

ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЛОКАТОРОМ Кальциевых КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОМ АПФ. ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Таратухин Е. О.

В статье делается акцент на необходимости применения двойной гипотензивной терапии. Указываются особенности и преимущества такого подхода, позволяющего пользоваться не только синергизмом гипотензивного эффекта, но и целым рядом других преимуществ. Рассматривается один из наиболее патогенетически обоснованных вариантов комбинированной терапии: сочетание дигидропиридинового антагониста каналов кальция III поколения и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 100-103

Ключевые слова: ренин, гипотензивный эффект, лерканидипин, эналаприл, комбинированная терапия

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к. м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

АГ – артериальная гипертония, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS).

Рукопись получена 13.05.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Несмотря на многообразие чётко сформулированных подходов к гипотензивной терапии, алгоритмов и схем, окончательное слово и основная ответственность лежит на лечащем враче, назначающем препараты, создающем общую схему лечения отдельного пациента с учетом его индивидуальных особенностей. Такой подход имеет огромную важность, потому что любой пациент – уникальный, имеет свои собственные свойства психики, образ жизни, не говоря уже о течении основного заболевания, и, в частности – о патогенезе артериальной гипертонии (АГ). Лечащему врачу необходимо учитывать все доступные для оценки факторы: анамнез пациента, индивидуальные особенности течения заболевания. При таком подробном изучении этиологии и патогенеза АГ, лечащий врач должен руководствоваться современной информацией об эффективности лекарственных препаратов, подбирая наиболее значимые гипотензивные препараты, которые действуют именно на патогенетическом уровне, позволяя блокировать активность систем, ответственных за гипертонию. Выбираемый курс лечения должен дать врачу уверенность в том, что воздействие на факторы, приводящие к гипертонии, будет стабильным и действенным.

В настоящее время среди гипотензивных лекарственных препаратов наибольшей популярностью пользуются блокаторы кальциевых каналов (БКК) и средства, влияющие на систему ангиотензина. Средства других групп имеют специфические ограничения, связанные с побочным действием или непосредственным фармакодинамическим механизмом [1]. Особенно сложно назначить безопасную и эффективную терапию пациентам с сопутствующими заболеваниями, для которых особенности действия (а тем более, нежелательные явления) препаратов могут оказаться камнем преткновения или даже представлять опасность для здоровья – например,

назначение бета-блокаторов при хронических обструктивных заболеваниях лёгких.

Оптимальный путь выбора лечения при серьёзной сопутствующей патологии – назначить средства, имеющие как можно более мягкое воздействие на системы организма, приводящие к снижению артериального давления – такие, как БКК, которые влияют прямо на тонус гладкой мускулатуры резистивных сосудов, расслабляя их и, тем самым, снижая артериальное давление, или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые блокируют работу системы, играющей ключевую роль в патогенезе повышения артериального давления [2]. В начальной стадии АГ может быть достаточно монотерапии, однако у подавляющего большинства пациентов часто встаёт вопрос о назначении второго или даже третьего препарата. В этом случае рациональным решением оказываются комбинированные формы, что улучшает приверженность пациента к лечению, облегчает дозирование и контроль приёма, способствует синергизму назначенных лекарственных препаратов [3].

Комбинация антагониста кальция дигидропиридинового ряда и ИАПФ на сегодняшний день рассматривается как один из наиболее удачных вариантов. Обладая синергизмом эффекта, они нормализуют даже высокую степень гипертонии. В случае тяжёлого резистентного течения заболевания (в довольно сложных ситуациях) к терапии добавляется диуретик, как было показано в недавнем обзоре Panjabi et al. Авторы, исследовав различия в эффективности раздельного приёма лекарственных препаратов и их комбинации в выборке 16290 пациентов, пришли к однозначному выводу о необходимости применения комбинированных форм. Соотношение рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений оказалось равным 0,76 – комбинированная терапия против приёма отдельных препаратов [4]. Если рассма-

тривать комбинированный препарат, фармакокинетическое взаимодействие компонентов в котором обычно сведено к минимуму (или отсутствует), необходимо представлять себе этапы патогенеза АГ, на которые этот препарат действует.

