

## **АМЛОДИПИН-ЛИЗИНОПРИЛ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**Бабушкина А. В.**

Резюме. В статье изложена информация об эффективности применения фиксированных комбинаций в терапии артериальной гипертензии. Указаны преимущества препарата Амлодипин-Лизиноприл 20/10, представляющего фиксированную комбинацию лизиноприла (20 мг) и амлодипина (10 мг).

### **Проблема неконтролируемой АГ**

Артериальная гипертензия (АГ) — главный фактор риска сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности — является одним из самых распространенных заболеваний человечества. АГ наблюдается почти у 1 млрд человек (25–40% взрослого населения многих промышленно развитых стран мира), прогнозируется, что ее распространенность будет неуклонно расти в ближайшие годы (Преображенский Д.В. и соавт., 2007; Haller Н., 2008; Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., 2009).

Разработка и внедрение в широкую практику высокоэффективных антигипертензивных препаратов сделали АГ одним из самых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Однако в большинстве стран мира показатель контролируемой АГ остается по-прежнему невысоким: 12–37% (Остроумова О.Д. и соавт., 2007; Павлова О.С. и соавт., 2009).

Главной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Mancia G. et al., 2007). Опубликованные еще в 1967 г. результаты первого крупного исследования Veterans Administration, посвященного вторичной профилактике АГ, показали, что лечение мягкой, умеренной и тяжелой АГ в течение 5 лет позволяет снизить частоту развития осложнений с 55 до 18% (Цит. по: Свищенко Е.П., Безродная Л.В., 2008).

Между тем, достижение и длительное поддержание артериального давления (АД) на уровне целевых значений представляет собой непростую задачу, особенно когда речь идет о пониженных цифрах целевого АД (<130/80 мм рт. ст.) у пациентов с высоким и очень высоким риском (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

Причины недостаточно высокой частоты достижения целевого АД многочисленны и разнообразны: инсулинорезистентность и синдром апноэ во время сна, невыявленная вторичная АГ, ошибки при измерении АД, недостаточная модификация образа жизни пациентов и применение средств, повышающих АД.

Однако трудно переоценить значение находящегося в прямой компетенции врача правильного выбора стратегии лечения АГ и тактики назначения конкретных антигипертензивных препаратов. Первоначальный выбор тактики медикаментозного лечения АГ часто играет критическую роль в дальнейшей судьбе пациента. Удачный выбор является залогом высокой приверженности к лечению, неудачный — означает отсутствие контроля АД и/или невыполнение предписаний врача (Желнов В.В. и соавт., 2007; Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

### **Роль комбинированной терапии**

Одной из главных причин недостаточно эффективного лечения больных АГ в клинической практике является назначение монотерапии антигипертензивными препаратами (Павлова О.С. и соавт., 2009). Полагают, что недостаточная эффективность данного режима может

заключаться в компенсаторном увеличении других прессорных (контррегуляторных) механизмов в ответ на снижение АД, которые нивелируют начальный антигипертензивный эффект (Колесник Т.В., 2009). Совокупность доступных данных свидетельствует, что, по меньшей мере, 75% пациентов с АГ нуждаются в комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД. В большинстве исследований комбинация  $\geq 2$  препаратов была наиболее широко применяемым терапевтическим режимом эффективного снижения АД и достижения установленного целевого уровня (Chobanian A.V. et al., 2003; Mancia G. et al., 2007; Gradman A.H. et al., 2010).

Следует отметить результаты недавно проведенного метаанализа 42 исследований (общее количество участников — более 10 тыс.) продемонстрировавшие, что дополнительное снижение АД при назначении комбинации 2 различных классов препаратов приблизительно в 5 раз больше в сравнении со снижением АД при удвоении дозы одного препарата в случае монотерапии (Wald D.S. et al., 2009).

На сегодня именно комбинированная терапия является основной стратегией лечения АГ, что нашло отражение в отечественных и зарубежных клинических руководствах. Так, в рекомендациях Украинской ассоциации кардиологов указывается, что у пациентов с мягкой АГ возможно начало лечения как одним из препаратов первой линии, так и фиксированной комбинацией двух препаратов первой линии. В случае неэффективности монотерапии не требуется увеличивать дозу до максимальной, поскольку это повышает вероятность возникновения побочных эффектов, а следует применить комбинацию 2, а при необходимости — 3–4 препаратов. У больных с умеренной и тяжелой АГ в большинстве случаев целесообразно сразу применять комбинацию 2, а при необходимости — 3–4 препаратов (Свищенко Е.П. та співавт., 2008).

