

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА И ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЭНАЛАПРИЛА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

О.Д. Остроумова^{1,2*}, И.И. Копченков¹

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

²Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Приведены данные о современном подходе к выбору двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций в разных клинических ситуациях. Рассмотрены преимущества и показания к назначению комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция. Приведены данные литературы об эффективности и безопасности комбинации антагониста кальция третьего поколения лерканидипина с ингибитором АПФ эналаприлом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, эналаприл, лерканидипин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):177–182

Fixed combination of the calcium channel blocker lercanidipine and angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril: possibility of usage

O.D. Ostroumova^{1,2*}, I.I. Kopchenov¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Data on the updated approach to the choice of two-component antihypertensive combinations for different clinical situations are presented. Advantages and indications for combination of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and dihydropyridine calcium antagonist are considered. Data on the efficacy and safety of the combination of calcium antagonist of the third generation, lercanidipine, and ACE inhibitor, enalapril, are presented.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, fixed combinations of antihypertensive drugs, ACE inhibitors, calcium antagonists, enalapril, lercanidipine.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):177–182

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

Введение

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1] медикаментозное лечение при любой степени подъема артериального давления (АД) у пациентов высокого и очень высокого риска развития осложнений следует начинать с комбинированной терапии, желательно — с фиксированных комбинаций.

У комбинированной терапии имеются все преимущества перед монотерапией:

- увеличение антигипертензивного эффекта за счет воздействия препаратов на различные патогене-

тические механизмы подъема и поддержания повышенного АД;

- увеличение количества «ответчиков» (то есть количества больных, у которых отмечается достижения целевого уровня АД);
- уменьшение частоты побочных эффектов как за счет меньших доз антигипертензивных препаратов, входящих в состав комбинации, так, в ряде случаев, и за счет их взаимной нейтрализации;
- более мощный органопротективный эффект [1–3].

Все эти преимущества комбинированной антигипертензивной терапии в совокупности обеспечивают уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

Из результатов клинических исследований и клинической практики вытекает, что 8 из 10 больных с АГ нуждаются в одновременном приеме нескольких препаратов для достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) [1, 4, 5].

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Копченков Иван Иванович — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1, 6]. Все вышеперечисленные преимущества комбинированной терапии характерны только для рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов. К ним относят комбинации:

- 1) ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком;
- 2) блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с диуретиком;
- 3) ИАПФ с антагонистом кальция (АК);
- 4) БРА с АК;
- 5) бета-адреноблокатора (БАБ) с дигидропиридиновым АК;
- 6) БАБ с тиазидным диуретиком;
- 7) АК с тиазидным диуретиком;

В 4-й редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ впервые в мире прописаны показания к выбору рациональных комбинаций (табл. 1) [1]. Очевидно, что большинство клинических ситуаций диктует необходимость выбора комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) с тиазидным диуретиком или АК.

Преимущества фиксированных комбинаций: доказательная база

Врач может назначать как свободные, так и фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Однако в российских рекомендациях подчерки-

вается, что предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, содержащим два медикамента в одной таблетке [1]. Отказаться от назначения фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов [1]:

- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД [1, 3];
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению.

Так, мета-анализ 4-х исследований (11 425 пациентов в группе фиксированных комбинаций против 5 750 больных в группе свободных комбинаций) двумя антигипертензивными препаратами показал, что применение фиксированных комбинаций у пациентов с АГ приводит к повышению приверженности терапии на 24% ($p < 0,0001$) [7]. Естественно, что большая приверженность к антигипертензивной терапии обеспечивает лучший контроль АД и, следовательно, меньшую частоту осложнений. В этой связи особый интерес представляют результаты анализа базы данных применения фиксированной комбинации АК и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ($n=2\,949$) по сравнению со свободной комбинацией тех же самых антигипертензивных средств ($n=608$) в условиях реальной клинической практики Германии [8]. Минимальный срок наблюдения за пациентами составил 12 мес до и после назначения терапии данной комбинации. По результатам данного анализа было выявлено, что фиксированная комбинация по сравнению со свободной комбинацией приводит к достоверному снижению риска инфаркта миокарда на 32% ($p=0,04$), инсульта на 43% ($p=0,007$), сердечной недостаточности на 34% ($p=0,0009$) и нефропатии на 53% ($p < 0,0001$) [8].

