

СИРЕНКО Ю.Н.

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев

МЕСТО ВЕРАПАМИЛА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ И ТРАНДОЛАПРИЛА И ИХ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме. Данная статья представляет собой комплексный обзор литературы, посвященной использованию возвратившихся на украинский рынок верапамила SR, трандолаприла и их фиксированной комбинации у пациентов с артериальной гипертензией. Обсуждаются влияние этих препаратов на офисное, домашнее и амбулаторное артериальное давление, защиту органов-мишеней от повреждения, метаболические эффекты и влияние на развитие конечных точек и смертность. Рассматриваются результаты всех крупных исследований с использованием этих препаратов и их фиксированной комбинации: TRACE, CONVINCЕ, INVEST, BENEDICT, STAR и т.д. Особое внимание сосредоточено на безопасности длительной терапии этими соединениями.

Согласно современным международным [5, 59] и отечественным рекомендациям [2] возрастает роль фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении этой патологии. Современные руководства рекомендуют начинать комбинированную терапию с двухкомпонентных препаратов. При использовании рациональных комбинаций наблюдается потенцирование эффекта обоих компонентов, уменьшается число побочных эффектов, а более удобный режим приема увеличивает приверженность больных к лечению, и, соответственно, возрастает эффективность лечения. В указанных рекомендациях приведены примеры предпочтительных комбинаций препаратов первого ряда, среди которых комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагониста кальция является одной из наиболее важных и эффективных. Как известно, на рынке Украины до последнего времени доминируют комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков, а среди сочетаний ингибиторов АПФ с антагонистами кальция — комбинации с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. В силу тех или иных обстоятельств с отечественного рынка антигипертензивных средств на определенный период времени исчез недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил. Сейчас он вернулся как в виде монокомпонента, так и в фиксированной комбинации с новым для нашей страны ингибитором АПФ — трандолаприлом. Эта комбинация рассматривается в руководствах как рекомендуемая, а препараты широко представлены в Европе, Америке и Азии. Задача нашей статьи — проинформировать современное поколение врачей о доказательной базе антигипертензивной эффективности обоих монопрепаратов и

их фиксированной комбинации. В настоящей статье мы умышленно не рассматриваем применение верапамила при ишемической болезни сердца (ИБС), а также при инфаркте миокарда, аритмиях и применении трандолаприла при сердечной недостаточности. Здесь представлена информация, касающаяся исключительно лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Верапамил

1. Антигипертензивная эффективность

В США верапамил был утвержден как лекарственный препарат в 1982 году. Его антигипертензивная эффективность оценивалась во множестве клинических исследований, как сравнительных, так и плацебо-контролируемых. В долгосрочных исследованиях верапамил в суточной дозе 240–480 мг обеспечивал достоверное снижение артериального давления (АД), в том числе до целевых значений, у порядка 80–85 % пациентов, страдающих легкой (85–90 %) или умеренной (75–80 %) АГ [23, 80, 82]. Основными недостатками верапамила с немедленным высвобождением была кратковременность эффектов, необходимость приема несколько раз в сутки и пики концентрации препарата в крови, однако внедрение пролонгированной формы препарата (верапамил SR) стало решением этих проблем, позволившим принимать его один раз в сутки без снижения антигипертензивной эффективности терапии [97]. Отсутствие пиков плазменной концентрации у

© Сиренко Ю.Н., 2013

© «Артериальная гипертензия», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

верапамила SR уменьшило частоту и выраженность побочных эффектов, что способствовало улучшению переносимости терапии и повышению приверженности пациентов к лечению [41].

В исследовании, посвященном изучению эффективности и переносимости различных доз верапамила SR (60, 120, 240 и 480 мг/сут), было показано, что для большинства пациентов с АГ 1–2-й стадии, получающих верапамил SR в монотерапии, оптимальной суточной дозой является доза 240 мг/сут [54]. В исследовании Vulpis et al. изучалось влияние верапамила SR (240 мг/сут, продолжительность приема 30 дней) в разные сроки после начала терапии (через 4, 12, 24 ч и 30 суток) у 30 пациентов с легкой и/или умеренной АГ [92]. Значительное снижение систолического и диастолического АД было зарегистрировано уже через 4 ч после приема первой дозы верапамила, а стойкий и очевидный антигипертензивный эффект сохранялся в течение всего исследования и не сопровождался снижением частоты сердечных сокращений или изменениями интервала PR по данным ЭКГ. В этом исследовании было показано, что благоприятные гемодинамические эффекты достигались при низкой концентрации препарата в плазме. В крупном многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании эффективности и безопасности ($n = 4247$) монотерапия верапамилем SR 240 мг позволила нормализовать уровень диастолического АД (ниже 90 мм рт.ст.) у 90 % пациентов с легкой АГ, 77 % — с АГ средней степени тяжести и у 61 % больных с тяжелой АГ [82].

О равномерности суточного антигипертензивного эффекта пролонгированной формы верапамила свидетельствует показатель пик/корыто (Т/Р), отражающий соотношение конечного и пикового эффектов, который согласно современным требованиям к антигипертензивным препаратам должен быть выше 50 %. По данным исследований, у верапамила SR для диастолического АД этот показатель в среднем составляет 82 %. Для сравнения: аналогичные показатели, рассчитанные для дилтиазема SR, нифедипина SR (прием 2 раза в день) и амлодипина, составляют 51, 61 и 63 % соответственно [79, 100].

Дополнительным свидетельством адекватности контроля АД посредством назначения верапамила является способность пролонгированной формы препарата благоприятно влиять на циркадные ритмы колебаний АД. При том что верапамил SR и амлодипин эквивалентно снижали АД, амлодипин достоверно снижал среднесуточные и среднедневные показатели систолического и диастолического АД, тогда как верапамил SR статистически значимо снижал АД во все временные периоды. Оба препарата не повышали вариабельность АД, способствовали восстановлению нормального двухфазного ритма колебаний АД у пациентов с недостаточным его снижением в ночное время, уменьшали среднесуточные значения пульсового АД. В отличие от амлодипина верапамил SR к тому же оказывал благоприятное

влияние на структуру ультрадианного (с периодом меньше 20 ч) ритма колебаний АД, способствуя снижению выраженности хронобиологической дезадаптации [1]. Кроме того, в исследованиях было показано, что выраженность антигипертензивного эффекта верапамила не зависела от пола, возраста, расы, массы тела и количества соли в рационе больного и не была подвержена влиянию нестероидных противовоспалительных препаратов, что выгодно отличает его от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и бета-адреноблокаторов [93, 94].

В исследованиях показано, что антигипертензивная активность верапамила превосходит некоторые тиазидные диуретики [42] и не уступает эффектам других антагонистов кальция [27, 64], бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ [17, 95]. В исследовании VERDI (Verapamil versus Diuretic) сравнивали верапамил SR (120–240 мг/сут) и гидрохлортиазид (12,5–25 мг/сут) у 369 больных легкой или умеренной АГ [42]. Монотерапия верапамилем SR была более эффективной, чем монотерапия тиазидом: через 48 нед. снижение диастолического АД < 90 мм рт.ст. наблюдалось в 45 и 25 % случаев соответственно.

Исследование Weir et al. было посвящено сравнению эффектов и профиля переносимости верапамила SR (120–480 мг/сут) и лизиноприла (10–40 мг/сут) у больных (средний возраст 60 лет) с легкой и умеренной АГ [95]. Целью терапии было достижение и удержание диастолического АД < 90 мм рт.ст. или его снижение на > 10 мм рт.ст. от исходного уровня. Через 2–8 нед. титрования дозы и 4 нед. поддерживающей терапии контроль АД был достигнут у 82 % пациентов в группе лизиноприла и у 81 % — верапамила SR. Также была отмечена хорошая переносимость обоих препаратов. В рандомизированном двойном слепом исследовании Bochsler et al. были получены аналогичные результаты при сравнении пролонгированных форм верапамила и пропранолола у пациентов с легкой и умеренной АГ [17]. При этом в группе верапамила случаев отмены лечения в связи с развитием побочных эффектов было значительно меньше, чем в группе пропранолола.

Антигипертензивная эффективность верапамила SR изучалась в ходе масштабного исследования EVERESTTM (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension) во Франции у 13 755 больных АГ, результаты которого показали, что препарат в дозе 240 мг/сут при однократном приеме в течение суток снижал АД у 74,4 % пациентов с АГ, а при увеличении дозировки до 360 мг/сут приводил к достижению целевого уровня АД у 85,8 % больных [75].

2. Органопротекция

Как свидетельствуют результаты нескольких исследований, долгосрочная терапия верапамилем (6 мес. и более) обеспечивала обратное развитие гипертрофии левого желудочка у лиц, страдающих

АГ: снижение массы миокарда левого желудочка составило 18 % [33, 80]. Из дополнительных положительных эффектов верапамила на сердечную мышцу следует отметить увеличение растяжимости стенок левого желудочка и снижение скорости его расслабления в диастолу, что в сочетании со снижением частоты сердечных сокращений и уменьшением толщины стенок ЛЖ способствует улучшению диастолической функции сердца. Дополнительной характеристикой антигипертензивного эффекта верапамила является его доказанная способность улучшать податливость аорты и крупных артерий, что позволяет успешно применять препарат в лечении изолированной систолической АГ у пожилых больных [90].