Повышение уровня ренина является важнейшим фактором прогрессирования АГ. Даже если исходно причина этого заболевания не имела прямого отношения к почкам, их постоянное повреждение ведёт к активации ренин-ангиотензиновой системы и в последующем – к замыканию порочных кругов. Цепь превращений ангиотензиноген – ангиотензин I – ангиотензин II, в конечном итоге, вызывает мощную вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, повышение артериального давления, образование отёков, ремоделирование миокарда. Среди препаратов, блокирующих эти влияния, широко известен эналаприл, классический ИАПФ, применяемый как гипотензивное средство первой линии. В последние годы он продемонстрировал новые плеiotропные положительные свойства. Так, Silva et al. показали, что эналаприл способствует NO-зависимой вазодилатации, активируя эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Это влияние не зависело от генетических особенностей фермента [5].

В работе Cacciatore et al., посвящённой влиянию ИАПФ на циркулирующие прогениторные клетки эндотелия у больных с АГ, обнаружено замедление повреждения стенки сосуда и роста соотношения интима-медиа сонных артерий. У пациентов с впервые установленной АГ и впервые назначенной терапией эналаприлом (20 мг/сут), было показано уменьшение концентрации циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток, а также падение уровня маркёров свободнорадикального повреждения [6]. Velez et al. показано антиапоптотическое влияние эналаприла на миокард и возможный механизм такого действия. При моделировании АГ было выявлено, что ренин-ангиотензиновая система запускает апоптоз клеток миокарда при помощи кальмодулин-протеинкиназа С опосредованного механизма. Применение эналаприла существенно снижало активность этого механизма, как и активность апоптоза и скорость гипертрофии миокарда [7].

Важно отметить благоприятные эффекты эналаприла при сахарном диабете. В исследовании Noque et al. выраженности протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показано, что эналаприл достоверно более эффективно снижал соотношение креатинин/протеин мочи, нежели лозартан. Такие данные получены при приёме максимальных доз препаратов (40 мг эналаприла в сутки или 200 мг лозартана) после 16-недельного подбора терапии на фоне нормализации АД [8].

 **КОРИПРЕН®**
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация
для лечения АГ**



**Активная
Система Защиты**

-  **Преимущества двух препаратов - в одной таблетке ¹**
-  **Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной ²**
-  **Доказанное органопротективное действие - уверенность в будущем без риска ^{1,2}**

1. Plug J.G. et al J. Hum Hypertens. 2007, 21:917-924
2. Barrios V. et al Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4):847-853

О положительном влиянии эналаприла на течение диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа сообщается Mauer et al. Подобный эффект наблюдался вне зависимости от степени снижения артериального давления [9]. Таким образом, кроме хорошо изученного гипотензивного действия, эналаприл обладает другими свойствами, выводящими его на новый уровень эффективности.

Непосредственным активатором повышения общего периферического сопротивления сосудов, ключевого в патогенезе АГ, является кальций. Его вход в гладкие миоциты артерий через медленные кальциевые каналы, регулируемые рецепторами, управляет тонусом стенки сосуда, а, следовательно, степенью резистивности микроциркуляторного русла. Такой механизм имеет место при любом генезе АГ, поскольку регулирует непосредственное состояние артерии. Влияющими на этот механизм препаратами стали БКК L-типа (другие типы каналов характерны для нервной системы). Среди последних гипотензивный эффект максимален у дигидропиридинов. Первый препарат этой группы – нифедипин – действует быстро, расслабляя резистивные сосуды, вызывая гиперемию кожи и снижая давление, и используется в случаях, когда необходимо его быстрое снижение. Для постоянной терапии нифедипин неудобен, в некоторых случаях может быть опасен. С целью длительного приёма обычно назначаются дигидропиридины более поздних поколений, новейший из которых – препарат третьего поколения – лерканидипин.