В последние годы в связи с результатами ряда крупных многоцентровых исследований — ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) среди 2-х компонентных комбинаций антигипертензивных препаратов особое внимание привлечено к комбинации дигидропиридинового АК и ИАПФ [9, 10]. Как известно, оба этих исследования были прекращены досрочно «за явным преимуществом» комбинации дигидропиридинового АК с ИАПФ. Так, в исследовании ASCOT продолжение лечения комбинацией БАБ+тиазидный диуретик очевидно увеличивало вероятность

Таблица 1. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

Комбинация	Преимущественные показания
ИАПФ+ТД	ХСН, диабетическая и недиабетическая нефропатия, МАУ, ГЛЖ, СД, МС, пожилые, ИСАГ
ИАПФ+АК	ИБС, ГЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, СД, МС, пожилые, ИСАГ
БРА+ТД	ХСН, недиабетическая нефропатия, МАУ, ГЛЖ, СД, МС, пожилые, ИСАГ, кашель при приеме ИАПФ
БРА+АК	ИБС, ГЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, СД, МС, пожилые, ИСАГ, кашель при приеме ИАПФ
АК+ТД	ИСАГ, пожилые, ИБС
АК+БАБ	ИБС, атеросклероз сонных и коронарных артерий, тахикардии, ИСАГ, пожилые, беременность
ТД+БАБ	ХСН, перенесенный ИМ, тахикардии

ИАПФ — ингибитор АПФ; ТД — тиазидный диуретик; АК — антагонист кальция; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II; БАБ — бета-адреноблокатор; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; МАУ — микроальбуминурия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда.

развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением дигидропиридиновым АК+ИАПФ [9]. За средний период наблюдения более 5 лет частота развития нефатальных инфарктов миокарда (с клиническими проявлениями и без) и всех случаев смерти от ИБС (первичная конечная точка) была на 10% ниже в группе АК+ИАПФ, хотя эти различия не достигли статистической значимости [9]. В то же время обнаружено значимое различие в пользу комбинации АК с ИАПФ по шести из семи показателей, относящихся к вторичным конечным точкам. Так, на фоне терапии данной комбинацией частота смерти от всех причин была ниже на 11%, нефатального инфаркта миокарда и всех случаев смерти от ИБС — на 13%, всех случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам — на 24%, фатальных и нефатальных инсультов — на 23%, нефатальных инфарктов миокарда, фатальных исходов ИБС, фатальной и нефатальной сердечной недостаточности, стабильной и нестабильной стенокардии (комбинированная коронарная точка) — на 13%, всех сердечно-сосудистых событий, включая процедуры реваскуляризации — на 16% [9].

Кроме того, безопасность терапии АГ при использовании комбинации АК с ИАПФ также была значимо выше — вероятность развития новых случаев сахарного диабета оказалась ниже на 30% в группе больных, получавших АК и ИАПФ по сравнению с группой БАБ и тиазидного диуретика [9]. Все упомянутые различия обнаружены не только в общей группе больных, но и для отдельных подгрупп пациентов — больных сахарным диабетом и без такового, курильщиков и некурящих, пациентов с избыточной и нормальной массой тела, пациентов разных возрастных групп (старше и моложе 60 лет), обоего пола, с наличием и отсутствием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), больных с сосудистыми осложнениями АГ в анамнезе и без них, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, пациентов с наличием и отсутствием метаболического синдрома [9]. Другими словами, эффективность и безопасность комбинации АК с ИАПФ, обнаруженные в результате исследования, носят системный характер.

