3,0****
ИВ ДАД н	22,6±4,2	11,2±2,5***	30,0±5,3	13,9±3,4***

* p < 0,001; ** p < 0,002; *** p < 0,02; **** p < 0,01 (достоверные различия при сравнении исходных данных с повторными)

Через месяц лечения как Лизиноприлом Плюс®, так и Экватором® наблюдалось достоверное снижение ДАД в течение суток и имела тенденция к снижению ДАД за день и за ночь при раздельном анализе (табл. 1).

Исходно индекс времени гипертонии, оценивающий продолжительность повышенного в течение суток АД, был примерно в одинаковой степени увеличен в группах больных, получавших как Лизиноприл Плюс®, так и Экватор® (табл. 2). В обеих группах наблюдения имело место достоверное снижение индекса времени АД за сутки, в дневное и ночное время.

При сравнительном анализе терапевтической эффективности препаратов Лизиноприл Плюс® и Экватор® у пациентов АГ II ст. не обнаружено статистически значимых различий по данным офисного измерения АД (число гипертонических кризов, достижение целевого АД) (p > 0,05), суточного мониторингования АД (p > 0,05), анкетирования качества жизни ВКНЦ в модификации ИГМА (p > 0,05).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимой антигипертензивной эффективности и безопасности препарата **Лизиноприл Плюс®**, а анализ литературных данных говорит о том, что его применение вписывается в концепцию современного комбинированного антигипертензивного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) / Рос. мед. о-во по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всерос. науч. о-во кардиологов (ВНОК) // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008; 6 (прил. 2).
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2007; 25: 1105–1187.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) / Рос. мед. о-во по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всерос. науч. о-во кардиологов (ВНОК). 2010.
4. *Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E.* et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. 2009; 27: 2121-2158.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (второй пересмотр) / Бел. науч. о-во кардиологов (БНОК) // Кардиология в Беларуси. 2011; 1 (прил.).
6. *Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L.* et al. Combination therapy in hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. 2010; 4: 42-50.
7. *Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R.* et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005; 366: 895-906.
8. *Skultetyova D.* et al. Endothelial dysfunction and clinical application // Bratisl. Lek. Listy. 2003; 104 (1): 40-41.
9. *Mancia G., Grassi G.* The new European Society of Cardiology (ESH/ESC) Guidelines // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008; 2: 5-12.
10. *Пронько Т.П.* Влияние диуретона на жесткость артерий и функцию эндотелия при артериальной гипертензии у молодых пациентов // Мед. новости. 2010; 7: 1-3.
11. *Nichols W.W.* Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // Am. J. Hypertens. 2005; 18: 3S–10S.
12. *Rizzony D., Miesan M.L., Porteri E.* et al. Effects of long antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // J. Hypertension. 1997; 15: 197-204.
13. *Reisin E.* et al. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group // Hyper. 1997; 30: 140-145.
14. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002; 288: 2981-2997.
15. *Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M.* et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial // Lancet. 2004; 363: 2021-2031.
16. *Jamerson K.A., Weber M.A., Bakris G.L.* et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2417-2428.
17. *Pitt B., Byington R.P., Furberg CD.* et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000; 102: 1503-1510.
18. *Nissen S.E., Tuzcu EM., Libby P.* et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // JAMA. 2004; 292: 2217-2225.