При назначении лерканидипина показана его более высокая, нежели у старых препаратов этой группы, селективность к стенке сосуда [10]. Действие препарата начинается постепенно, заканчивается медленно, что благоприятно в случае пропуска дозы пациентом. Период полувыведения – 8–10 часов и не связан напрямую с длительностью эффекта, так как молекулы препарата депонируются в клеточных мембранах. Лерканидипин благоприятно влияет на почки: он расширяет приносящую и выносящую артериолы клубочков, улучшая фильтрацию. Препарат имеет альфа-симпатолитическое действие, способствующее гипотензивному эффекту, особенно при гипертонусе симпатoadреналовой системы [11].

Так же, как и у эналаприла, у лерканидипина обнаружены дополнительные к его гипотензивному эффекту преимущества. Так, Yeh et al. показано противовоспалительное действие препарата на атеросклеротическую бляшку. Лерканидипин снижает активность матриксных металлопротеаз – 2, – 9 типов, индуцированной NO-синтазы, уменьшает синтез фактора некроза опухоли альфа и выработку свободных радикалов [12]. Sakurai-Yamashita et al. в исследовании цитопротекции нейронов получены данные о том, что лерканидипин, имеющий липофильные свойства, будучи рас-

творённым в клеточной мембране, предохраняет пирамидные нейроны от гибели при ишемии. Другие антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина в данном исследовании подобного эффекта не показали [13].

Приведенные данные позволяют утверждать, что лерканидипин – БКК последнего поколения – обладает спектром дополнительных действий, которые позволяют врачу более эффективно проводить лечение АГ.

Логически справедливое и патогенетически оправданное объединение ИАПФ – эналаприла и антагониста кальциевых каналов – лерканидипина позволяет использовать не только суммарный гипотензивный эффект, но и другие преимущества этих лекарственных препаратов. Их комбинация доступна на российском рынке под торговым названием Кори-прен® (РЕКОРДАТИ, Италия), применяется в дозировках 10 и 10 мг, 10 и 20 мг лерканидипина гидрохлорида и эналаприла малеата, соответственно. Препараты не взаимодействуют в лекарственной форме, всасываются и распределяются после приёма каждой таблетки равномерно. Кори-прен® назначается обычно утром, не менее чем за 15 минут до завтрака.

Ключевое исследование Кори-прена® было проведено Borghi et al. Авторы подчёркивают, что в среднем для контроля артериального давления требуется не менее двух препаратов. Таким образом, комбинированная терапия уже на начальном этапе должна рассматриваться как средство первой линии, особенно у больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений: страдающих ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Комбинация двух средств может назначаться сразу, если артериальное давление у пациента стабильно выше порогового на 20 (систолическое) и 10 (диастолическое) мм рт.ст. В случаях же наличия признаков повреждения органов мишеней, при II или III стадии АГ, комбинация препаратов может назначаться вне зависимости от степени повышения давления. При исследовании комбинации эналаприла и лерканидипина (Кори-прен®) авторы отмечают, что в виде одной таблетки пациенты принимали препарат регулярнее, имели большую приверженность к лечению и, как результат, более стабильные среднесуточные показатели артериального давления. Стоимость комбинированной терапии оказывалась ниже лечения двумя отдельными препаратами. Авторы подчёркивают, что объединение двух средств с разным механизмом действия более эффективно предотвращает повреждение органов-мишеней и серьёзные сердечно-сосудистые осложнения не только на фармакодинамическом уровне, но и на уровне организации лечения [14].