Первичной целью исследования ACCOMPLISH была задача сравнить время до возникновения первого сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть или осложнения) в двух группах лечения фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Обе комбинации включали препарат, блокирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ИАПФ), а различались режимы терапии только по второму компоненту — сравнивалась комбинация ИАПФ с тиазидным диуретиком и с АК дигидропиридинового ряда [10]. Всего в исследовании приняли участие 11 500 пациентов.

Это исследование также было прервано досрочно в связи с достигнутым преимуществом по первичной конечной точке в пользу комбинации ИАПФ+дигидропиридиновый АК. Использование этой фиксированной комбинации позволило на 20% снизить риск смерти+сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с комбинацией ИАПФ+тиазидный диуретик [10]. При этом кривые выживаемости начали расходиться уже через 6 мес терапии, что говорит о раннем проявлении преимущества лечения комбинацией ИАПФ с дигидропиридиновым АК. Также были обнаружены достоверные различия по снижению риска инфаркта миокарда (на 22%) и необходимости в проведении коронарной реваскуляризации (на 14%) в пользу данной комбинации [10].

Новые фиксированные комбинации

Поэтому появление новых фиксированных комбинаций ИАПФ с АК представляет огромное значение для реальной клинической практики. До последнего времени на российском фармацевтическом рынке было всего две фиксированные комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК [лизиноприл+амлодипин (Экватор) и периндоприл+амлодипин (Престанс)]. Теперь практикующие врачи имеют возможность назначения еще одной — фиксированной комбинации ИАПФ эналаприла с дигидропиридиновым АК лерканидипином (Корипрен®). Особый интерес представляет наличие в этой новой фиксированной комбинации, в отличие от двух уже широко используемых, дигидропиридинового АК третьего поколения лерканидипина.

Лерканидипин имеет уникальную особенность фармакокинетики, которая отличает его от других дигидропиридиновых АК, в том числе, от амлодипина, и которую часто называют «мембранной кинетикой». Лерканидипин медленно проникает в глубокие слои липидного бислоя клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, образует там своеобразное «депо» и взаимодействует с кальциевыми каналами [11–13]. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем у амлодипина. Лерканидипин медленно вымывается из липидного бислоя, что обуславливает его длительное действие. То есть, длительность антигипертензивного действия лерканидипина определяется его содержанием в клеточных мембранах (tissue compartment controlled) [11–13]. В свою очередь это обусловлено очень высокой липофильностью лерканидипина, которая значительно выше, чем у других АК, включая амлодипин [11–13].

Как ИАПФ, так и АК снижают АД, действуя как вазодилататоры, кроме того оба класса этих антигипертензивных средств также обладают и натрийуретическим действием [14]. При этом механизмы антиги-

пертензивного действия ИАПФ и АК различаются, что и определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении у больных АГ [14]. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку, а ИАПФ опосредуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [14]. Подобная комбинация эффективна у самого широкого круга пациентов как с высоко-, так и с низкорениновыми формами АГ [14]. Совместное применение ИАПФ и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов. Так, ИАПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем, активация которых снижает действенность кальциевых антагонистов. В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает антигипертензивную эффективность ИАПФ [14].

Кроме того, комбинированное назначение препаратов этих классов позволяет уменьшить число побочных эффектов терапии. Например, отеки нижних конечностей, являющиеся побочным эффектом дигидропиридиновых АК, при совместном применении их с ИАПФ либо исчезают, либо их выраженность значительно уменьшается [14]. С другой стороны, комбинация с АК позволяет уменьшить частоту возникновения сухого кашля — наиболее частого побочного эффекта ИАПФ [14].