В руководстве Европейского общества по изучению АГ (European Society of Hypertension — ESH)/Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology — ESC) рекомендовано применять комбинацию 2 препаратов в низких дозах в качестве стартовой терапии у гипертензивных пациентов с высоким АД (АГ II–III степени) или имеющих высокий/очень высокий кардиоваскулярный риск вследствие наличия поражения органов-мишеней, СД, заболевания почек или заболевания сердечно-сосудистой системы, поскольку в этих случаях существует необходимость в более значительном снижении АД (вследствие высоких начальных уровней или более низких целевых). При неэффективности терапии следует повысить дозу препаратов или их количество (Mancia G. et al., 2007; 2009).

Стартовая терапия комбинацией 2 препаратов имеет следующие преимущества (По: Mancia G. et al., 2007):

- применение комбинации 2 препаратов позволяет уменьшить их дозы, что снижает вероятность возникновения побочных эффектов;
- позволяет избежать разочарования пациента в лечении при многократной смене препаратов в процессе подбора эффективной монотерапии;
- стартовая терапия комбинацией 2 препаратов способствует более быстрому достижению целевого уровня АД по сравнению с монотерапией.

К преимуществам комбинированной терапии также относятся (Дзяк Г.В. и соавт., 2008):

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД, потенцирование антигипертензивных эффектов за счет аддитивности или синергизма действия;
- доказанное увеличение количества больных, отвечающих на лечение;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- уменьшение количества требуемых визитов к врачу;

- частая потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска;
- возможность расширения показания для назначения;

Следует отметить, что комбинированное применение 2 препаратов также может способствовать предотвращению поражения органов-мишеней, обусловленного АГ (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

### **Фиксированная комбинация**

Замедление темпов прогресса в лечении АГ, констатируемое экспертами всех кардиологических ассоциаций мира, во многом связано с обилием недолеченных пациентов, а также пациентов, самостоятельно прекращающих терапию. Рациональным решением данной проблемы является использование фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств с различными механизмами действия, вошедших в мировую лечебную практику с 60-х годов XX в., и уже к 70–80-м годам XX в. получивших достаточно широкое распространение как за рубежом, так и в отечественной кардиологии (Багрий А.Э., 2008б; Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008; Mancía G. et al., 2009). Фиксированные комбинации подразделяются на низкодозовые (сочетание половинных дозировок антигипертензивных препаратов) и полнодозовые (Дзяк Г.В. и соавт., 2008).

Преимуществом таких лекарственных форм над произвольными комбинациями является исключение возможности использования нерациональных комбинаций, а также уменьшение стоимости лечения, учитывая, что стоимость комбинированных препаратов зачастую ниже, чем стоимость компонентов, прописываемых по отдельности (Остроумова О.Д. и соавт., 2007; Преображенский Д.В. и соавт., 2007).

Хотя фиксированные дозы компонентов комбинации ограничивают гибкость стратегии повышения или понижения дозы, фиксированная комбинация уменьшает количество таблеток, принимаемых пациентом и, упрощая терапевтический режим, способствует повышению приверженности лечению (Mancía G. et al., 2007; 2009; Gradman A.H. et al., 2010). В недавно проведенном А.К. Gupta и соавторами (2010) метаанализе 15 исследований подтверждено существенное повышение комплаенса пациентов с АГ при применении фиксированной комбинации 2 антигипертензивных препаратов в 1 таблетке. Схема лечения должна быть простой, по возможности согласно принципу «1 таблетка в сутки». Преимущество предоставляется антигипертензивным препаратам длительного действия (>24 ч), поскольку это предупреждает значительные колебания АД в течение суток, а также уменьшает количество назначенных таблеток (Mancía G. et al., 2007; 2009; Свищенко Є.П. та співавт., 2008). Следует также отметить, что ввиду взаимосвязи между количеством принимаемых таблеток и психологическим комфортом пациента уменьшение количества таблеток способствует улучшению его психофизиологического состояния (Lewanczuk R., Tobe S.W., 2007).