Верапамил оказывает благоприятное влияние на почечную гемодинамику: расширяются афферентные и эфферентные артериолы нефрона, увеличивая почечный кровоток, что позволяет снизить внутриклубочковое давление и уменьшить потерю альбуминов с мочой (на 30–45 % у больных диабетической нефропатией) [10]. Кроме того, по существующим представлениям, прием верапамила снижает проницаемость клубочковой мембраны, уменьшает пролиферацию мезангиальных клеток и синтез белков матрикса. Эти эффекты выгодно отличают верапамил от препаратов дигидропиридинового ряда и сближают профиль его эффектов с ренопротективным действием ингибитора АПФ.

3. Метаболические эффекты

В отличие от бета-адреноблокаторов и диуретиков антагонисты кальция не оказывают нежелательных влияний на углеводный обмен — в целом для класса описано нейтральное воздействие на метаболизм глюкозы [5]. В то же время имеются данные, согласно которым верапамил повышает толерантность к глюкозе у больных сахарным диабетом 2-го типа [8]. В исследовании SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) изучалось влияние верапамила SR и эналаприла на показатели липидного обмена у больных АГ [53]. Оба препарата оказались одинаково эффективными в отношении снижения уровня АД. Как верапамил SR, так и эналаприл снижали содержание общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, однако только на фоне лечения верапамилем SR происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности.

4. Влияние на частоту сердечных сокращений и симпатический тонус

Высокая частота сердечных сокращений, являясь фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений, сочетается с уменьшением продолжительности жизни. Кроме того, высокая частота сердечных сокращений может сочетаться со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией (даже при ее латентном течении). Сохраняя

вазодилатирующий эффект, недигидропиридины обладают достаточно выраженным отрицательным инотропным действием, подавляют активность синусового узла и замедляют атриовентрикулярную проводимость. Последние эффекты в сочетании со снижением тонуса симпатической нервной системы обуславливают урежение частоты сердечных сокращений. Недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают сердечный ритм в меньшей степени (в ~ 2 раза), чем бета-адреноблокаторы. В максимальной дозе дилтиазем урежает ритм на ~ 6,9 уд/мин, а верапамил — на ~ 7,2 уд/мин по сравнению с уменьшением частоты сердечных сокращений на 15 уд/мин при назначении атенолола, метопролола или ивабрадина [18].

Особенностью влияния верапамила на частоту сердечных сокращений является наличие у препарата частотной зависимости, обеспечивающей реализацию отрицательного хронотропного эффекта преимущественно при наличии тахикардии. В основе этого феномена лежит особенность функционирования точки приложения верапамила — медленных потенциалзависимых кальциевых каналов. Поскольку эти каналы открываются только при деполяризации клеточной мембраны, увеличение частоты сердечных сокращений обуславливает длительное открытие каналов, что облегчает доступ верапамила к рецепторам и связывание с ними и, соответственно, способствует проявлению отрицательного хронотропного эффекта препарата [30]. Таким образом, верапамил эффективно снижает частоту сердечных сокращений при тахикардии и практически не влияет на показатель при ее нормальной величине.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil Cp versus Amlodipine in Patients with mild-to moderate Hypertension at Rest and during Exercise) было проведено сравнение эффективности верапамила SR и амлодипина у больных АГ [52]. Оба препарата одинаково эффективно снижали АД, однако только верапамил SR улучшал чувствительность барорецепторов. Верапамил SR в отличие от амлодипина уменьшал активность симпатической нервной системы, что проявлялось снижением сывороточного уровня норадреналина как в покое, так и после проведения нагрузочных тестов. Клинически это выражалось в отчетливом отрицательном хронотропном эффекте (в настоящее время нет сомнений в том, что частота сердечных сокращений > 80/мин в покое является важным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и общей летальности). Метаанализ, проведенный E. Grossman и F.H. Messerli и обобщивший результаты 63 клинических исследований, в которых сравнивалось влияние производных дигидропиридина и фенилалкиламина на активность симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений, подтвердил, что только верапамил SR уменьшал содержание норадреналина в крови, тогда как диги-

дропиридиновые антагонисты кальция (фелодипин, амлодипин, нифедипин длительного действия) его повышали [34].

Таким образом, выраженное действие верапамила SR, замедляющее пульс, принципиально отличает его от других антагонистов кальция, имеющих тенденцию в большей или меньшей мере увеличивать частоту сердечных сокращений.

5. Влияние на прогноз

В исследованиях показано, что верапамил SR не только успешно нормализует уровень АД, но и способен улучшать прогноз у больных с АГ. В исследовании VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) [71], посвященном сравнению эффективности и безопасности длительной терапии АГ верапамилем SR или хлорталидоном (современный стандарт диуретика), параллельно оценке антигипертензивных эффектов проводилось сравнение способности препаратов предотвращать развитие сердечно-сосудистых исходов. В исследование было включено 1414 больных АГ в возрасте от 40 до 65 лет, которые рандомизированно получали верапамил SR (240 мг/сут) или хлорталидон (25 мг/сут) один раз в сутки. Результаты исследования показали сопоставимое влияние препаратов на уровень АД; достижение целевого ДАД отмечалось с частотой 69,3 и 66,9 % соответственно, при этом снижение частоты сердечных сокращений (в среднем на 6 %) наблюдалось лишь у больных, получавших верапамил. Частота сердечно-сосудистых событий не имела отличий: за 2 года они отмечены у 42 из 707 человек в группе верапамила и у 43 из 707 человек — хлорталидона [98].

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании CONVINCЕ (The Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints) у 16 602 больных АГ с одним дополнительным фактором риска сравнивали эффективность терапии на основе применения верапамила пролонгированного действия со стандартным лечением (диуретики и/или бета-блокаторы — гидрохлортиазид или атенолол). Первичной конечной точкой исследования было развитие инсульта, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистая смерть. Планируемый срок наблюдения составлял 5 лет. Исследование было остановлено через 3 года по желанию спонсора. Снижение АД в обеих группах было идентичным: 13,6/7,8 мм рт.ст. в группе верапамила и 13,5/7,1 мм рт.ст. — в контрольной группе. Частота возникновения первичных точек была также одинаковой: 364 случая — в группе верапамила и 365 — в группе атенолола/гидрохлортиазид (RR = 1,02, p = 0,77). Для инсульта RR составил 1,15, инфаркта миокарда — 0,82, всех сердечно-сосудистых осложнений — 1,05, смерти от всех причин — 1,08. Разница по всем показателям была незначительной [15].

Таким образом, было показано, что верапамил не только обладает значительным антигипертензивным эффектом, но и способен предотвращать развитие

сердечно-сосудистых осложнений на уровне, сопоставимом с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами.

Трандолаприл

1. Антигипертензивная эффективность

В США трандолаприл был утвержден как лекарственный препарат в 1996 году. Трандолаприл обладает рядом фармакодинамических и фармакокинетических эффектов, которые отличают его от других ингибиторов АПФ. Благодаря самому длительному периоду полувыведения из плазмы крови в классе, его антигипертензивный эффект при приеме 1 раз в сутки продолжается в течение 36–48 ч. По данным контролируемых исследований, отношение пик/крыто у трандолаприла является максимальным среди ингибиторов АПФ и составляет в среднем 84 %, тогда как для других этот показатель не превышает 63–80 % [28, 63, 100]. Трандолаприл в одинаковой степени снижал АД на максимуме своего действия и в конце междозового интервала, обеспечивая равномерное снижение АД на протяжении суток, что очень важно для поддержания стабильной органной перфузии. Трандолаприл также отличается наличием двух путей элиминации, с преобладанием внепочечного — 77 % (печеночного) над почечным — 33 %, что делает относительно безопасным его использование у больных как с поражением почек, так и с патологией печени. При почечной недостаточности отмечается компенсаторная активация внепочечного пути элиминации активного метаболита трандолаприла, а при печеночной недостаточности — компенсаторное усиление почечной экскреции препарата. Кроме того, трандолаприл — один из самых липофильных ингибиторов АПФ, что позволяет ему легко проникать в ткани, тормозя активность ренин-альдостероновой системы не только в циркулирующей крови, но и в органах и тканях [28, 63, 67]. При сравнении приема трандолаприла в дозе 1 мг 1 раз в день и 0,5 мг два раза в день существенной разницы в антигипертензивном эффекте не выявлено [68].