Своеобразной «визитной карточкой» данной комбинации является мощное органопротективное действие, особенно ренопротективное, обусловленное эффектами как ИАПФ, так и АК. Оба этих класса антигипертензивных препаратов способны уменьшать повышенное внутр клубочковое давление, которое оказывает основное повреждающее действие на почки при АГ [14]. При этом первые действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, а последние — на афферентные сосуды. Совместное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть реко-

мендована пациентам с микроальбуминурией, диабетической и недиабетической нефропатией [14]. Известно, что в большей степени ренопротективные эффекты характерны для недигидропиридиновых, чем для дигидропиридиновых АК [14], однако лерканидипин имеет здесь уникальные преимущества по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК. Так, в отличие от большинства АК, лерканидипин расширяет не только приводящие, но и отводящие артериолы, тем самым предупреждая повреждение клубочков и собирающих трубочек при АГ [13]. В исследовании DIAL (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina) [15] при сравнении влияния лерканидипина и рамиприла на уровень экскреции альбумина у пациентов с сахарным диабетом и АГ выявлено, что оба препарата, помимо хорошего антигипертензивного эффекта, значительно уменьшают альбуминурию. В исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) в течение 4-х лет пациенты получали антигипертензивную монотерапию одним из 5 антигипертензивных препаратов из разных групп [16]. Уже через год при сопоставимом антигипертензивном эффекте обнаружались существенные различия в нефропротективном эффекте в пользу ИАПФ эналаприла (рис. 1) [16]. Поэтому комбинация лерканидипина с эналаприлом представляется высокоэффективной и перспективной в плане нефропротекции.

ИАПФ и АК являются приоритетными группами препаратов при воздействии на ГЛЖ [1], поэтому и комбинация ИАПФ с АК предлагается как комбинация первого выбора для лечения больных АГ с ГЛЖ [1]. Лерканидипин обладает выраженным кардиопротективным действием: лечение этим препаратом в суточной дозе 10–20 мг вызывает уменьшение ГЛЖ уже в течение первого года терапии [17]. По другим данным, по способности вызывать регресс ГЛЖ лерканидипин превосходит БРА лосартан [18]. В исследовании PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement) [19] у больных АГ с ГЛЖ прием эналаприла по 20 мг один раз в сутки обес-

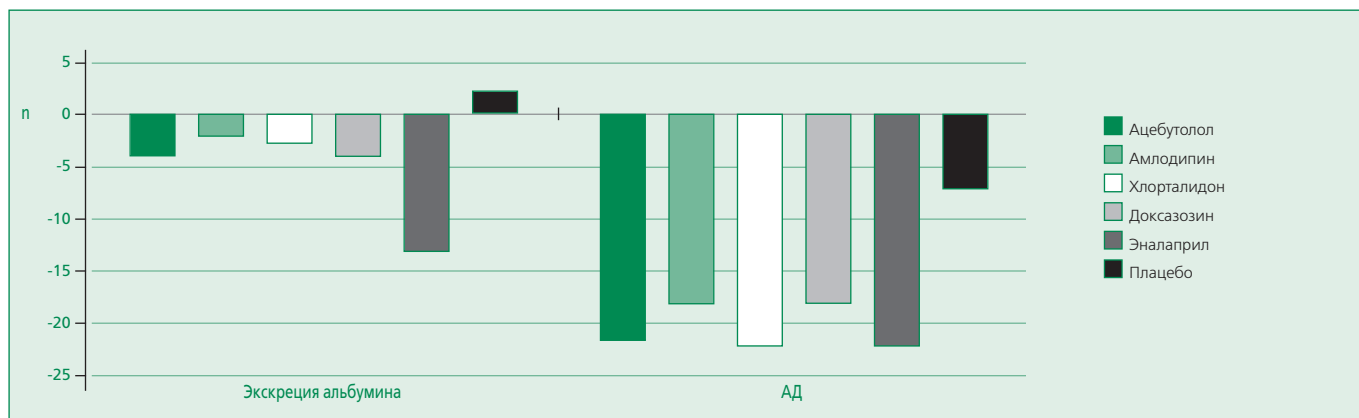


Рисунок 1. Изменения за год в уровне АД и в экскреции альбумина [16]

печил не только статистически значимое снижение АД, но уменьшение ГЛЖ. Применение терапии, основанной на эналаприле, в течение года в 56% случаев приводило к нормализации индекса массы миокарда левого желудочка [19]. Следовательно, комбинация лерканидипина и эналаприла будет усиливать кардиопротективные эффекты обоих компонентов.