### **Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина**

Из комбинаций, приобретающих сейчас все более высокую популярность среди врачей и больных, следует отметить комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с антагонистом кальция. Такая комбинация патофизиологически и клинически оправдана, высокоэффективна, имеет самостоятельные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз и хорошо переносится (Багрий А.Э., 2008а). Исходя из возможного синергичного влияния на твердые клинические

конечные точки, комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция представляется оптимальной (Березин А.Е., 2010). Это отражено в клинических рекомендациях ESC, Британского общества по лечению АГ (British Hypertension Society), Национального института здоровья и качества медицины Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии (National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom) (NICE, 2004; Williams B. et al., 2004; Mancia G. et al., 2007).

Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином появилась в клинической практике Украины первой из указанной комбинации и всего за несколько лет заняла достаточно прочное место среди современных терапевтических подходов при АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). Оба компонента относятся к препаратам первой линии лечения АГ с хорошим уровнем доказательной базы в отношении позитивных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз (Багрий А.Э., 2008а).

С учетом многофакторности природы АГ для контроля АД вмешательства в один патофизиологический механизм недостаточно (Haller H., 2008). Являясь классическими вазодилататорами и обладая натрийуретическими свойствами, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция кардинально различаются механизмами реализации гипотензивного эффекта, благодаря чему их сочетанное применение оказывает потенцирование действия и обеспечивает эффективное снижение уровня АД у самого широкого круга пациентов, позволяя использовать его в разных возрастных и этнических группах, при различных патогенетических вариантах АГ. Так, известно, что ингибиторы АПФ более эффективно снижают АД у мужчин по сравнению с женщинами, эффективнее действуют у более молодых больных, у лиц европеоидной расы и при сниженных значениях объема циркулирующей плазмы крови. В свою очередь, антагонисты кальция более эффективны у людей пожилого возраста, при объемзависимой АГ и у лиц негроидной расы. Данная комбинация действенна у пациентов как с высокорениновыми, так и с низкорениновыми формами АГ (Остроумова О.Д. и соавт., 2006; Преображенский Д.В. и соавт., 2007; Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008; Якименко Е.А. и соавт., 2009).

Антигипертензивный эффект лизиноприла обусловлен комплексным механизмом, включающим увеличение натрийуреза, снижение симпатической активности и расширение периферических сосудов, опосредованным через снижение образования ангиотензина II, норадреналина и альдостерона. Под влиянием лизиноприла также повышается уровень брадикинина, обладающего сосудорасширяющим эффектом. Производное дигидропиридина амлодипин усиливает сосудистое воздействие лизиноприла за счет блокады кальциевых механизмов вазоконстрикции и атерогенеза, обеспечивая дополнительные антиангинальные, антиспастические и антисклеротические свойства (Желнов В.В. и соавт., 2007; Савенков М.П. и соавт., 2010). Высокая антигипертензивная эффективность амлодипина связана с его выраженным сосудорасширяющим действием (в 80 раз лучше связывается с гладкими мышцами сосудов, чем с сердечной мышцей), он снижает периферическое сосудистое сопротивление без влияния на сердечную проводимость или сократительную способность миокарда (Преображенский Д.В. и соавт., 2007; Карпов Ю.А., 2009; Колесник Т.В., 2009).

Гипотензивный эффект комбинации лизиноприла и амлодипина усиливается также за счет подавления контррегуляторных механизмов повышения АД, развивающихся в ответ на его снижение. Амлодипин, особенно в начале лечения, может вызвать активацию ренин-ангиотензиновой и, в меньшей степени — симптоадреналовой систем, однако введенный в состав препарата лизиноприл обеспечивает нормализацию реакции организма путем контррегуляции ренин-ангиотензиновой системы (Желнов В.В. и соавт., 2007).

Следует отметить, что комбинация лизиноприла с амлодипином обладает фармакокинетическим профилем, обеспечивающим более чем 24-часовую продолжительность действия. В этом случае достигается меньшая вариабельность АД в течение суток и, благодаря простоте следования терапевтическим рекомендациям, повышается приверженность больных к лечению (Желнов В.В. и соавт., 2007; Савенков М.П. и соавт., 2010).

