

## ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на предпринимаемые усилия по их профилактике и лечению. Одно из первых мест среди развитых стран по величине смертности от ССЗ занимает Россия [1]. Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ в нашей стране. Несмотря на то, что методы снижения артериального давления (АД) давно и хорошо известны, уровень оптимального контроля АД остается невысоким [2]. Современная концепция лечения АГ ставит своей целью снижение уровня не только АД, но и суммарного сердечно–сосудистого риска, обусловленного наличием факторов риска, поражений органов–мишеней, ассоциированных клинических состояний, усугубляющих течение заболевания и ухудшающих прогноз [3,4], т.к. известно, что адекватное лечение способствует снижению риска осложнений заболевания и увеличению продолжительности жизни [5].

При лечении больных АГ целевой уровень АД должен составлять менее 140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости терапии целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно–сосудистых осложнений необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее в течение 4 нед. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт.ст. При плохой переносимости снижения АД возможно его уменьшение в несколько этапов. На каждой ступени АД снижается на 10–15% от исходного уровня за 2–4 нед. с последующим перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД. Следующий этап снижения АД и, соответственно, усиление антигипертензивной терапии в виде увеличения доз или количества принимаемых препаратов возможны только при условии хорошей переносимости достигнутых величин АД. Использование этапной схемы снижения АД позволяет достичь целевого уровня АД и избежать эпизодов гипотонии, с которыми связано увеличение риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения систолического АД до 110–115 мм рт.ст. и диастолического АД – до 70–75 мм рт.ст. Особенно осторожно следует снижать АД у пожилых и больных, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. Медикаментозная терапия АГ основывается прежде всего на применении основных классов антигипертензивных препаратов, к которым относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), диуретики, антагонисты кальция (АК) и  $\beta$ -блокаторы. Эти препараты одинаково снижают АД, при этом у каждого есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях. В большинстве случаев эффективного контроля АД можно достигнуть только при использовании комбинированной терапии [4]. Показано, что комбинации препаратов всегда имеют преимущества в сравнении с монотерапией в снижении АД. Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. Например, при АГ 1–й степени и отсутствии высокого риска осложнений возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных. При АГ 2–й и 3–й степени и наличии факторов высокого риска в большинстве случаев может потребоваться комбинация из двух или трех препаратов.

В настоящее время возможно использование двух стратегий стартовой терапии АГ:

- монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости. К преимуществам комбинированной терапии также относятся следующие факторы: влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы; потенцирование антигипертензивных эффектов двух препаратов за счет синергизма действия;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- уменьшение количества требуемых визитов к врачу; возможность расширения показаний для назначения.

В последнее время было показано, что некоторые комбинации препаратов улучшают прогноз у лиц с АГ. Данные комбинации называются рациональными и преимущественно рекомендованы для лечения этих пациентов. К рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов относятся:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + антагонисты кальция (АК);
- ингибиторы АПФ + тиазидные диуретики;
- блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) + тиазидные диуретики;
- БРА + АК;
- тиазидные диуретики +  $\beta$ -адреноблокаторы;
- тиазидные диуретики + АК;
- $\beta$ -адреноблокаторы + дигидропиридиновые АК.

Выбор той или иной комбинации антигипертензивных препаратов в основном зависит от сопутствующих заболеваний. Рациональным представляется использование фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств с различными механизмами действия [6]. Преимуществом таких лекарственных форм перед 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 [7]. Фиксированные комбинации уменьшают количество таблеток, принимаемых пациентом и, упрощая терапевтический режим, способствуют повышению приверженности к лечению [8]. Преимущество предоставляется антигипертензивным препаратам длительного действия.

Из фиксированных комбинаций, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке, особого внимания заслуживает комбинация ингибитора АПФ с АК – препарат Экватор («Гедеон Рихтер», Венгрия), который успешно зарекомендовал себя при лечении АГ. Экватор является фиксированной комбинацией АК амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприла в соответствующих дозировках 5+10 мг и 10+20 мг. Такая комбинация высокоэффективна, имеет собственные доказательства благоприятного влияния на прогноз и хорошо переносится пациентами. Ингибитор АПФ и АК кардинально различаются механизмами действия, а их сочетанное применение потенцирует действие друг друга и обеспечивает эффективное снижение уровня АД. Данная комбинация эффективна у пациентов как с высокорениновыми, так и с низкорениновыми формами АГ [7]. Экватор отличается также выраженным гипотензивным действием в отношении и систолического, и диастолического АД за счет большого периода полувыведения, который составляет порядка 35–50 ч. Это позволяет Экватору равномерно контролировать АД в течение суток. Вследствие этого отмечается сравнительно большая эффективность препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером, 1 р./сут.) [9]. Препарат оказывает дозозависимое

действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью доза–концентрация в плазме крови. Важным является тот факт, что при развитии гипотензивного действия Экватора не происходит изменения частоты сердечных сокращений. Кроме того, препарат хорошо переносится пациентами [10].