Лерканидипин выделяется среди АК, включая и третье поколение, наибольшей вазоселективностью. В экспериментальных исследованиях на изолированных тканях сердца и сосудов установлено, что индекс вазоселективности лерканидипина составляет 730:1, тогда как у лацидипина — 193:1, у амлодипина — 95:1, у фелодипина — 6:1 [20]. Вазопротективный эффект, в частности, на дисфункцию эндотелия, выявлен и у эналаприла [21].

Высокая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации 20 мг эналаприла и 10 мг лерканидипина (Корипрен®) была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследования [22–25]. Так, Agrawal R. и соавт. [22] выявили, что данная фиксированная комбинация имеет более мощный гипотензивный эффект у больных с сахарным диабетом по сравнению с комбинацией эналаприла с гидрохлортиазидом. При этом частота достижения целевого АД ($\leq 130/85$ мм рт.ст.) составила 30,4% в группе лерканидипина с эналаприлом и лишь 23,2% — в группе гидрохлортиазид с эналаприлом [22]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали пожилые больные (60–85 лет) с АГ с исходным уровнем систолического АД 160–179 [23]. В исследовании сравнивалась эффективность четырех режимов терапии (лерканидипин; эналаприл; лерканидипин+эналаприл; плацебо) по результатам суточного мониторирования АД (СМАД). Среднее снижение АД на фоне лечения комбинацией лерканидипина/эналаприла по данным рутинного измерения составило 16,9/8,0 мм рт.ст., а по данным СМАД 17,9/9,2 мм рт.ст. (среднесуточное систолическое и диастолическое АД, соответственно) против плацебо [23].

Особый интерес представляют данные об эффективности данной фиксированной комбинации эналаприла с лерканидипином у 8440 больных в условиях реальной клинической практики (40% пациентов получали 20/10 мг, 60% — 10/10 мг, соответственно, для эналаприла и лерканидипина) [24]. Анализ результатов продемонстрировал снижение АД в среднем на 28,4/13,5 мм рт.ст. от исходного (162,5/94,5 мм рт.ст.) и достижение целевых уровней АД почти в 80% случаев [24].

Еще в одном проспективном открытом многоцентровом исследовании также в условиях реальной клинической практики оценивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации 20 мг энала-

прила с 10 мг лерканидипина по данным не только рутинного измерения АД, но также самоизмерения АД и суточного мониторирования АД у 622 пациентов с АГ (средний возраст $61,3 \pm 13,3$ лет, 54,2% мужчин) [25]. Период наблюдения составил 3 мес. Было отмечено, что снижение АД на фоне лечения фиксированной комбинацией лерканидипина с эналаприлом составляет в среднем 29,2/14,2 мм рт.ст. (по данным рутинного измерения АД) от исходного уровня в 164,4/95, 2 мм рт.ст. [25]. При этом пульсовое АД снизилось на $15,0 \pm 16,4$ мм рт.ст. [25]. Особую важность представляют данные об уменьшении наличия микроальбуминурии при первичном обследовании и до лечения, и через 3 мес терапии фиксированной комбинацией лерканидипина с эналаприлом с 14,6% до 6,5% ($p < 0,001$) [25]. Дневники с результатами самоизмерения АД подверглись анализу у 71% пациентов, а суточное мониторирование было выполнено в 12% случаев. Согласно этим методам оценки гипотензивной эффективности также отмечено значимое снижение АД — на $19,3 \pm 17,0/10,1 \pm 9,5$ мм рт.ст. по данным самоизмерения АД и на $11,1 \pm 14,7/6,9 \pm 10,6$ мм рт.ст. для дневного АД по результатам суточного мониторирования АД [25]. Достижение целевых уровней АД составило 63,5% по данным рутинного измерения АД, 56,2% — по данным самоизмерения АД, 39,0% — по результатам суточного мониторирования АД [25].