Выраженная эффективность трандолаприла в уменьшении АД показана в целом ряде как рандомизированных [9, 65], так и обсервационных [6, 87–89] исследований. Всеми исследователями отмечен выраженный антигипертензивный эффект, который начинался через 30 минут, достигал пика через 2–4 часа и продолжался более 30 часов. Антигипертензивный эффект был дозозависимым и возрастал при приеме от 2 до 16 мг в сутки. При назначении средних и высоких доз величина снижения давления всегда представляла двузначную цифру как для систолического, так и для диастолического АД: 15–22 и 10–12 мм рт.ст. соответственно. При монотерапии трандолаприлом, проводимой у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, эффективный контроль АД достигался у 64–86 % в течение 4–8-недельных наблюдений и у 60–70 % — при наблюдении на протяжении 12 месяцев [6, 9, 89]. При этом у больных

сахарным диабетом с более низким целевым уровнем АД (< 130/80 мм рт.ст.) при монотерапии трандолаприлом его удалось достичь у 34,5–52 % [88, 89].

При сравнении антигипертензивной эффективности данного препарата и другого ингибитора АПФ — каптоприла в течение 16 недель снижение диастолического АД при приеме трандолаприла было достоверно (на 3 мм рт.ст.) большим, а эффективный контроль АД удалось достичь у 61 % в группе трандолаприла и 44 % — каптоприла [65]. Интересные данные были получены при сравнении эффективности небольшой дозы (2 мг) трандолаприла и средней дозы (4 мг) периндоприла у 128 больных АГ [16]. По данным домашнего мониторирования АД, в вечернее время антигипертензивный эффект сравниваемых препаратов был эквивалентен, а в утренние часы уровень АД в группе трандолаприла был достоверно (на 5/4 мм рт.ст.) ниже. Результаты исследования L. Vaur (1995) показали, что через 24 ч после приема трандолаприла его остаточное действие составляло 90 %, а через 48 ч — 58 %, тогда как для эналаприла эти показатели составили 49 и 10 % соответственно.

В другом рандомизированном исследовании у пациентов с мягкой и умеренной АГ (161 чел.) было показано, что антигипертензивный эффект трандолаприла 2 мг в сутки через 4 недели терапии был эквивалентен 40 мг в сутки нифедипина SR, при большем числе побочных явлений в группе нифедипина. При этом в группе, в которой использовалась их комбинация, отмечено более выраженное снижение АД [82]. Сходные данные, включая превосходство комбинации над монотерапией, были получены в подобном исследовании, но при сравнении с дозой гидрохлортиазида 25 мг в сутки [57]. В двойном слепом исследовании больных мягкой и умеренной гипертонией (631 чел.) при сравнении терапии трандолаприлом 4 мг в сутки, верапамилом SR 240 мг в сутки и их комбинацией в течение 10 недель была показана эквивалентность антигипертензивного эффекта препаратов и преимущество их комбинации над монотерапией [55].

2. Органопротекция

В небольшом пилотном исследовании у 25 больных с умеренной и тяжелой АГ прием трандолаприла в дозе 1–4 мг в течение 6 месяцев приводил к регрессу гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии, что сопровождалось улучшением его диастолической функции [35]. В двух других небольших исследованиях были показаны аналогичные данные, касающиеся гипертрофии левого желудочка. Кроме этого, в них приведены данные об улучшении регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции под воздействием терапии трандолаприлом в течение года [25, 70]. Более детально вопросы кардиопротекции рассмотрены в подразделе «Влияние на прогноз», поскольку эффект препарата изучался в больших многоцентровых исследованиях, в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца

(PEACE, INVEST) и больных, перенесших инфаркт миокарда (TRACE).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) при сравнении нефропротекторного эффекта трандолаприла и верапамила SR у 1204 больных АГ и сахарным диабетом было показано, что терапия трандолаприлом (2 мг в сутки) по сравнению с верапамилом SR (240 мг в сутки) достоверно снижает частоту развития микроальбуминурии (приблизительно в два раза). При этом риск развития микроальбуминурии при приеме верапамила был недостоверно ниже, чем в группе плацебо. Лечение продолжали не менее 3 лет. Добавление верапамила SR (180 мг в сутки) к трандолаприлу (2 мг в сутки) в этом исследовании существенно не повлияло на его нефропротекторные свойства, усиливая при этом антигипертензивный эффект [76]. Есть данные небольшого японского исследования, в котором применение трандолаприла улучшало параметры функции почек у 12 больных с хронической почечной недостаточностью [97]. В небольшом французском исследовании больных АГ и сахарным диабетом (171 чел.) 16-недельная терапия трандолаприлом в дозе 2–4 мг в сутки приводила к достоверному снижению офисного и суточного АД, а также протеинурии [13]. В уже упоминавшемся исследовании эффективности лечения трандолаприлом в условиях рутинной клинической практики в Канаде было показано, что микроальбуминурия, исходно выявленная у больных АГ и сахарным диабетом, достоверно снижалась через 3 месяца лечения и сохранялась на этом уровне до конца года [89].

Существуют убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о церебропротекторном эффекте трандолаприла у крыс со спонтанной гипертонией: хронический его прием обеспечивает проникновение через гематоэнцефалический барьер в отличие от эналаприла и блокаду элементов внутримозговой ренин-ангиотензиновой системы [45]. Кроме этого, показано, что одним из механизмов церебропротекции является блокада активности металлопротеиназ 2 и 9. Хроническая терапия трандолаприлом улучшала выживание экспериментальных животных при моделировании ишемического инсульта [84].

В уже упомянутом исследовании BENEDICT сравнили частоту регресса ретинопатии у 90 больных АГ и сахарным диабетом 2-го типа, которые лечились на протяжении более 3 лет трандолаприлом (2 мг/день) и/или верапамилом, у которых исходно была препролиферативная или пролиферативная ретинопатия [77]. Регресс ретинопатии был отмечен у 27 пациентов (30,0 %): у 18 из 42 пациентов (42,9 %) в группе трандолаприла и у 9 из 48 (18,8 %) — в контрольной группе ($p = 0,0193$). Сопутствующее лечение с добавлением верапамила или без него существенно не влияло на частоту регресса ретинопатии.

3. Метаболические эффекты

Экспериментальные данные показали, что трандолаприл существенно улучшает показатели обмена глюкозы (в том числе ее трансмембранный транспорт) и метаболизм скелетных мышц у инсулинорезистентных крыс с ожирением [44]. При этом использование верапамила достоверно не изменяло показатели, а сочетанное применение трандолаприла с верапамилем способствовало дальнейшему улучшению изучаемых параметров. В открытом исследовании у 45 больных АГ 12-недельная терапия трандолаприлом в дозе 2–4 мг в сутки приводила к позитивным изменениям липидного спектра крови, показателей обмена глюкозы и инсулина в покое и при проведении перорального теста толерантности к глюкозе [32]. Способность трандолаприла снижать риск развития СД была отмечена в исследовании PEACE с участием пациентов с ишемической болезнью сердца. В этом исследовании применение препарата обеспечило уменьшение частоты новых случаев СД и связанной с ним госпитализации. В исследовании TRIS (Trandolapril Italian Study) при сравнении влияния 8-недельной терапии трандолаприлом и нифедипином у 90 пациентов с АГ и избыточной массой тела было показано, что трандолаприл улучшал показатели чувствительности к инсулину, тогда как влияние нифедипина было нейтральным [31]. Сходные данные о позитивном влиянии трандолаприла на метаболические показатели были получены российскими исследователями при лечении больных АГ с метаболическим синдромом [4]. В то же время прямое изучение влияния трандолаприла на чувствительность к инсулину с помощью изогликемического клэмп-теста у больных сахарным диабетом 2-го типа не выявило существенного влияния острого и 19-дневного приема препарата на изучаемые показатели. Это позволило авторам сделать заключение о метаболической нейтральности трандолаприла [61]. Вероятно, позитивный метаболический эффект препарата отмечается на более раннем этапе метаболических нарушений и для его проявления требуется более длительное наблюдение.

4. Влияние на прогноз

Непосредственных исследований влияния трандолаприла на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных АГ не проводилось. В то же время эффективность трандолаприла оценивалась у 1749 больных с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда в исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [47]. Лечение трандолаприлом на протяжении 4 лет у пациентов со сниженной функцией левого желудочка вскоре после инфаркта миокарда достоверно снижало риск общей смертности (отношение рисков — 0,78), смертности от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков — 0,75), внезапной смерти (отношение риска — 0,76) и развития тяжелой сердечной недостаточности (отношение рисков — 0,71). При дополни-

тельном анализе данных этого исследования было выявлено, что терапия трандолаприлом была более эффективной у пациентов с артериальной гипертензией: риск смерти от любых причин у них снижался на 41 %, а в нормотензивной группе — только на 15 % ($p = 0,03$) [36]. Сходные данные были получены для больных сахарным диабетом: риск смерти от всех причин снижался у них на 46 %, тогда как у пациентов без диабета — на 18 % ($p = 0,04$) [36].

В другом большом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) эффективность лечения трандолаприлом (4 мг в сутки) изучалась у 8290 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца без признаков сердечной недостаточности [20]. За 5 лет не было выявлено достоверного влияния указанного лечения на риск развития смерти и нефатальных осложнений. Авторы объясняют такой неожиданный результат несколькими причинами. В сходных исследованиях с положительным результатом (HOPE, EUROPA) участвовали более тяжелые пациенты, что обеспечивало большее число осложнений на протяжении периода наблюдения. Вторая причина связана с тем, что пациенты, включенные в исследование PEACE, лечились с использованием более современных подходов, и, несмотря на наличие у них ишемической болезни сердца, благодаря сочетанию первого и второго факторов частота смерти от всех причин у них была всего лишь 1,6 % в год, что соответствует риску в аналогичной по демографии здоровой популяции. Важным результатом, полученным в исследовании PEACE, стало достоверное снижение риска развития новых случаев сахарного диабета (на 17 %) в группе трандолаприла по сравнению с плацебо.