Высокая эффективность и переносимость антагонистов каналов кальция и ИАПФ хорошо известна; обе группы препаратов рекомендованы Европейским

Обществом по борьбе с АГ и входят в Руководство Европейского Общества кардиологов по лечению АГ как препараты первой линии у больных с высоким риском, включая страдающих сахарным диабетом. В исследовании Cicero et al. отмечено, что применение комбинированной терапии не только в большей степени снижало артериальное давление, но и оказывалось единственным выходом для больных, не отвечавших на монотерапию каким-либо гипотензивным средством [15]. Таким образом, не только гипотензивный, но и другие положительные эффекты эналаприла и лерканидипина суммируются при комбинированном приёме.

Кроме того, целый ряд исследований подтверждает рациональность использования двух средств в форме одной таблетки. В частности, этому были посвящены мета-анализ Gupta et al., включавший

32331 пациента, и мета-анализ Messerli et al, в который вошли данные 20242 больных. Приверженность к лечению в группах комбинированной терапии всегда оказывалась выше [16, 17].

Таким образом, одним из эффективных и надёжных инструментов гипотензивной терапии являются комбинированные препараты с разным механизмом действия, и наиболее патогенетически обоснованным является объединение ИАПФ – эналаприла и БКК – лерканидипина, которое ныне представлено на российском фармацевтическом рынке в форме Корипрена®. Наряду с более выраженным гипотензивным эффектом такая лекарственная форма позволяет использовать дополнительные преимущества обоих входящих в неё средств, а также способствует более высокой приверженности (комплаентности) пациентов к лечению.

Литература

1. Ma J., Lee K. – V., Stafford R. S. Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits for uncomplicated hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 846–52.
2. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. McGrawHill. 2007; 1179с.
3. Bangalore S., Kamala G., Parker S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120 (8):713–9.
4. Panjabi S., Lacey M., Bancroft T. et al. Treatment adherence, clinical outcomes and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*, 2013; 7 (1):46–60.
5. Silva P. S., Fontana V., Luizon M. R. et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; Jun, 17.
6. Cacciatore F., Bruzzese G., Vitale D. F. et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:877–93.
7. Velez Rueda J. O., Palomeque J., Mattiazzi A. et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. *J Appl Physiol*. 2012; 112:2110–20.
8. Hoque R., Rahman M. S., Iqbal M. et al. Effect of enalapril and losartan on proteinuria in type 2 diabetic nephropathy patients. *Bangl Med Res Counc Bull*. 2009; 35:44–8.
9. Mauer M., Zinman B., Gardiner R. et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361:40–51.
10. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health & Risk Manag*, 2005; 1: 173–82.
11. Minushkina L. O., Iosava I. K. Lercanidipine in arterial hypertension. *Kardiologia*, 2012; 52: 70–4. (Русский: Минушкина Л. О., Иосава И. К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*, 2012; 52:70–4)
12. Yeh J. L., Hsu J. H., Liang J. C. et al. Lercanidipine and lisdipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide-induced interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2013; 226 (2):364–72.
13. Sakurai-Yamashita Y., Harada N., Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol*, 2011; 31:561–7.
14. Borghi C., Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Pt Prefer Adh*, 2012; 6:449–55.
15. Cicero A. F., Borghi C. Rationale for the use of a fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine/enalapril. *Clin Drug Investig*, 2010; 30 (12):843–54.
16. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. *Hypertension*, 2010; 55:399–407.
17. Messerli F. H. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med*, 2008; 13:18–22.

Arterial hypertension treatment with a calcium channel blocker and an ACE inhibitor. Benefits of combination therapy

Taratukhin E. O.

The paper emphasizes the need for dual antihypertensive therapy and describes its benefits, such as synergetic hypotensive action and other beneficial effects. One of the pathogenetically justified variants of combination therapy – a third-generation dihydropyridine calcium channel antagonist and an angiotensin-converting enzyme inhibitor – is discussed in more detail.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 100-103

Key words: renin, hypotensive effect, lercanidipine, combination therapy.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.