

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА С АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.Е.Чазова¹, Л.Г.Ратова¹, С.В.Недогода², Ю.М.Лопатин³, Н.Б.Перепеч⁴, В.В.Цома²: ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ;

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет
Минздравсоцразвития РФ;

волгоградский областной клинический кардиологический центр;

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург.

Цель исследования

Сравнить эффективность лечения фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином в дозах 10/20 мг и 5/10 мг (Экватор, Gedeon Richter) и терапии эналаприлом без/с гидрохлортиазидом у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

В исследование были включены 93 пациента с АГ. В субанализ включен 51 пациент с АГ, принимавший препарат Экватор (39% мужчин и 61% женщин), в возрасте $50,6 \pm 11$ лет с длительностью АГ $8,1 \pm 5,4$ года. Исходно клиническое артериальное давление (АДкл) составило $149,3 \pm 10,1 / 91,7 \pm 7,9$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) - $74,4 \pm 9,5$ уд/мин. 57% (n=29) пациентов 1-й группы принимали низкодозовую, а 43% (n=22) 2-й группы - полнодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином.

Результаты

Пациенты, которым потребовалось назначение препарата Экватор в дозе лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг (2-я группа), были старше ($54,5 \pm 9,8$ против $47,7 \pm 10,9$ года, $p=0,05$) и исходно имели более высокий уровень АДкл ($154,8 \pm 9,7 / 93,8 \pm 9,5$ против $145,1 \pm 8,4 / 90,0 \pm 6,2$ мм рт. ст., $p=0,05$), креатинина ($91,1 \pm 19,8$ против $80,6 \pm 16,5$ мкмоль/л, $p=0,05$) и у них чаще выявлялось снижение скорости клубочковой фильтрации (у 36,4% против 17,2%, $p=0,05$). У пациентов 1-й группы АДкл снизилось на $26,1 \pm 12,6 / 14,8 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Во 2-й группе АДкл снизилось на $32,6 \pm 8,3 / 17,5 \pm 7,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Целевого уровня АД пациенты двух групп достигали одинаково часто (97% по сравнению с 96% пациентов соответственно; $p=нд$). Достоверного изменения ЧСС в обеих группах не было. Снижение величины микроальбуминурии и улучшение качества жизни было сопоставимо у пациентов обеих групп.

Заключение

Лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в дозах 10/20 мг и 5/10 мг позволяет достичь целевого уровня АД у большинства больных АГ 1-2-й степени тяжести, оказывает нефропротективный эффект и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, лизиноприл, амлодипин.

Лечение фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов (АГП) в настоящее время предпочтительно для пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Применение комбинации препаратов позволяет влиять сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня артериального давления (АД), обеспечивает наиболее эффективную органопroteкцию и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Одной из рациональных комбинаций считается сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК). Для АК и ИАПФ доказаны хорошая антигипертензивная эффективность в сочетании с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [2-5] и потенцирование антигипертензивного действия при совместном применении у больных АГ. Назначение этой комбинации особо показано пациентам с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, гиперурикемией и дислипидемией. Комбинацию двух препаратов в низких дозах назначают больным с высоким или очень высоким риском ССО уже на старте лечения [1]. Пациентам с АД 160/100 мм рт. ст. и выше с высоким и очень высоким риском ССО может быть сразу назначена полнородовая комбинированная терапия.

В Российской Федерации проведено рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование, в котором изучались эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ лизиноприла и дигидропиридинового АК амлодипина в сравнении с эналаприлом в виде моно- и комбинированной терапии у пациентов с АГ. В исследование были включены 93 пациента из 4 центров в Волгограде, Москве и Санкт-Петербурге. В последующем был проведен субанализ у группы пациентов, принимавших низко- и полнородовую комбинацию лизиноприла с амлодипином.