Таким образом, трандолаприл обладает значительным антигипертензивным эффектом, сопоставимым с другими препаратами первого ряда, обеспечивает выраженную органопroteкцию, снижает риск развития сахарного диабета, предотвращает возникновение сердечной недостаточности и в случае ее наличия снижает риск смерти.

Фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила SR 1. Антигипертензивная эффективность

Создание любой фиксированной комбинации предваряют так называемые исследования по определению дозы, в которых устанавливают оптимальные дозы для максимального антигипертензивного эффекта при минимальном числе побочных реакций. При исследовании фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила (ФКТВ) было показано, что оптимальное снижение АД при минимальном числе побочных эффектов наблюдается при приеме дозы 2/180 мг в сутки, а увеличение дозы более 4/320 мг не обеспечивает существенного увеличения антигипертензивного эффекта, но приводит к росту побочных явлений [46].

По данным открытого исследования антигипертензивной эффективности ФКТВ у пациентов с мягкой и умеренной АГ (41 чел.), среднее снижение уровня офисного систолического и диастолического АД после 12 недель лечения составило 28,9/22,7 мм рт.ст., а частота нормализации диастолического АД — 80,5 % [26]. Доза препарата — 2/180 мг в сутки. Авторы отметили регресс гипертрофии левого желудочка, позитивные сдвиги показателей липидного обмена, уменьшение альбуминурии.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Veratran оценивали антигипертензивный эффект по данным офисного, домашнего и амбулаторного мониторинга АД при монотерапии компонентами и ФКТВ на протяжении 8 недель у 272 больных АГ с исходным диастолическим АД более 100 мм рт.ст. [85]. Снижение среднесуточного АД составило 8/6 мм рт.ст. для верапамила, 11/7 мм рт.ст. — для трандолаприла и 14/11 мм рт.ст. — для ФКТВ. Эффект ФКТВ также превосходил монотерапию по влиянию на среднее дневное АД и соотношение пик/корыто, величина которого достигала 90 % и более. Кроме этого, отмечено умеренное снижение средней дневной и средней суточной частоты сердечных сокращений в группе верапамила и ФКТВ: на 5/4,5 и 4/3,9 удара соответственно.

В одном исследовании оценивали эффективность ФКТВ при лечении АГ в сочетании с ожирением у пациентов, резистентных к монотерапии [72]. В исследование включили 36 больных и назначили им ФКТВ (2/180 мг в сутки) в течение 12 недель вместо неэффективной монотерапии. Было выявлено значительное снижение АД (со 178/100 до 135 мм рт.ст., $p < 0,001$). У 80 % больных был достигнут целевой уровень АД.

В одном исследовании сравнивали антигипертензивные эффекты фиксированных доз препаратов, содержащих трандолаприл и верапамил (2/180 мг), 100/25 мг атенолола/хлорталидона, 20/12,5 мг лизиноприла/гидрохлортиазида и плацебо у пациентов с гипертонической болезнью [24]. После 4-недельного приема плацебо выполняли двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах в течение 8 недель. Нормализация диастолического АД (< 90 мм рт.ст.) наблюдалась у 48 % пациентов в группе ФКТВ, у 46 % — атенолола/хлорталидона и у 40 % — лизиноприла/гидрохлортиазида. Степень снижения была сопоставимой и составила 13 мм рт.ст. Все три типа активного лечения хорошо переносились.

Лучше всего данные об антигипертензивной эффективности ФКТВ представлены в метаанализе Z. Zou с соавторами [101]. Антигипертензивная эффективность ФКТВ была изучена в 62 исследованиях. В 12 из них дизайн был соответствующим для того, чтобы объективно изучить антигипертензивный эффект комбинации по сравнению с монокомпонентами. В исследованиях комбинации по сравнению с трандолаприлом в отдельности отмечено достоверно

большее снижение диастолического АД (на 3,71 мм рт.ст.) и альбуминурии (на 137 мг/сут). Не было выявлено достоверных различий в снижении систолического АД, в доле пациентов, ответивших на терапию, или влиянии на протеинурию. При применении комбинации по сравнению с верапамилем в отдельности отмечено достоверно большее снижение систолического (на 6,14 мм рт.ст.) и диастолического АД (на 2,49 мм рт.ст.), большее снижение протеинурии (на 16 %) и альбуминурии (на 255 мг/сут). По данным этого анализа не выявлено разницы между комбинацией и монотерапией в частоте возникновения побочных эффектов. Эти данные подтверждают, что ФКТВ обеспечивает превосходный контроль артериального давления и благоприятный ренопротективный эффект без увеличения числа побочных эффектов.

Субанализ многоцентрового исследования INVEST, включившего 22 576 пациентов с АГ, основные результаты которого будут обсуждены ниже, показал, что при комбинированной терапии верапамилем SR и трандолаприлом 8 из 10 пациентов достигли целевого уровня систолического АД (< 140 мм рт.ст.), а 9 из 10 пациентов — целевого уровня диастолического АД (< 90 мм рт.ст.) [66]. Другой анализ данных исследования INVEST был произведен для того, чтобы определить, могут ли быть подтверждены краткосрочные антигипертензивные эффекты высоких доз ФКТВ у больных с высоким уровнем риска при долгосрочном наблюдении. Из 581 пациента в исследовании INVEST, которым были назначены высокие дозы препарата с самого начала, у 183 исходный уровень систолического АД был > 160 мм рт.ст. (среднее АД составило 170,0/93,9 мм рт.ст.) и у 35 пациентов > 180 мм рт.ст. (среднее АД — 186,4/91,9 мм рт.ст.). Среднее снижение уровня АД в этих подгруппах через 24 месяца составило 41,3/18,2 и 58,6/19,2 мм рт.ст. соответственно [56].

2. Органопротекция

Позитивное влияние ФКТВ на сердце показано в исследовании F.C. Aepfelbacher et al., в котором выявлено, что под влиянием терапии препаратом в течение 12 нед. значительно уменьшалась толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и, как следствие, масса миокарда левого желудочка снижалась на 10 % [7]. При этом наблюдали небольшое, но статистически достоверное улучшение систолической функции левого желудочка. Назначение ФКТВ больным со стенокардией напряжения и фракцией выброса левого желудочка менее 40 % в течение 3 месяцев привело к достоверному увеличению фракции выброса левого желудочка, а также индекса его локальной сократимости [38]. Увеличение продолжительности выполнения физической нагрузки на велоэргометре было небольшим, но статистически достоверным. Потребление нитроглицерина и число приступов стенокардии значительно уменьшились.

Прием ФКТВ также обеспечивает сохранение функции левого желудочка при сердечной недостаточности. В исследовании, включавшем 84 больных с хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и величиной фракции выброса левого желудочка от 30 до 50 %, 2-недельная терапия препаратом привела к увеличению последней с 45,3 до 48,3 %. Другие гемодинамические показатели, такие как сердечный индекс и давление заклинивания в легочной артерии, при этом не изменялись [58].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 100 постинфарктных пациентов с застойной сердечной недостаточностью, леченных мочегонными средствами, 3-месячная частота сердечных событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или повторные госпитализации вследствие сердечной недостаточности) составила 14 % у пациентов, получавших верапамил и трандолаприл, и 35 % у пациентов, получавших только трандолаприл ($p = 0,01$) [39].

Экспериментальные данные показали, что ФКТВ может позитивно влиять на жесткость стенки аорты и магистральных артерий у крыс со спонтанной гипертензией за счет уменьшения гипертрофии стенки [48]. В клинических условиях есть данные о сравнении влияния двух фиксированных комбинаций — трандолаприла и верапамила SR (1 мг + 180 мг) и метопролола и гидрохлортиазида (100 мг + 12,5 мг) — на уровень АД и упруго-эластические свойства магистральных артерий у 51 больного мягкой и умеренной АГ [21]. После 6 месяцев лечения снижение диастолического АД в положении сидя составило 14,4 мм рт.ст. в группе ФКТВ по против 9,2 мм рт.ст. в группе сравнения ($p = 0,02$). Артериальное давление нормализовалось (т.е. диастолическое АД < 90 мм рт.ст.) у 69 % пациентов, леченных ФКТВ, и у 52 % в контроле. Скорость распространения пульсовой волны в группе ФКТВ уменьшилась в большей степени, чем при лечении метопрололом плюс гидрохлортиазид.