Авторы особо отмечают значимое снижение суточного индекса вариабельности АД по сравнению с исходными значениями ($14,2 \pm 4,2$ против $16,3 \pm 4,0$, соответственно; $p < 0,001$) и индекса вариабельности в ночные часы ($13,7 \pm 4,9$ против $15,2 \pm 4,4$, на фоне лечения и исходно, соответственно; $p = 0,022$) [25]. Как известно, вариабельность АД в настоящее время считается самостоятельным, прогностически независимым фактором риска инсульта и инфаркта миокарда у больных АГ [26].

Ряд авторов [22–25] сообщает и о хорошей переносимости фиксированной комбинации лерканидипина с эналаприлом (Корипрен®): частота побочных эффектов 1,8–5,0%. Так, Scholze J. и соавт. [25] выявили низкую частоту побочных эффектов данной комбинации — 3,4% и ни одного серьезного побочного эффекта при использовании в условиях реальной клинической практики. При этом частота кашля составила менее 1%, а отеки нижних конечностей не были зафиксированы ни в одном случае [25]. Сходные данные получены Rump L. и соавт. [24]: побочные эффекты отмечены в 1,8% случаев, лишь в 0,2% случаев — серьезные.

Следует отметить, что и ИАПФ и АК относятся к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом [1, 13].

Заключение

Таким образом, новая фиксированная комбинация ИАПФ эналаприла и АК лерканидипина (Корилен®) обладает высокой антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, значительным органопротективным эффектом, метаболически нейтральна. Она представляет особый интерес в лечении пациентов с АГ пожилого возраста,

с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, с наличием поражения органов-мишеней (ГЛЖ, микроальбуминурией), нарушениями углеводного и липидного обменов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S 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.
3. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Kolos I.P. The first results of the Russian program STRATEGIYA in patients with hypertension: evaluation of nifedipine with insufficient control of blood pressure. *Consilium medicum* 2007; 9(5): 5–10. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нифедипина при недостаточном контроле артериального давления. *Consilium medicum* 2007; 9(5): 5–10).
4. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
6. Chazova I.E., Ratova L.G.. Combination therapy in patients with hypertension. *Sistemnye hipertenzii* 2010; 2: 6–10. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2010; 2: 6–10).
7. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 713–719.
8. Kaiser E., Axthelm C., Sieder C., Meister F. A database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or the respective free combination. *Journal of Hypertension* 2011; 29 (e-Suppl A): e282.
9. Dahlof B., Sever PS, Poulter NR. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
10. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
11. Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Dedova I.S., Shaipova A.M., Tarykina E.V. Lercanidipine – a new calcium antagonist of the third generation: clinical pharmacology and experience of use in the treatment of hypertension. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2006; 14(20): 1411–1417. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Шаипова А.М., Тарыкина Е.В. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал* 2006; 14(20): 1411–1417).
12. Herbet L.G., Vecchiarelli M., Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (suppl 1): S19–S24.
13. Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Calcium antagonists: modern aspects of cardiology. *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 113–117. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 113–117).
14. Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension. Moscow: Media-Medica; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Москва: Медиа-Медика; 2007).
15. Vestra MD, Pozza G, Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabetes, hypertension, Albuminuria, Lercanidipine). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–266.
16. 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.
17. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine – a review of its efficacy management of hypertension. *Drugs* 2003; 22: 2449–2472.
18. 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.
19. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248–54.
20. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 709–714.
21. Park J.B., Schiffrin E.L. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(3): 280–8.
22. 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.
23. 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.
24. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 124–30.
25. 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.
26. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010; 9: 469–480.

Поступила: 11.03.2013

Принята в печать: 22.03.2013