Цель исследования

Сравнить эффективность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ лизиноприла с дигидропиридиновым АК амлодипином в дозах 10/20 мг и 5/10 мг (Экватор, Gedeon Richter) и терапии эналаприлом без/с гидрохлортиазидом (ГХТ) у больных АГ.

Материалы и методы

Продолжительность исследования составила 24-25 нед для каждого больного. В исследование включали пациентов с АГ 1 и 2-й степени в возрасте 18-75 лет с впервые выявленной АГ или не принимающих регулярно АГП в течение последнего месяца либо получающих неэффективную монотерапию любым классом АГП (АДМ40/90 мм рт. ст.) и индексом массы тела (ИМТ) 40 и менее кг/м², подписавших информированное согласие. Критерии исключения:

- повышенная чувствительность, аллергические реакции или нежелательные явления, возникавшие на фоне приема ИАПФ и/или АК и/или ГХТ любой давности;
- участие пациента в другом исследовании;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) и выше по NYHA;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия II ФК и более;
- острый или перенесенный инфаркт миокарда;
- нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- вторичная АГ;
- почечная недостаточность (креатинин более 160 мкмоль/л, гиперкалиемия);

- печеночная недостаточность: превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более;
- СД типа 1;
- декомпенсация СД типа 2 на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов;
- любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии;
- дыхательная недостаточность II и более ФК, заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо некомпенсированный гипотиреоз);
- регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов;
- неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста;
- беременность и период лактации;
- алкоголизм и наркомания;
- онкологические заболевания в анамнезе менее 5-летней давности.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, были рандомизированы на 2 группы в соотношении 3 к 2. При проведении процедуры слепой центральной рандомизации с помощью телефона каждому пациенту присваивали индивидуальный рандомизационный номер. Пациенты 1-й группы начали лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином 10+5 мг, а 2-й – эналаприлом 20 мг/сут. Впоследствии при необходимости дозу препарата Экватор удваивали (лизиноприл с амлодипином 20+10 мг), а к монотерапии Эналаприлом добавляли ГХТ 12,5 мг/сут. Все больные, достигшие целевого уровня АД или адекватного антигипертензивного эффекта (снижение систолического АД – САД и/или диастолического АД – ДАД менее чем на 10% от исходного), через 6 нед лечения продолжили участие в исследовании. Предполагалось, что при отсутствии адекватного антигипертензивного эффекта через 6 нед лечения препаратом Экватор или Эналаприлом с ГХТ пациенты будут выведены из исследования и получат рекомендации по дальнейшему лечению, однако этого не потребовалось. После начала лечения пациенты посетили клинику через 3, 6, 12 и 24 нед. На каждом визите измеряли ЧСС, АД, проводили оценку неблагоприятных явлений и сопутствующей терапии. Суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, лабораторные исследования, оценку состояния функции почек и качества жизни проводили дважды - исходно и в конце исследования. Оценка качества жизни проведена с использованием общего (шкала EuroQol) и специализированного (качество жизни у больных гипертонической болезнью - стандартизированный опросник, адаптированный с GQI - The Goteborg quality of life Instrument) опросников. Анкеты больные заполняли самостоятельно, без участия врача и других лиц.

В субанализ был включен 51 пациент с АГ, принимавшие препарат Экватор (39% мужчин и 61% женщин), в возрасте $50,6 \pm 11$ лет, с длительностью АГ $8,1 \pm 5,4$ (1-26) лет, ИМТ $29,0 \pm 4,3$ кг/м². Опыт приема АГП в прошлом имели 90% пациентов. На момент включения в исследование клиническое АД (АДкл) составило $149,3 \pm 10,1/91,7 \pm 7,9$ мм рт. ст., ЧСС - $74,4 \pm 9,5$ уд/мин. Факторы риска имели у большинство включенных пациентов: дислипидемию - 74,5%, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний - 64,7%, нарушенную толерантность к углеводам - 27,5%, курение - 13,7%. Наличие поражения органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка по данным ЭКГ выявлено у 7,8% пациентов; атеросклеротические бляшки в аорте или крупных артериях - у 29,4%; микроальбуминурия (МАУ) по данным проведенного обследования - у 47,1% пациентов; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD формуле - у 25,5%. Осложнения АГ и ассоциированные клинические состояния в виде ИБС имели 9,8% пациентов; СД - 2% и острое нарушение мозгового кровообращения - 2%.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SAS (Статистическая Система Анализа, Версия 6.12), предусматривающих возможность пара- и непараметрического анализа. При проведении анализа исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm std$.