Комбинируемое применение ингибиторов АПФ и антагонистов кальция также позволяет уменьшить количество побочных эффектов терапии. Например, такой неприятный побочный эффект дигидропиридинов, как отеки лодыжек, при присоединении к лечению ингибиторов АПФ исчезает или выраженность его значительно уменьшается, поскольку ингибиторы АПФ вызывают вазодилатацию посткапиллярных венул и снижают повышенное гидростатическое давление в капиллярах, вызванное характерной для антагонистов кальция дилатацией прекапиллярных артериол. Кроме того, назначение антагонистов кальция позволяет снизить частоту возникновения сухого кашля — наиболее частого побочного эффекта лечения ингибиторами АПФ (Желнов В.В. и соавт., 2007; Остроумова О.Д. и соавт., 2006; 2007). На фоне сочетанного применения антагонистов кальция и ингибитора АПФ реже возникают головная боль, приливы и покраснение лица, поскольку данные побочные эффекты антагонистов кальция дозозависимы, а фиксированные комбинации позволяют применять препараты этой группы в более низких дозах без потери общей антигипертензивной эффективности (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ подразумевает, помимо собственно снижения АД, также и воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на различных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов. В этом отношении комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и ингибитора АПФ выглядит весьма привлекательно, поскольку во множестве экспериментальных работ показано схожее действие обеих групп препаратов на ряд процессов, протекающих при АГ в сердце, почках и сосудах (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

Одним из наиболее важных последствий сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., 2009). Ингибиторы АПФ остаются лидерами по способности вызывать *регресс ГЛЖ*, что определяется их способностью подавлять активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играющей центральную патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней, в том числе сердца (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008). Однако дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия III поколения, например амлодипин, полностью сопоставимы с ингибиторами АПФ по данному эффекту (Остроумова О.Д. и соавт., 2007). Фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина позволяет добиться регресса ГЛЖ уже через 6 мес лечения (Нечесова Т.А. и соавт., 2008). На фоне имеющейся ГЛЖ клинические проявления ИБС отмечаются на более ранних этапах заболевания (Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., 2009). Комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ (в отличие от комбинации диуретика и ингибитора АПФ или антагониста рецепторов к ангиотензину II) обладает *антиангинальным (антиишемическим) действием* и поэтому может использоваться для лечения АГ у больных ИБС (Якименко Е.А. и соавт., 2009).

Важным аспектом органопротекторного действия комбинации амлодипина и лизиноприла является *предупреждение или замедление ремоделирования сосудов* (Желнов В.В. и соавт., 2007). Торможение высвобождения эндотелина-1 ингибиторами АПФ за счет снижения уровня ангиотензина II вызывает непосредственное улучшение релаксационных свойств сосудов, а также способствует уменьшению дисфункции эндотелия. Антагонисты

кальция также улучшают функцию эндотелия сосудов, регулируя выделение ими вазодилаторных (оксид азота, брадикинин, простаглицлин E) и вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II, простаглицлин F<sub>2α</sub>) медиаторов (Свищенко Е.П., Безродная Л.В., 2008). Следует отметить, что дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия и ингибиторы АПФ являются лидерами среди антигипертензивных препаратов с точки зрения *замедления прогрессирования атеросклероза* (Остроумова О.Д. и соавт., 2006).

В настоящее время большое значение придается метаболическим эффектам антигипертензивной терапии. В отличие от большинства других ингибиторов АПФ, лизиноприл является активным лекарственным средством и не требует первичной метаболической активации в печени. Амлодипин также не обладает неблагоприятными метаболическими эффектами, в том числе не влияет на уровень липидов в плазме крови. Метаболическая нейтральность дигидропиридиновых антагонистов кальция делает их комбинацию с ингибиторами АПФ одной из самых перспективных для лечения пациентов с *АГ и метаболическим синдромом* (Остроумова О.Д. и соавт., 2006; Желнов В.В. и соавт., 2007; Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010; Савенков М.П. и соавт., 2010). Лизиноприл, как и другие гидрофильные ингибиторы АПФ, плохо растворяется в жирах и не накапливается в жировой ткани человека. Поэтому высказывается мнение, что лизиноприл более предпочтителен, чем липофильные ингибиторы АПФ, для лечения АГ у *больных с ожирением*. Результаты исследования TROPHY продемонстрировали, что доля пациентов с ожирением, у которых удалось достичь нормализации АД, в группе лизиноприла была достоверно больше. При этом отмечено снижение уровня глюкозы в сыворотке крови в группе лизиноприла (Reisin E. et al., 1997; Преображенский Д.В. и соавт., 2007). Кроме того, у *больных АГ и СД* лизиноприл обладает рядом дополнительных положительных эффектов на углеводный обмен, в частности снижает уровень гликозилированного гемоглобина и повышает чувствительность тканей к инсулину (Остроумова О.Д. и соавт., 2006). У гипертензивных пациентов с ожирением и СД установлено также снижение инсулинорезистентности при приеме амлодипина (Ersoy S. et al., 2004).