Исследование, проведенное с участием 20 больных АГ, показало, что длительная терапия (6 месяцев) верапамилем (240 мг в сутки) улучшала функцию эндотелия и микроциркуляцию в предплечье, трандолаприлом (4 мг в сутки) — защищала микроциркуляторное русло от структурных изменений, а последующее лечение комбинацией в течение 6 месяцев усиливало эффекты, выявленные в первой части исследования [91].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании сравнивали антипротеинурический эффект 6-недельного лечения верапамилем SR (360 мг в сутки), трандолаприлом (4 мг в сутки) и их фиксированной комбинации (2/180 мг в сутки) у 11 пациентов без сахарного диабета с протеинурией 6,6 (5,1–8,8) г/день [40]. По данным авторов, верапамил не показал существенного влияния на почечную гемодинамику. При приеме трандолаприла и ФКТВ не отмечено снижения

СКФ, показано увеличение эффективного почечного плазматочка и снижение фракции фильтрации ($p < 0,05$). Антипротеинурический эффект верапамила был значительно меньше по сравнению с влиянием трандолаприла и ФКТВ (–12 % против –51 % и –41 % соответственно). Авторы сделали вывод, что ФКТВ в половинной дозе оказывала такой же нефропротекторный эффект, как и ингибитор АПФ в полной дозе.

В исследовании PROCOPA было включено 119 больных с первичным заболеванием почек с уровнем АД > 130/85 мм рт.ст., протеинурией > 1 г/сут и клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин [69]. Больные были рандомизированы в группы лечения ателололом (50 мг/сут), трандолаприлом (2 мг/сут), верапамилем (240 мг/сут) или ФКТВ (2/180 мг/сут). Продолжительность лечения составила 6 месяцев. Уровень АД достоверно снизился во всех группах без достоверного различия между ними. Значительное снижение протеинурии было выявлено в группе трандолаприла (на 40,2 %) и ФКТВ (48,5 %), что сопровождалось достоверным увеличением содержания в сыворотке альбумина.

В исследовании VVANNTT (The verapamil versus amlodipine in nondiabetic nephropathies treated with trandolapril) после лечения трандолаприлом (2 мг в сутки) в открытых условиях в течение 1 месяца 69 пациентов с недиабетической нефропатией были рандомизированы двойным слепым методом в группы лечения: трандолаприл плюс верапамил (180 мг), плюс плацебо или плюс амлодипин (5 мг) [19]. Срок наблюдения составил 8 месяцев. Протеинурия значительно уменьшилась на фоне лечения трандолаприлом с 3078 до 2537 мг/сут ($p = 0,018$). В фазе рандомизации было отмечено некоторое снижение протеинурии в обеих группах без существенных различий внутри типов лечения и между ними. Число пациентов, у которых зарегистрированы побочные эффекты, было значительно выше в группе амлодипина, чем верапамила: 63,8 % против 33,3 %, ($p = 0,016$).

Интересно, что в уже упоминавшемся исследовании BENEDICT монотерапия верапамилем SR не снижала частоту развития диабетической нефропатии у больных с АГ, СД и нормоальбуминурией, однако применение верапамила SR (180 мг/сут) в комбинации с ингибитором АПФ трандолаприлом (2 мг/сут) привело к значительному снижению микроальбуминурии — на 61 % [76].

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивалась нефропротекторная эффективность двух разных комбинаций на основе антагониста кальция и ингибитора АПФ у больных диабетической нефропатией: ФКТВ сравнивали с комбинацией «беназеприл плюс амлодипин». Начальная доза составила 2/180 и 10/5 мг в сутки. Для достижения целевого уровня АД < 130/80 мм рт.ст. дозу титровали до 4/240 и 20/10 мг в сутки, а при необходимости добавляли торасемид.

В обеих группах показатели альбуминурии снижались достоверно. При наблюдении за 304 больными в течение 36 недель не было выявлено различий по изменению как соотношения альбумин/креатинин в моче, так и абсолютной величины альбуминурии. При этом снижение АД в группе «беназеприл плюс амлодипин» было на 4,9/4,7 мм рт.ст. меньше, чем в группе ФКТВ, что, возможно, повлияло на результат [87]. С позиций сегодняшнего дня, зная результаты исследования ACCOMPLISH, которое показало значительные преимущества во влиянии на прогноз комбинации «беназеприл плюс амлодипин» по сравнению с комбинацией «беназеприл плюс гидрохлортиазид», эквивалентность нефропротекторного эффекта ФКТВ с ней, мы можем косвенно подтвердить значимость ФКТВ для нефропротекции.

3. Метаболические эффекты

В ранних исследованиях было показано, что трандолаприл и верапамил SR при сочетанном применении не влияют или оказывают благоприятное влияние на уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности, инсулинорезистентность и сывороточные уровни электролитов и мочевой кислоты [44, 46, 55]. Циклом работ группы мексиканских ученых было показано, что добавление верапамила к терапии трандолаприлом приводит к дополнительному снижению в сыворотке уровня циркулирующих молекул адгезии, резистина и повышению уровня адипонектина, что благоприятно сказывается на течении сахарного диабета и АГ [73–75].

Нейтральный метаболический профиль комбинированной терапии верапамилем и трандолаприлом в сравнении с другой фиксированной комбинацией был установлен в исследовании Schneider et al. [81] у 24 больных сахарным диабетом с уровнем диастолического АД 90–115 мм рт.ст. Снижение уровня АД было эквивалентным. По сравнению с плацебо применение в течение 12 недель комбинации атенолола с хлорталидоном в этом исследовании приводило к прогрессированию инсулинорезистентности, повышению уровня триглицеридов, снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и калия в сыворотке крови. Применение ФКТВ не вызывало достоверных изменений изучаемых показателей. Сходные данные были получены в более крупном аналогичном исследовании эффектов этих комбинаций, включавшем 463 амбулаторных пациента с АГ и диабетом 2-го типа со сроком наблюдения 20 недель [43].

В другом открытом рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании оценивали влияние ФКТВ по сравнению с комбинацией каптоприл/гидрохлортиазид на сывороточные липиды, липопротеиды и другие метаболические и электролитные параметры у пациентов с гипертонической болезнью [22]. Исследование закончили 80 больных, срок наблюдения составил 16 недель. Не было выявлено статистически значимых различий между двумя

группами в отношении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и других параметров липидного обмена: общего холестерина, триглицеридов, аполипопротеина А1 и В, Лп (а). Холестерин липопротеидов высокой плотности был значительно выше в группе ФКТВ. При этом в группе каптоприла/гидрохлортиазида уровень калия в сыворотке снизился, а мочевой кислоты и глюкозы — увеличился.

В исследовании TRAVEND сравнивали влияние на контроль метаболических показателей ФКТВ с одной из наиболее часто используемых в клинической практике комбинаций — эналаприл + гидрохлортиазид у 103 больных сахарным диабетом 2-го типа [29]. Через 6 месяцев в обеих группах наблюдалось достоверное эквивалентное снижение уровня АД и альбуминурии. В группе, принимавшей тиазидсодержащую комбинацию, наблюдали повышение гликированного гемоглобина, т.е. контроль уровня глюкозы ухудшался, в отличие от полностью метаболически нейтральной терапии ФКТВ. Кроме того, в группе ФКТВ увеличивалась доля больных, достигших контроля уровня гликемии, и она не изменялась в группе пациентов, принимавших комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида.

В уже упомянутом сравнительном исследовании эффективности ФКТВ и беназеприла/амлодипина у больных с диабетической нефропатией было выявлено, что у меньшей доли пациентов в группе ФКТВ нормальный уровень глюкозы в начале исследования изменился до высокого уровня в конце (10 против 19), и наоборот, по сравнению с терапией беназеприлом/амлодипином у большего числа больных, леченных ФКТВ, отмечено снижение высокого уровня глюкозы до нормальных цифр (15 против 9) [86].

В проспективном рандомизированном открытом исследовании STAR со слепой оценкой результатов использовали ФКТВ в сравнении с фиксированной комбинацией лозартана и гидрохлортиазида у 240 больных АГ с нарушением толерантности к глюкозе (уровень гликемии натощак — 100–125 мг/дл) [11]. Дозы препаратов титровали до достижения уровня систолического АД < 130 мм рт.ст. Срок наблюдения составил 1 год. Результаты этого исследования показали, что, несмотря на одинаковый антигипертензивный эффект в двух группах лечения, частота развития СД 2-го типа среди больных, принимавших ФКТВ, была значительно меньше, чем в группе лозартана и гидрохлортиазида (11 % против 26,6 % соответственно). Также в группе лозартана/гидрохлортиазида наблюдалось ухудшение параметров глюкозотолерантного теста и увеличивалась концентрация инсулина в крови. В дальнейшем перевод 50 пациентов из группы лозартана и гидрохлортиазида на прием ФКТВ в течение 6 месяцев (исследование STAR-LET) способствовал существенному снижению у них уровня глюкозы плазмы крови и улучшению параметров глюкозотолерантного теста, что

является еще одним веским аргументом для применения этого препарата у пациентов с АГ и метаболическими расстройствами [12].

Благоприятный профиль метаболических эффектов верапамила подтвердился в исследовании INVEST, в котором риск развития СД был на 15 % ниже при применении верапамила SR в комбинации с трандолаприлом по сравнению с комбинацией бета-адреноблокатора и диуретика [66].