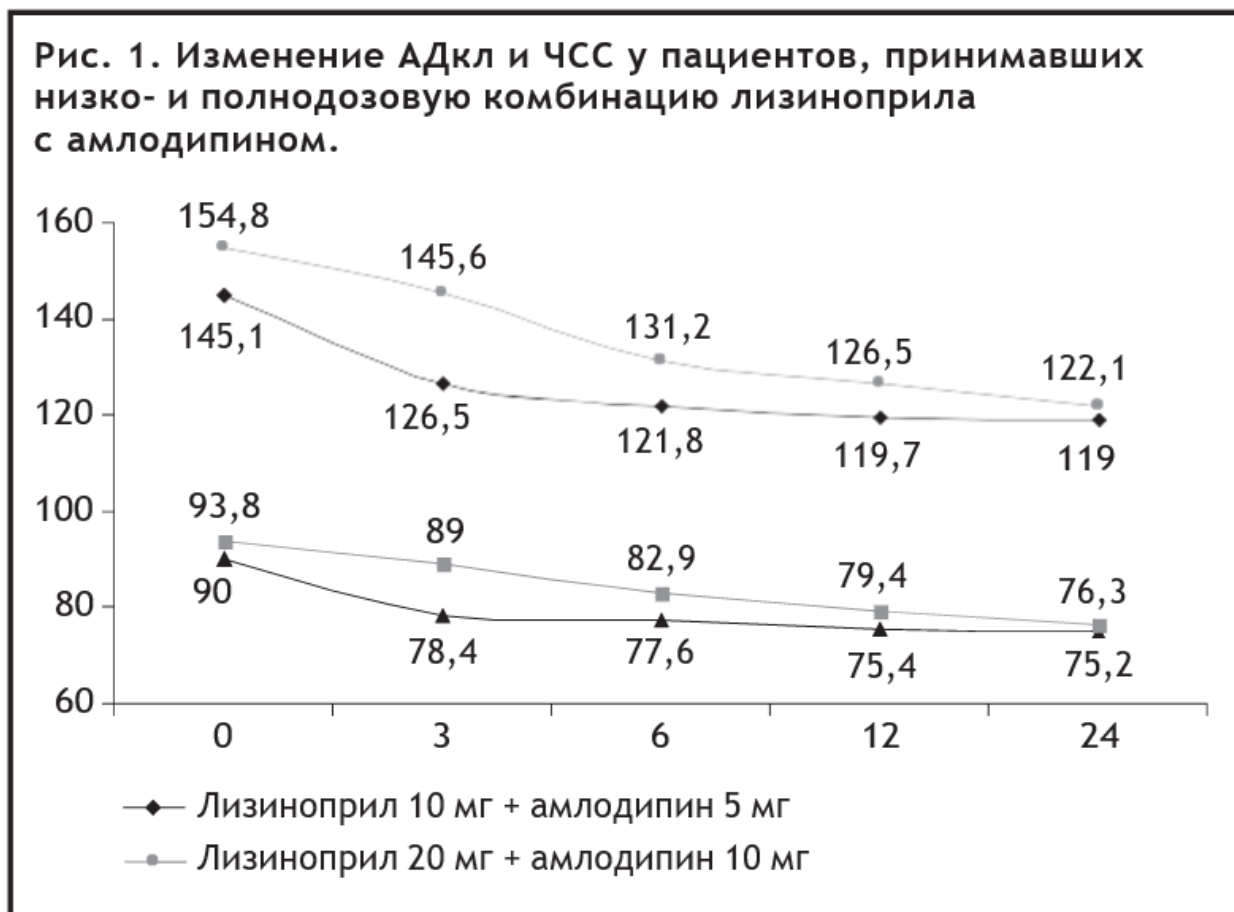