Лизиноприл – ингибитор АПФ, входящий в состав препарата Экватор, увеличивает натрийурез, снижает симпатическую активность и вызывает расширение периферических сосудов посредством снижения образования ангиотензина II, норадреналина и альдостерона. Лизиноприл также повышает уровень брадикинина, обладающего сосудорасширяющим эффектом. Ингибиторы АПФ уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, обладают выраженной нефропротекцией, которая связана со снижением повышенного внутрисердечного давления и антипротеинурическим действием. Также было показано, что препараты этой группы значительно улучшают эластические характеристики крупных артерий, замедляют сосудистое ремоделирование и нормализуют нарушенную эндотелиальную функцию. Благоприятное влияние иАПФ на сосудистую стенку было доказано во многих крупных исследованиях [11]. Лизиноприл не является пролекарством и не требует первичной метаболической активации в печени, что делает возможным его применение при выраженной патологии печени.

Производное дигидропиридина – амлодипин – также входит в состав препарата Экватор. Амлодипин – это антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда III поколения, который блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточному накоплению кальция, оказывая сосудорасширяющее действие. Амлодипин эффективно снижает АД, не влияя на частоту сердечных сокращений у пациентов с АГ. Амлодипин не оказывает негативного воздействия на метаболические процессы, не изменяет уровень плазменных липидов, назначение амлодипина возможно пациентам с сопутствующими бронхиальной астмой, сахарным диабетом (СД) и подагрой. Предпосылками для появления фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла послужили результаты некоторых клинических исследований, в которых было показано, что сочетанная терапия этими препаратами в виде отдельных таблетированных форм оказывает выраженный гипотензивный эффект и отличается хорошей переносимостью у больных с АГ [12]. В дальнейшем, после появления препарата Экватор с фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла, были выполнены его клинические испытания у больных АГ и другими ССЗ.

Эффективность и хорошая переносимость препарата Экватор была подтверждена в венгерском многоцентровом рандомизированном исследовании HAMLET, в котором при лечении больных АГ был достигнут положительный терапевтический эффект более чем в 90% случаев [13]. Целью исследования явилось сравнение эффективности и переносимости монотерапии лизиноприлом 10 мг/сут. или амлодипином 5 мг/сут. с комбинированным применением препаратов в тех же дозах в течение 8 нед. терапии. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с нелеченной или плохо контролируемой эссенциальной АГ. В результате исследования было показано, что фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла не только эффективно снижает АД, но и способствует снижению риска кардиоваскулярных событий, обладает хорошей переносимостью и комплаентностью.

В другом клиническом проспективном открытом неконтролируемом исследовании участвовали 442 пациента в возрасте от 30 до 75 лет с АГ 1–3-й степени, имеющие высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, у которых отмечалась неэффективность гипотензивной терапии или ее отсутствие на момент включения [14]. Экватор назначался в стартовой дозе 1 или 1/2 таблетки в сутки. Целевым уровнем считалось АД <140/90 мм рт.ст. для лиц, не страдающих СД, и АД <130/80 мм рт.ст. для