Таким образом, комбинация амлодипина с лизиноприлом подходит для лечения пациентов с АГ на фоне СД, нарушенной толерантности к глюкозе и/или метаболического синдрома. При этом оба компонента данной комбинации являются безопасными в плане развития СД *de novo* (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008). Недавний метаанализ 22 крупнейших рандомизированных клинических исследований с участием более 140 тыс. человек подтвердил, что ассоциация развития СД является самой низкой для антагонистов рецепторов к ангиотензину II и ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, далее — плацебо, блокаторов β-адренорецепторов и диуретиков (Elliott W.J., Meyer P.M., 2007).

Известно также, что и ингибиторы АПФ, и антагонисты кальция обладают *нефропротекторными* свойствами. Причем если ингибиторы АПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, дигидропиридины (в том числе амлодипин) — на афферентные сосуды. Сочетанное применение препаратов этих классов приводит к снижению клубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована, в первую очередь, пациентам с диабетической нефропатией. Результаты исследования EUCLID показали, что применение в течение 2 лет лизиноприла у больных СД с нефропатией и ретинопатией обеспечило достоверное уменьшение экскреции альбумина на 18,8% и достоверное снижение частоты микроальбуминурии на 49,7%. Хотя уменьшение протеинурии на фоне приема амлодипина доказано не во всех исследованиях (Шевченко А.О., 2009), стоит упомянуть

результаты исследования G. Ma и соавторов (2004), подтвердившие наличие нефропротекторных свойств у амлодипина при экспериментальном СД.

Таким образом, сочетанное применение дигидропиридинового антагониста кальция и ингибитора АПФ можно рассматривать как эффективную тактику лечения больных АГ. Использование комбинации амлодипина и лизиноприла показано у широкого круга пациентов, в том числе при сочетании АГ с СД и ИБС, у больных с ГЛЖ, метаболическим синдромом (Желнов В.В. и соавт., 2007; Верткин А.Л., Тополянский А.В., 2010).

Необходимо подчеркнуть, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, демонстрирующие наиболее широкие возможности для модулирования кардиоваскулярного риска у пациентов с принудительными показаниями к их назначению, продолжают рассматриваться как предпочтительные лекарственные средства для инициального выбора (Березин А.Е., 2010).

Важно отметить, что при применении как антагониста кальция, так и ингибитора АПФ, а особенно их комбинации (амлодипин + лизиноприл), *улучшается переносимость физических нагрузок* вследствие снижения АД, снижения периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений, что уменьшает потребность миокарда в кислороде при физической работе. Поэтому применение низкодозовой комбинации амлодипина и лизиноприла особенно показано в начальной терапии АГ *у физически активных пациентов молодого возраста*, поскольку улучшение физической работоспособности и повышение качества жизни также обеспечивают приверженность больных к лечению (Желнов В.В. и соавт., 2007).

Амлодипин-Лизиноприл: результаты исследований

Цель проведенного в Венгрии многоцентрового рандомизированного двойного-слепого контролируемого испытания HAMLET (Hungarian multicenter study) заключалась в сравнении эффективности и переносимости монотерапии лизиноприлом (10 мг/сут) или амлодипином (5 мг/сут) с комбинированным применением препаратов в тех же дозах. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с нелеченной или плохо контролируемой эссенциальной АГ (АД 140–179/90–99 мм рт. ст.). Период активного терапевтического вмешательства составил 8 нед (Цит. по: Юрьев К.Л., 2007). Полученные результаты убедительно доказали, что фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина не только эффективно снижает АД, но также способствует снижению риска кардиоваскулярных событий, обладает хорошей переносимостью и благоприятным комплаенсом (Páll D. et al., 2006).