4. Влияние на прогноз

Влияние на прогноз терапии ФКТВ было оценено в исследовании INVEST (International Verapamil — Trandolapril Study) [66]. Это было международное проспективное открытое рандомизированное исследование с так называемым дизайном PROBE. В него были включены 22 576 мужчин и женщин с АГ и ишемической болезнью сердца в возрасте старше 50 лет. Период наблюдения составлял 4 года. В исследовании сравнивали эффективность лечения на основе недигидропиридинового антагониста кальция длительного действия верапамила SR и на основе бета-адреноблокатора атенолола. Вторым препаратом к верапамилу назначали трандолаприл, к атенололу — гидрохлортиазид. В конце исследования только 15 % в группе верапамила и 16 % — атенолола получали монотерапию. Первичными конечными точками были: смерть от всех причин и развитие нефатального инфаркта миокарда или инсульта; вторичными — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация из-за развития сердечно-сосудистых осложнений, а также эффективность контроля АД. Целевым был уровень АД < 140/90 и < 130/85 мм рт.ст. для пациентов с диабетом или почечной дисфункцией соответственно. Более 50 % больных в обеих группах для достижения целевого АД было необходимо 3 и более препарата.

К концу периода наблюдения целевого уровня систолического АД удалось достигнуть у 65 % больных в группе верапамила SR и у 64 % — атенолола, контроль диастолического АД был достигнут у 88,5 и 88,1 % пациентов соответственно, что в немалой степени связано с корректностью дизайна исследования с точки зрения подбора дозы и соблюдения кратности приема препаратов в обеих сравниваемых группах. Следует отметить, что INVEST является самым крупным в кардиологии исследованием с участием пациентов с АГ и ИБС. Снижение АД через два года наблюдения составляло 18,6/9,9 и 18,9/10,2 мм рт.ст. Частота развития первичной конечной точки в группах сравнения не отличалась. Частота развития смерти, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и госпитализации в обеих группах была идентичной. Частота возникновения нефатального инсульта была недостоверно ($RR = 0,83$, $p = 0,62$) меньше в группе ФКТВ. Не было найдено достоверной разницы в эффективности лечения между двумя режимами в подгруппах больных в зависимости от

возраста, пола, расы, перенесенного инфаркта миокарда, наличия гипертрофии левого желудочка, дислипидемии, а также сахарного диабета. Благоприятное влияние на прогноз, которое наблюдалось вне зависимости от типа назначенного лечения, авторы исследования связывают с очень хорошим контролем АД, которого удалось добиться в течение всего периода наблюдения.

Частота развития новых случаев сахарного диабета в группе верапамила была на 16 % ниже ($p < 0,05$). Кроме этого, на фоне лечения с применением верапамила SR было отмечено более значительное снижение частоты ангинозных приступов (уменьшение с $1,50 \pm 2,33$ до $0,77 \pm 1,31$ приступа в неделю по сравнению со снижением с $1,50 \pm 2,43$ до $0,88 \pm 1,62$ приступа в неделю в группе атенолола). Авторы исследования подчеркивают в выводах, что лечение больных АГ с сопутствующей ИБС на основе применения верапамила длительного действия и на основе атенолола было одинаково эффективным как в плане контроля АД, так и в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений.

Интересный анализ результатов исследования был связан с влиянием на частоту сердечных сокращений [49]. Была подтверждена линейная зависимость между риском неблагоприятных исходов и базовой частотой сердечных сокращений, что согласуется с результатами, полученными в других исследованиях с участием пациентов с ишемической болезнью сердца. В группе атенолола частота сердечных сокращений через 24 месяца наблюдения была достоверно ниже, чем в группе верапамила (69,2 уд/мин против 72,8 уд/мин, $p < 0,001$), но частота неблагоприятных исходов была идентичной: в группе верапамила — 9,67 % (35/1000 пациенто-лет) против 9,88 % (36/1000 пациенто-лет) в год в группе атенолола. По мнению авторов, верапамил может иметь дополнительные благоприятные эффекты, помимо снижения частоты сердечных сокращений, посредством влияния на деятельность синусового узла. Одно из возможных объяснений может быть связано с симпатолитическим эффектом: как обсуждалось выше, верапамил снижает уровень катехоламинов, в то время как бета-адреноблокаторы могут его увеличивать. Кроме того, все антагонисты кальция являются мощными коронарными вазодилататорами.

В исследовании обращает на себя внимание низкая частота развития побочных эффектов у больных обеих групп. Так, частота новых случаев онкологических заболеваний составила 1,7 % (на фоне приема атенолола — 1,64 %), развитие болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, желудочно-кишечных кровотечений было отмечено менее чем у 1 % участников исследования без достоверного различия между группами сравнения. У пациентов, получавших лечение верапамилем и трандолаприлом, чаще, чем в группе атенолола и гидрохлортиазида, отмечались запоры (1,73 % vs 0,13 %) и кашель (1,78 % vs 1,34 %), при этом реже регистрировались одышка (0,73 %

vs 1,01 %), головокружение (0,43 % vs 0,62 %), брадикардия (0,66 % vs 1,26 %) и сухие хрипы в легких (0,15 % vs 0,39 %). В целом нежелательные явления были минимальными и сопоставимыми по частоте развития при применении обеих тактик лечения.

Таким образом, фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила SR обладает выраженным антигипертензивным эффектом, предупреждает поражения органов-мишеней или способствует их регрессу при АГ, оказывает нейтральное или позитивное влияние на метаболизм глюкозы, липидов, электролитов, имеет доказательную базу о благоприятном влиянии на прогноз.

Список литературы

1. Манукян А.В., Сидоренкова Н.Б., Лаврентьев А.В. Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у больных с артериальной гипертензией высокого риска // *Фармакология*. — 2006. — 7, 9. — С. 228-235.
2. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. — К., 2012; http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
3. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Соплевенко А.В. и др. Верапамил (изоптин) с точки зрения медицины, основанной на доказательствах // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — № 3. — С. 98-112.
4. Самсонова Н.Г., Михеева О.М., Нилова Т.В. Лечение трандолаприлом артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2007. — № 1. — С. 51-54
5. 2013 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension. The task force of management of arterial hypertension of ESH and ESC // *J. Hypertension*. — 2013. — 31, 7. — P. 1281-1357.
6. Adalet K., Buyukozturk K., on behalf of the TMTS group. Trandolapril in overweight patients with mild-to-moderate essential hypertension: the turkish multicenter trandolapril study // *Current Therapeutic Research*. — 1996. — 57, 12. — P. 980-989.
7. Aepfelbacher F.C., Messerli F.H., Nunez E., Michalewicz L. Cardiovascular effects of a trandolapril/verapamil combination in patients with mild to moderate essential hypertension // *Am. J. Cardiol*. — 1997. — 79. — P. 826-828.
8. Andersson D., Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Acta Med. Scand*. — 1981. — 210 (1-2). — P. 27-33.
9. Backhouse C.I., Orofamma B., Pauly N.C. Long-term therapy with trandolapril, a new nonsulphydryl ACE inhibitor, in hypertension: a multicenter international trial. Investigator Study Group // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. — 1994. — 23, Suppl. 4. — P. S86-S90.
10. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., Kipnes M., Sarafidis P., Fakouhi K., Bacher P., Sowers J.; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome // *Diabetes Care*. — 2006. — 29, 12. — P. 2592-2597.
11. Bakris G., Molitch M., Zhou Q., Sarafidis P., Champion A., Bacher P., Sowers J.R. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study // *J. Cardiometab. Syndr*. — 2008. — 3, 1. — P. 18-25.
12. Bakris G., Weir M., DeQuattro V. et al. Renal, hemodynamic and antiproteinuric response to an ACE inhibitor trandolapril or calcium antagonist verapamil alone or in fixed combination in patients with diabetic nephropathy: A randomized multicenter study // *J. Amer. Soc. Nephrology*. — 1996. — 7. — P. 1546-1552.
13. Bauduceau B., Genes N., Chamontin B., Vaur L., Renault M., Etienne S., Marre M. Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic (non-insulin-dependent and insulin-dependent) hypertensive patients: relationships at baseline and after treatment by the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril // *Am. J. Hypertens*. — 1998. — 11, 9. — P. 1065-1073.
14. Bestehorn H.P., Neumann F.J., Buttner H.J. et al. Verapamil Slow-Release for Prevention of cardiovascular Events After Angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2004. — 43. — P. 2160-2175.
15. Black H.R., Elliot W.J., Granditis G. et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 2073-2083.
16. Bobrie G., Dutrey-Dupagne C., Vaur L., Dubroca I., El-kik F., Chatellier G., Menard J. Demonstration of differences in the effect of 2 antihypertensive agents by self blood pressure measurement: comparison of trandolapril and perindopril // *Therapie*. — 1997 May-Jun. — 52(3). — 187-93.
17. Bochsler J., Simmons R., Ward P. Verapamil SR and propranolol LA: a comparison of efficacy and side effects in the treatment of mild to moderate hypertension // *J. Hum. Hypertens*. — 1988. — 1(4). — P. 305-310.
18. Boden W.E., Vray M., Eschwege E. et al. Heart rate-lowering and -regulating effects of once-daily sustained-release diltiazem // *Clin. Cardiol*. — 2001. — 24(1). — 73-9.
19. Boero R., Rollino C., Massara C., Berto I.M., Perosa P., Vaggelli G., Lanfranco G., Quarello F. The verapamil versus amlodipine in nondiabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT) study // *Am. J. Kidney Dis*. — 2003. — 42, 1. — P. 67-75.
20. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., Geller N.L., Gersh B.J., Hsia J., Pfeffer M.A., Rice M.M., Rosenberg Y.D., Rouleau J.L.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med*. — 2004. — 351. — P. 2058-2068.
21. Breithaupt-Grogler K., Gerhardt G., Lehmann G., Notter T., Belz G.G. Blood pressure and aortic elastic properties — verapamil SR/trandolapril compared to a metoprolol/hydrochlorothiazide combination therapy // *Int. J. Clin. Pharm. Ther*. 1998. — 36. — 425-31.
22. Cifkova R., Nakov R., Novozamska E., Hejl Z., Petrzilkova Z., Poledne R., Stavek P. Evaluation of the effects of fixed combinations of sustained-release verapamil/trandolapril versus captopril/hydrochlorothiazide on metabolic and electrolyte parameters in patients with essential hypertension // *J. Hum. Hypertens*. — 2000. — 14, 6. — P. 347-354.
23. Cummings J.M., Amadio P., Nelson L. The role of calcium channel blocker in the treatment of essential hypertension // *Arch. Intern. Med*. — 1991. — 151 (2). — 250-259.
24. De Leeuw P.W., Notter T., Zilles P. Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs: a double-blind,