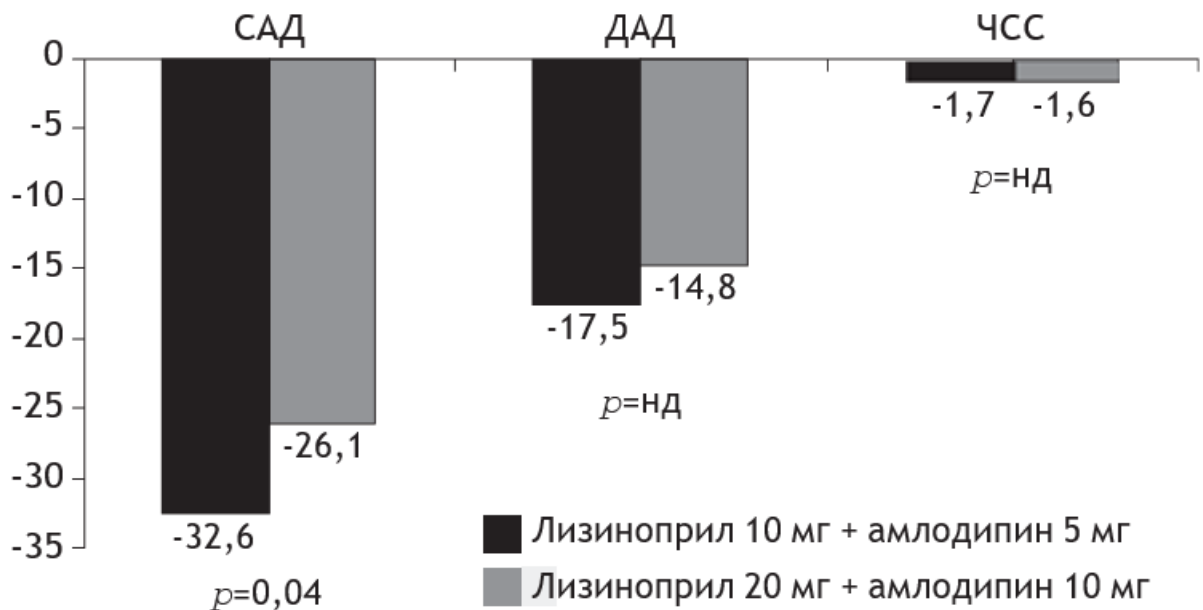