В продолжение этого исследования в Венгрии ретроспективно проанализированы результаты применения врачами широкой практики указанной фиксированной комбинации у 1188 больных АГ. Данные оказались вполне представительными: 86% больных, которые лечились по поводу АГ ранее, и 91% новых больных АГ достигали на фоне применения этой комбинации целевого уровня систолического АД (САД) <140 мм рт. ст., лечение при этом хорошо переносилось (Цит. по: Багрий А.Э., 2008а).

Результаты исследования HAMLET способствовали разработке фиксированной комбинации лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг). За прошедшие годы накоплена обширная доказательная база результатов эффективности и безопасности применения Амлодипин-Лизиноприла в различных группах больных АГ (Добровольский А.В., 2010).

Следует напомнить, что современные рекомендации указывают на возможность повышения дозы препаратов, входящих в состав низкодозовой комбинации, в случае необходимости. В ряде исследований эффективности препарата Амлодипин-Лизиноприл недостаточно сниженное АД при приеме пациентами 1 таблетки в сутки эффективно снизилось до целевого уровня при двукратном повышении дозы препарата.

Так, Т.А. Нечесова и соавторы (2008) исследовали результаты применения препарата Амлодипин-Лизиноприл у 172 пациентов (61,1% — женщины; средний возраст — 50,2±1,4 года; средняя длительность АГ — 9,6±1,0 года) с АГ. У 66 пациентов была АГ I степени (38,4%), у 103 — II (59,9%), у 3 — III (1,7%). 140 (81,4%) пациентов ранее применяли гипотензивные препараты, однако целевой уровень АД у них не был достигнут. У 68,6% пациентов выявлены ≥2 фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, у 51,2% — ГЛЖ, у 7,6% — СД, у 16,9% — стенокардия, у 4,6% — инсульт и транзиторные ишемические атаки. Амлодипин-Лизиноприл применяли 1 раз в сутки. *При отсутствии эффекта в течение 1 мес дозу повышали до 2 таблеток в сутки либо добавляли один из препаратов, входящих в состав Амлодипин-Лизиноприла.* В результате лечения отмечено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД ( $p < 0,001$ ). Уровень САД в конце лечения снизился до целевого у 81,25% пациентов, ДАД — у 83,1%. Повысилась степень ночного снижения САД и ДАД, которая в исходном состоянии была недостаточна. В то же время выявлено увеличение благоприятного в плане прогноза варианта циркадного ритма САД и ДАД — количество пациентов, относящихся к категории *dippers*, достоверно возросло с 39 до 53 по САД ( $p < 0,05$ ) и с 38 до 52 по ДАД ( $p < 0,05$ ). Скорость распространения пульсовой волны достоверно снизилась с 10,3±1,0 до 9,6±0,8 м/с ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об улучшении эластичности сосудистой стенки. Лечение Амлодипин-Лизиноприлом вызывало и достоверный регресс ГЛЖ (Нечесова Т.А. и соавт., 2008).

Ф. Csaba и соавторами (2010) представлены результаты открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности и безопасности лечения Амлодипин-Лизиноприлом ALFESS, фаза III. Участники — амбулаторные пациенты в возрасте старше 55 лет с первичной АГ I или II степени, исходно принимавшие антагонист кальция и/или ингибитор АПФ, но с неудовлетворительными результатами. *Повышение дозы Амлодипин-Лизиноприла до 2 таблеток в сутки отмечали у 31,9% пациентов.* В дополнение к повышенной дозе Амлодипин-Лизиноприла 8,62% пациентов принимали гидрохлоротиазид. В целом лечение было эффективным у более чем 92% пациентов. АД достигло нормального уровня (а не только целевого) уже на втором визите (4-я неделя лечения) у подавляющего большинства пациентов с последующим усилением эффекта к окончанию исследования (12 нед). Частота сердечных сокращений у пациентов в процессе лечения не изменялась. Не отмечено также клинически значимых изменений физического состояния и кардиопульмонального статуса, клинически значимых отклонений в лабораторных анализах. Установлено значительное улучшение качества жизни больных. Переносимость Амлодипин-Лизиноприла была отличной либо хорошей у большинства пациентов. Серьезных побочных реакций или летальных исходов во время исследования не зафиксировано. Лишь 1/3 случаев из небольшого количества нежелательных явлений имела отношение к исследуемому препарату.