- placebo-controlled parallel group study // *J. Hypertens.* — 1997. — 15, 1. — P. 87-91.
25. De Luca N., Rosiello G., Lamenza F., Ricciardelli B., Marchegiano R., Volpe M., Marelli C., Trimarco B. Reversal of cardiac and large artery structural abnormalities induced by long-term antihypertensive treatment with trandolapril // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — 70, 12. — P. 52D-59D.
26. Derici U., Sindel S., Arinsoy T. et al. Effects of Verapamil Slow Release Plus Trandolapril Combination Therapy on Essential Hypertension // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* — 2003. — 64. — P. 10-20.
27. Diamond J., Krakoff L., Goldman A. et al. Comparison of two calcium blockers on hemodynamics, left ventricular mass, and coronary vasodilatory in advanced hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — 14(3). — P. 231-240.
28. Duc L.N.C., Brunner H.R. Trandolapril in hypertension; overview of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — 70. — P. 27D-34D.
29. Fernandez R., Puig J.G., Rodriguez-Perez J.C., Garrido J., Redon J.; TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study // *J. Hum. Hypertens.* — 2001. — 15, 12. — P. 849-856.
30. Ferrari R., Cuchnt K., Bobneti R. et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? // *Cardiovasc. Drug Therapy.* — 1994. — 8 (suppl. 3). — P. 566-575.
31. Galletti F., Strazzullo P., Capaldo B., Carretta R., Fabris F., Ferrara L.A., Glorioso N., Semplicini A., Mancini M. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS) // *J. Hypertens.* — 1999. — 17, 3. — P. 439-445.
32. Gokcel A., Ozer T., Aliustaoglu M. et al. Effects of trandolapril on insulin concentrations and other metabolic variables in hypertensive patients // *Current Therapeutic Research.* — 1997. — 58, 11. — P. 894-902.
33. Granier P., Douste-Blazy M., Tredez P. et al. Improvement in left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — 39 (Suppl. 1). — P. S45-S46.
34. Grossman E., Messerli F.H. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — 80. — P. 1453-1458.
35. Guller B., Hall J., Reeves R.L. Cardiac effects of trandolapril in hypertension // *Am. Heart J.* — 1993. — 125, 5 (Pt 2). — P. 1536-1541.
36. Gustafsson F., Torp-Pedersen C., Kober L., Hildebrandt P., on behalf of the TRACE study group. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension // *Journal of Hypertension.* — 1997. — 15. — P. 793-798.
37. Gustafsson I., Torp-Pedersen C., Kober L., Gustafsson F., Hildebrandt P., on behalf of the Trace Study Group. Effect of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Trandolapril on Mortality and Morbidity in Diabetic Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. — 34. — P. 83-89.
38. Hansen J.F., Tingsted L., Rasmussen V., Madsen J.K., Jespersen C.M. Verapamil and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — 77. — P. 16D-21D.
39. Hansen J.F., Hagerup L., Sigurd B., Pedersen F., Mellemgaard K., Bjergaard O.P. Treatment with verapamil and trandolapril in patients with congestive heart failure and angina pectoris or myocardial infarction. The DAVIT Study Group. Danish Verapamil Infarction Trial // *Am. Heart J.* — 1997. — 134, 2 (Pt 2). — P. S48-S52.
40. Hemmeler M.H., de Zeeuw D., de Jong P.E. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — 14, 1. — P. 98-104.
41. Hla K., Henry J., Latham A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two formulations of verapamil // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — 24. — P. 661-664.
42. Holgreve H., Distler A., Michaelis J. et al. Verapamil versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Results of long-term double blind comparative trial (VERDI) // *Brit. Med. J.* — 1989. — 299. — P. 881-886.
43. Holgreve H., Nakov R., Beck K., Janka H.U. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — 16, 5 (Pt 1). — P. 381-386.
44. Jacob S., Henriksen E.J., Fogt D.L., Dietze G.J. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle // *Metabolism.* — 1996. — 45, 5. — P. 535-541.
45. Jouquey S., Mathieu M.N., Hamon G., Chevillard C. Effect of chronic treatment with trandolapril or enalapril on brain ACE activity in spontaneously hypertensive rats // *Neuropharmacology.* — 1995. — 34, 12. — P. 1689-1692.
46. Kirchengast M. Preclinical considerations and results with the combination of verapamil and trandolapril: blood pressure reduction and beyond // *J. Hypertens.* 1997. — 15, suppl. 2. — P. S27-S33.
47. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — 333. — P. 1670-1676.
48. Koffi I., Lacolley P., Kirchengast M., Pomies J.P., Laurent S., Benetos A. Prevention of arterial structural alterations with verapamil and trandolapril and consequences for mechanical properties in spontaneously hypertensive rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — 13, 361. — P. 51-60.
49. Kolloch R., Legler U.F., Champion A., Cooper-DeHoff R.M., Handberg E., Zhou Q.N., Pepine C. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) // *European Heart Journal.* — 2008. — 29. — P. 1327-1334.
50. Lefrandt J.D., Heitmann J., Smit A.J. Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — 52. — P. 687-692.
51. Lefrandt J.D., van Roon A.M., van Gessel et al. Improved Short-Term Blood Pressure Control by treatment with calcium antagonists in patients with mild or moderate hypertension // *J. Hypertension.* — 1999. — 17 (Suppl. 3).

52. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K. et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — 14 (11, Pt 1). — 1083-1089.
53. Libretti A., Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group. Study on Lipids with Isoptin Press // *Drugs.* — 1993. — 46, Suppl. 2. — P. 16-23.
54. McMahon F., Reder R. The relationship of dose to the anti-hypertensive response of verapamil-sustained release in patients with mild to moderate essential hypertension. The Verapamil-SR Study Group // *J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — 29 (11). — 1003-1007.
55. Messerli F., Frishman W.H., Elliott W.J. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. Trandolapril Study Group // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — 11, 3 (Pt 1). — P. 322-327.
56. Messerli F., Frishman W.H., Elliott W.J., Bacher P.H., Pepine C.J. Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR // *Blood Press.* — 2007. — 16, Suppl. 1. — P. 6-9.
57. Meyer B.H., Pauly N.C. Double-blind comparison of the efficacy and safety of trandolapril 2 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Investigator Study Group // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 23, Suppl. 4. — P. S77-S80.
58. Mitrovic V., Djuric D., Patyna W.D., Urgatz B., Parzeller M., Notter T. Effects of Verapamil on Top of Trandolapril on Exercise Tolerance and Cardiac Performance in Patients with Hypertension and Reduced Left Ventricular Function // *Heart Drug.* — 2001. — 1. — P. 310-319.
59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>
60. Nazzaro P., Manzari M., Merlo M. et al. Antihypertensive treatment with verapamil and amlodipine. Their effect on the functional autonomic and cardiovascular stress responses // *Eur. Heart J.* — 1995. — 16. — 1277-1284.
61. New J.P., Bilous R.W., Walker M. Insulin sensitivity in hypertensive Type 2 diabetic patients after 1 and 19 days' treatment with trandolapril // *Diabet Med.* — 2000. — 17, 2. — P. 134-140.
62. Novo S., Alaimo G., Abrignani M.G., Longo B., Muratore G., Strano A. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* — 1989. — 13 (Suppl. 4). — S38-S41.
63. Opie L. Angiotensin converting enzyme inhibitors. — New York: Wiley-Liss, 1994. — 316 p.
64. Pannarale G., Puddu P., Campbell S. Effects of slow-release verapamil and nitrendipine on office and 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — 19, Suppl. 2. — P. S53-56.
65. Pauly N.C., Safar M.E. Comparison of the efficacy and safety of trandolapril and captopril for 16 weeks in mild-to-moderate essential hypertension. Investigator Study Group // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 23, Suppl. 4. — P. S73-S76.
66. Pepine C., Handberg E., Cooper De Hoff R. 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. — P. 2805-2816.
67. Peters D.C., Noble S., Plosker G.L. Trandolapril // *Drugs.* — 1998. — 56, 5. — P. 871-893.
68. Poirier L., Bourgeois J., Lacourciere Y. Once-Daily Trandolapril Compared with the Twice-Daily Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Essential Hypertension: Assessment by Conventional and Ambulatory Blood Pressures // *The Journal of Clinical Pharmacology.* — 1993. — 33, 9. — P. 832-836.
69. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial // *J. Hypertens.* — 2002. — 20, 4. — P. 729-737.
70. Rendina V., Iaccarino G., Russo R., Enea J., Marchegiano R., Lembo G., Trimarco B. Trandolapril in patients with essential hypertension: effects on vascular and cardiac structural changes // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 23, Suppl. 1. — P. S20-S24.
71. Rosei E., Dal Palu C., Leonetti G. et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) // *J. Hypertension.* — 1997. — 15. — P. 1337-1344.
72. Rubio-Guerra A., Vargas-Robles H., Lozano Nuevo J. Beneficial effect of combination therapy using an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type 2 diabetes // *Exp. Clin. Cardiol.* — 2012. — 17, 4. — P. 202-204.
73. Rubio-Guerra A., Vargas-Robles H., Vargas Ayala G. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — 5, 4. — P. 193-197.
74. Rubio-Guerra A.F., Lozano-Nuevo J.J., Vargas-Ayala G. et al. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in obese hypertensive patients resistant to monotherapy // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2006. — 28, 7. — P. 619-624.
75. Rubio-Guerra A.F., Vargas-Robles H., Vargas-Ayala G., Rodriguez-Lopez L., Escalante-Acosta B.A. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2008. — 30, 7. — P. 682-688.
76. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 351. — P. 1941-1951.
77. Ruggenenti P., Iliev I., Filipponi M. et al. Effect of Trandolapril on Regression of Retinopathy in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes: A Prespecified Analysis of the Benedict Trial // *Journal of Ophthalmology.* — 2010. — 2010. — 1063-84.
78. Safar M., Benetos A., Juvin P. EVEREST^H (Evaluation of Verapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the Management of Hypertension). Multicentre trial of the antihypertensive efficacy and safety of Isoptin // *Acta Med Int.* — 1990. — 2. — 3-7.
79. Saseen J.J., Carter B.L., Brown T.E.R., Elliott W.J., Black H.R. Comparison of Nifedipine Alone and With Diltiazem or Verapamil in Hypertension // *Hypertension.* — 1996. — 28. — P. 109-114.
80. Schmieder R.E., Messerli F.H., Garavaglia G.E., Nunez B.D. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension // *Circulation.* — 1987. — 75. — P. 1030-1036.
81. Schneider M., Lerch M., Papiri M., Buechel P., Boehlen L., Shaw S., Risen W., Weidmann P. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes // *J. Hypertens.* — 1996. — 14, 5. — P. 669-677.

82. Speders S., Sosna J., Schumacher A., Pfennigsdorf G. Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1989. — 13, Suppl 4. — S47-49.

83. Steiner G., Pauly N.C. Comparison of the efficacy and safety of trandolapril and nifedipine SR in mild-to-moderate hypertension. Investigator Study Group // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 23, Suppl. 4. — P. S81-S85.

84. Tanaka H., Takai S., Jin D. et al. Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 Activity by Trandolapril after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats // *Hypertension Research.* — 2007. — 30. — P. 469-475.

85. The Veratran Study Group. Effects of Verapamil SR, Trandolapril, and Their Fixed Combination on 24-h Blood Pressure The Veratran Study // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — 10. — P. 492-499.

86. Toto R.D., Tian M., Fakouhi K., Champion A., Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2008. — 10. — P. 761-769.

87. Tytus R., Burgess E., Maurer J., Vanjaka A. Effectiveness and Tolerability of a Trandolapril-Based Antihypertensive Treatment Regimen over 12 months in Actual Clinical Care Across Canada // *Clin. Drug Investig.* — 2013. — 33, 8. — P. 535-543.

88. Tytus R.H., Assouline L., Vanjaka A. Blood pressure control rates with an antihypertensive regimen including trandolapril in a canadian usual-care setting // *Advances in Therapy.* — 2011. — 28, 9. — P. 789-798.

89. Tytus R.H., Burgess E.D., Assouline L., Vanjaka A. A 26-week, prospective, open-label, uncontrolled, multicenter study to evaluate the effect of an escalating-dose regimen of trandolapril on change in blood pressure in treatment-naïve and concurrently treated adult hypertensive subjects (TRAIL) // *Clin. Ther.* — 2007. — 29, 2. — P. 305-315.

90. Van Merode T., Van Bortel L., Smeets F.A., Bohm R., Mooij J., Rahn K.H., Reneman R.S. The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1990 Jan. — 15(1). — 109-113.

91. Versari D., Viridis A., Ghiadoni L., Daghini E., Duranti E., Masi S. et al. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on

vascular function and structure in essential hypertensive patients // *Atherosclerosis.* — 2009. — 205, 1. — P. 214-220.

92. Vulpis V., Seccia T., Ricci S. et al. Non-invasive haemodynamic study in hypertensive subjects after treatment with verapamil slow release // *Pharmacol. Res.* — 1994. — 30(2). — 153-160.

93. Weinberger M.H. The relationship of sodium balance and concomitant diuretic therapy to blood pressure response with calcium channel entry blockers // *Amer. J. Med.* — 1991. — 90(suppl. 5A). — P. 15S-20S.

94. Weir M., Lavin P. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained-release verapamil in older patients with hypertension // *Clin. Ther.* — 1991. — 13(3). — P. 401-408.

95. Weir M. Impact of age, race, and obesity on hypertensive mechanism and therapy // *Amer. J. Med.* — 1991. — 90(suppl. 5A). — P. 3S-14S.

96. Yoshida A., Takeda A., Fukuda M., Toda S., Morozumi K. Clinical effects of trandolapril in chronic glomerulonephritis patients with renal insufficiency // *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* — 2000. — 42, 4. — P. 333-337.

97. Zachariah P., Sheps S., Oshrain C. et al. Antihypertensive efficacy of sustained-release verapamil // *J. Clin. Hypertens.* — 1987. — 3(4). — 536-546.

98. Zanchetti A., Rosei E.A., Palu C.D. et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid-media thickness // *J. Hypertens.* — 1998. — 16. — 1667-1576.

99. Zannad F. Trandolapril. How does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors? // *Drugs.* — 1993. — 46, Suppl. 2. — P. 172-181.

100. Zannad F., Martzinger A., Larche J. Trough/peak ratio of once daily angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists // *Amer. J. Hypertension.* — 1996. — 9. — P. 633-643.

101. Zou Z., Xu F.-Y., Wang L., An M.-M., Zhang H., Shi X.-Y. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril/verapamil combination: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Human Hypertension.* — 2011. — 25. — P. 203-210.

Получено 19.08.13 □

Сіренко Ю.М.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології

ім. М.Д. Стражеска НАМН України»,

м. Київ

МІСЦЕ ВЕРАПАМІЛУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ І ТРАНДОЛАПРИЛУ ТА ЇХ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ В СУЧАСНОМУ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме. Дана стаття являє собою комплексний огляд літератури, присвяченої використанню верапамілу SR, трандолаприлу та їх фіксованої комбінації, що повернулися на український ринок, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Обговорюється вплив цих препаратів на офісний, домашній та амбулаторний артеріальний тиск, захист органів-мішеней від пошкодження, метаболічні ефекти та вплив на розвиток кінцевих точок і смертність. Розглядаються результати всіх великих досліджень із використанням цих препаратів і їх фіксованої комбінації: TRACE, CONVINCENCE, INVEST, BENEDICT, STAR тощо. Особливу увагу зосереджено на безпеці тривалої терапії цими сполуками.

Sirenko Yu.N.

State Institution National Scientific Center «Institute of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

THE PLACE OF VERAPAMIL SR AND TRANDOLAPRIL AND THEIR FIXED COMBINATION IN CURRENT TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Summary. This article is a comprehensive review of literature dedicated to use of returned on Ukrainian market verapamil SR, trandolapril and their fixed combination in patients with arterial hypertension. Impact of these drugs on office, home and ambulatory blood pressure, protection of target organs damage, metabolic effects and influence on end-point development and mortality has been discussed. Results of all big trials with these agents and their fixed combination were discussed: TRACE, CONVINCENCE, INVEST, BENEDICT, STAR etc. Special attention focused on safety of long-term therapy with these compounds.