больных СД. При необходимости врач увеличивал дозу Экватора и/или добавлял к терапии другой гипотензивный препарат. В результате было показано, что через 4 нед. от начала исследования 174 (48,9%) из 356 пациентов без СД достигли целевого уровня АД. Через 12 нед. от начала исследования удовлетворительный контроль АД был достигнут у 275 (77,3%) больных. Среди больных, страдающих СД (n=74), через 4 нед. приема Экватора целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. был достигнут у 12 пациентов (16,2%), а к моменту окончания исследования – у 26 (35,1%). Нежелательные явления были отмечены у 16 (3,7%) при заключительном визите, отмечались такие побочные эффекты, как отеки голеней (4,7%), сухой кашель (1,9%) и сердцебиение (1,9%). Эффективность лечения как хорошую (4 балла) и отличную (5 баллов) врачи оценили в 97,7% случаев, а больные – в 97,2% наблюдений. Хорошая и отличная переносимость Экватора была отмечена врачами в 96,7% случаев, больными – в 97,2%. Всего 4 пациента прекратили лечение в связи с побочными эффектами. Результаты этого исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Экватор при лечении пациентов с АГ. В дальнейшем достоверное снижение АД у больных АГ 2–3-й степени на фоне терапии препаратом Экватор было подтверждено в целом ряде других клинических исследований, в том числе и у больных с высоким сердечно–сосудистым риском с такими заболеваниями, как СД и ожирение [15].

Также в клинических исследованиях было показано положительное влияние препарата Экватор на органы–мишени при АГ. Так, через 90 дней применения Экватора было зарегистрировано достоверное уменьшение признаков гипертрофии миокарда левого желудочка [10]. Аналогичным образом данные о достоверном снижении массы миокарда левого желудочка на фоне 12–недельной терапии Экватором были получены и другими авторами [16]. При сочетании АГ с другими заболеваниями также было продемонстрировано положительное влияние препарата Экватор. Так, в одной из работ была показана эффективность применения Экватора у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких. При этом терапия этим препаратом в течение 16 нед. не только позволила эффективно снижать АД, но и уменьшить систолическое давление в легочной артерии и диастолический размер правого желудочка. Ни в одном случае не было зарегистрировано ухудшение функции внешнего дыхания [17].

Таким образом, препарат Экватор – фиксированная лекарственная комбинация амлодипина и лизиноприла – эффективно снижает АД, благоприятно влияет на органы–мишени, метаболически нейтральна и хорошо переносится больными. Сочетание амлодипина и лизиноприла существенно превосходит по антигипертензивному действию каждый из компонентов, используемых в отдельности. Применение препарата Экватор вносит незаменимый вклад в успешное лечение АГ.

## **Литература**

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. *Смертность от сердечно–сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. тер. и проф. 2002. № 3. С. 4–8.*
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. *Факторы, влияющие на смертность от сердечно–сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваск. тер. и проф. 2005. № 4(1). С. 4–9.*
3. Mancina G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007. *Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.*
4. *Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ),*

- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010.
5. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimal in hypertensive patients // *Blood Pressure*. 2001. Vol. 10. P. 62–73.
  6. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens*. 2009. Vol. 27 (11). P. 2121–2158.
  7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скорик А.В., Некрасова Н.И. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция // *Consilium Medicum*. 2007. № 9 (11). С. 38–45.
  8. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L.; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2010. Vol. 4(1). P. 42–50.
  9. Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации // *Тер. архив*. 2006. Т. 78 (5). С. 65–68.
  10. Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска) // *Якутский медицинский журнал*. 2008. № 4 (24). С. 9–12.
  11. Котовская Ю.В., Лобанкова Л.А. Лизиноприл: основные клинические исследования // *Клин. фармакол. и терапия*. 2002. Т. 11. № 4. С. 49–51.
  12. Naidu M.U., Usha P.R., Rao T.R., Shobha J.C. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension // *Postgrad Med J*. 2000 Jun. Vol. 76 (896). P. 350–353.
  13. Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok nevében . A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott AMlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei // *Hypertonia es nephrologia*. 2004. Vol. 8(2). P. 72–78.
  14. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Дзизинский А.А. Фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии у больных высокого сердечно-сосудистого риска // *Сибирский медицинский журнал*. 2009. № 5. С. 137–140.
  15. Цой С.О., Жампеисов Н.К., Гайпов А.Э., Магзумова Г.Е. Эффективность комбинированной гипотензивной терапии при лечении больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением. В сб.: VI конференция РДО // *Клиническая нефрология. Нефрология и диализ*. 2009. № 11 (4). С. 335.
  16. Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинина Т.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом Экватор на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией // *Укр. мед. часопис*. 2008. № 6 (68). XI/XII. С. 21–31.
  17. Кимеева М.Г., Ходарев С.В., Анисимова Е.А. Применение экватора у больных артериальной гипертензией в сочетании с обструктивной болезнью легких. В сб.: III Национальный конгресс терапевтов. М., 2008. С. 113–114.