Учитывая тесную зависимость комплаенса пациента от простоты терапевтического режима, эффективным решением проблемы необходимого повышения дозы у ряда пациентов, получавших терапию Амлодипин-Лизиноприлом, явилось создание компанией «Рихтер Гедеон» препарата, содержащего комбинацию лизиноприла и амлодипина в дозе 20 мг и 10 мг соответственно. В Украине данная комбинация зарегистрирована в 2010 г (Амлодипин-Лизиноприл 20/10).

## **Выводы**

Несмотря на обширный арсенал высокоэффективных антигипертензивных препаратов, частота достижения целевого уровня АД в клинической практике по-прежнему остается невысокой. Между тем, неадекватно контролируемая АГ приводит к серьезным

последствиям, вызывая и ускоряя развитие сердечно-сосудистых, почечных и метаболических осложнений. Данные доказательной медицины свидетельствуют об эффективности проведения мероприятий по снижению АД до целевого уровня в отношении замедления прогрессирования или регресса поражения органов-мишеней, редукции риска кардиоваскулярных катастроф.

Старые и новые данные поддерживают комбинированную терапию как наиболее эффективную стратегию контроля АД. Низкодозовая комбинация двух антигипертензивных препаратов может обеспечить преимущества в качестве стартовой терапии АГ, особенно у больных с высокими значениями АД или высоким кардиоваскулярным риском. При необходимости дозу или количество препаратов следует повысить. Наряду с этим, одобряется широкое применение фиксированных комбинаций двух препаратов в 1 таблетке вследствие преимуществ, связанных с упрощением схемы терапевтического режима.

Комбинация ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция длительного действия (лизиноприл + амлодипин) позволяет достичь отличного антигипертензивного результата у широкого круга больных, в особенности у физически активных пациентов молодого возраста за счет улучшения физической работоспособности и повышения качества жизни. Благодаря усиленным органопротекторным свойствам она также эффективна у больных АГ с наличием поражений органов-мишеней, при сочетании АГ с СД или метаболическим синдромом. Кроме того, применение данной комбинации способствует улучшению переносимости и повышению безопасности лечения.

Результаты венгерского исследования HAMLET убедительно доказали эффективность комбинации лизиноприла (10 мг) с амлодипином (5 мг) по сравнению с монотерапевтическими подходами. С 2005 г. Данные многочисленных исследований продемонстрировали результативность и безопасность применения Амлодипин (5мг), лизиноприла (10мг) в различных группах больных АГ. Эффективным решением проблемы необходимости повышения дозы препарата для достижения целевого уровня АД у ряда пациентов, принимающих Амлодипин-Лизиноприл, явилась разработка препарата Амлодипин-Лизиноприл 20/10, содержащего комбинацию лизиноприла (20 мг) и амлодипина (10 мг).

## Литература

- Багрий А.Э. (2008а) Комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов: расширение возможностей лечения артериальной гипертензии. Внутренняя медицина, 4(10): ([internal.mif-ua.com/archive/issue-5470/article-5518/print.html](http://internal.mif-ua.com/archive/issue-5470/article-5518/print.html)).
- Багрий А.Э. (2008б) Комбинированная терапия в лечении артериальных гипертензий: уверенные шаги. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 11(1): 63.
- Березин А.Е. (2010) Модификация стратегии лечения артериальной гипертензии в контексте результатов доказательной медицины. Укр. мед. часопис, 1(75): 31–34 ([www.umj.com.ua/article/2966/](http://www.umj.com.ua/article/2966/); [www.umj.com.ua/uploads/archive/75/pdf/1577\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/uploads/archive/75/pdf/1577_rus.pdf)).
- Верткин А.Л., Тополянский А.В. (2010) Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты. РМЖ, 18(10): 708–710.
- Дзяк Г.В., Ханюков А.А, Кошка Т.А. (2008) Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата Амлодипин-Лизиноприл в лечении больных с артериальной гипертензией. Укр. мед. часопис, 1(63): 33–37 ([www.umj.com.ua/article/26/](http://www.umj.com.ua/article/26/); [www.umj.com.ua/uploads/archive/63/pdf/11\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/uploads/archive/63/pdf/11_rus.pdf)).

- Добровольский А.В. (2010) Результаты применения препарата Амлодипин-Лизиноприл® в лечении артериальной гипертонии (обзор опубликованных исследований). РМЖ, 18(5): 536–539.
- Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. (2007) Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертонии. РМЖ, 15(28): 2138–2142.
- Карпов Ю.А. (2009) Комбинированная терапия артериальной гипертонии: какая комбинация лучше? Ліки України, 3(129): 24–27.
- Коваленко В.Н., Свищенко Е.П.(ред.) (2009) Артериальная гипертензия у особых категорий больных. МОРИОН, Киев, 376 с
- Компендиум 2010 — лекарственные препараты (2010) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.) МОРИОН, Киев, С. Л-1794–1795.
- Колесник Т.В. (2009) Комбинированная антигипертензивная терапия. Ліки України, 5(131): 132–136.
- Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинина Т.В. (2008) Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом «Амлодипин-Лизиноприл» на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. Укр. мед. часопис, 6(68): 27–31.
- Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. и др. (2006) Возможности комбинированной антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ и дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 24(1): ([health-ua.com/articles/1502.html](http://health-ua.com/articles/1502.html)).
- Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. (2007) Комбинированная терапия артериальной гипертонии: что нового? РМЖ, 15(20): 1466–1471.
- Павлова О.С., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю. и др. (2009) Преимущества использования комбинированного антигипертензивного препарата Амлодипин-Лизиноприл в клинической практике. Ліки України, 9(135): 84–88.
- Подзолков В.И., Осадчий К.К. (2008) Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии. Лечащий врач, 6: 31–38.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скорик А.В., Некрасова Н.И. (2007) Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. Consilium Medicum, 9(11): 38–45.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.А. (2010) Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертонии. РМЖ, 18(3): 106–108.
- Свищенко Е.П., Безродная Л.В. (2008) Эссенциальная артериальная гипертензия. В кн.: В.Н. Коваленко (ред.). Руководство по кардиологии. МОРИОН, Киев, 1424 с.
- Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. та ін. (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», Київ, 55 с.
- Шевченко А.О. (2009) Лечение артериальной гипертонии у лиц старших возрастных групп. Кардиология, 1: 9–11.
- Юрьев К.Л. (2007) К вопросу о преимуществах комбинированной терапии при артериальной гипертензии. Амлодипин-Лизиноприл. Укр. мед. часопис, 1(57).
- Якименко Е.А., Севергина И.А., Поливода С.Н. (2009) Опыт длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина в лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия, 5(7): ([hypertension.mif-ua.com/archive/issue-10663/article-10679/](http://hypertension.mif-ua.com/archive/issue-10663/article-10679/)).

- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6): 1206–1252.
- Csaba F., Gyorgy A., Peter K. et al. (2010) Эффективность и безопасность фиксированной комбинации Амлодипина и Лизиноприла у пациентов с эссенциальной гипертензией (исследование ALFESS). *Ліки України*, 2: 29–34.
- Elliott W.J., Meyer P.M. (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 369(9557): 201–207.
- Ersoy C., Imamoğlu S., Budak F. et al. (2004) Effect of amlodipine on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha levels. *Indian J. Med. Res.*, 120(5): 481–488.
- Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L.; American Society of Hypertension Writing Group (2010) Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 4(1): 42–50.
- Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. (2010) Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 55(2): 399–407.
- Haller H. (2008) Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. *Int. J. Clin. Pract.*, 62(5): 781–790.
- Lewanczuk R., Tobe S.W. (2007) More medications, fewer pills: Combination medications for the treatment of hypertension. *Can. J. Cardiol.*, 23(7): 573–576.
- Ma G., Allen T.J., Cooper M.E., Cao Z. (2004) Calcium channel blockers, either amlodipine or mibefradil, ameliorate renal injury in experimental diabetes. *Kidney Int.*, 66(3): 1090–1098.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 28(12): 1462–1536.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 27(11): 2121–2158.
- National Institute of Clinical Excellence (NICE) (2004) Management of hypertension in adults in primary care. NICE Clinical Guideline 18: ([www.nice.org.uk/CG018](http://www.nice.org.uk/CG018)).
- Páll D., Katona E., Juhász M., Paragh G. (2006) Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents. *Orv. Hetil.*, 147(32): 1505–1511.
- Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. (1997) Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension*, 30(1 Pt. 1): 140–145.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. (2009) Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.*, 122: 290–300.
- Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al.; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society (2004) British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*, 328(7440): 634–640.