Рис. 2. Снижение АДкл и ЧСС у пациентов, принимавших низко- и полнодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином через 24 нед лечения.



Результаты

Всем пациентам, рандомизированным в группу лечения лизиноприлом с амлодипином ($n=51$), была начата терапия препаратом Экватор в низкой дозе (лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг). В первые 3 нед лечения наблюдалось статистически достоверное снижение АДкл с $149,3 \pm 10,1 / 91,7 \pm 7,9$ мм рт. ст. до $134,8 \pm 17,8 / 83,0 \pm 9,4$ мм. рт. ст. ($p < 0,0001$) при отсутствии динамики ЧСС (исходно $74,4 \pm 9,5$ уд/мин и через 3 нед терапии $74,3 \pm 9,4$ уд/мин; $p = \text{нд}$). У 31% пациентов, не достигших целевого уровня АД, доза препарата Экватор была увеличена вдвое (лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг/сут). На последующих визитах еще часть пациентов были переведены на полнодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином. В результате к окончанию исследования 57% ($n=29$) пациентов (1-я группа) принимали низкодозовую, а 43% ($n=22$) – полнодозовую (2-я группа) комбинацию лизиноприла с амлодипином. Пациенты, которым потребовалось назначение лизиноприла 20 мг + амлодипина 10 мг/сут, были старше ($54,5 \pm 9,8$ против $47,7 \pm 10,9$ лет соответственно, $p = 0,05$) и исходно имели более высокий уровень АДкл ($154,8 \pm 9,7 / 93,8 \pm 9,5$ против $145,1 \pm 8,4 / 90,0 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,05$) и АД по данным суточного мониторирования (см. таблицу). Помимо этого, пациенты, которым потребовалось увеличение доз лизиноприла и амлодипина, имели более высокий уровень креатинина ($91,1 \pm 19,8$ против $80,6 \pm 16,5$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,05$) и у них чаще выявлялось снижение СКФ (у 36,4% против 17,2% соответственно, $p = 0,05$).

У пациентов, принимавших низкодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином (10 мг + 5 мг, $n=29$), через 3 нед наблюдалось статистически достоверное снижение АДкл с $145,1 \pm 8,4 / 90,0 \pm 6,2$ до $126,5 \pm 18,5 / 78,4 \pm 6,5$ мм. рт. ст. ($p < 0,0001$) при отсутствии динамики ЧСС (исходно $73,2 \pm 9,9$ уд/мин и через 3 нед терапии $72,7 \pm 9,8$ уд/мин; $p = \text{нд}$).

При последующем наблюдении АД продолжало снижаться, однако его изменение не было достоверным (рис. 1). Адекватный антигипертензивный эффект на фоне лечения препаратом Экватор был у всех пациентов, целевого уровня АД достигли

97%. За 24 нед лечения лизиноприлом + амло дипином в дозах 10+5 мг/сут существенно снизилось АДкл до 119,0±10,8/75,2±8,2 мм рт. ст. (ДАД -26,1±12,6/-14,8±9,2 мм рт. ст., $p<0,0001$) при практически неизменной ЧСС (ДЧСС -1,6±8,4 уд/мин, $p=нд$) (см. рис. 1, 2). Целевого уровня АД достигли 97% пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести. По данным СМАД по сравнению с исходными показателями также наблюдалось достоверное снижение АД как в дневные, так и в ночные часы (см. таблицу). В группе пациентов, которым доза препарата Экватор была увеличена вдвое ($n=22$), в первые 3 нед лечения тоже наблюдалось статистически достоверное снижение АДкл с 154,8±9,7/93,8±9,5 до 145,6±8,9/89,0±9,3 мм рт. ст. ($p<0,0001$) при отсутствии динамики ЧСС (исходно 76,0±8,8 уд/мин и через 3 нед терапии 76,5±8,6 уд/мин, $p=нд$). Перевод пациентов на прием полнодозовой комбинации препарата Экватор позволил дополнительно снизить АД в последующие недели до 131,2±13,2/82,9±10,7 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и достичь целевого уровня АД у 54,6% пациентов (см. рис. 1). В целом за 24 нед лечение лизиноприлом 20 мг и амлодипином 10 мг/сут позволило снизить АДкл до 122,1±11,8/76,3±9,2 мм рт. ст. (ДАД -32,6±8,3/-17,5±7,9 мм рт. ст., $p<0,0001$) при практически неизменной ЧСС (ДЧСС -1,7±6,4 уд/мин, $p=нд$) (см. рис. 1, 2) и достичь целевого уровня АД у 96% пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести. Снижение АДкл подтверждено данными суточного мониторирования (см. таблицу).

Динамика показателей суточного профиля АД при лечении фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином

Показатель	Исходно	Через 24 нед	Дельта	p между группами			
	Л 10 мг + А 5 мг	Л 20 мг + А 10 мг	Л 10 мг + А 5 мг	Л 20 мг + А 10 мг	Л 10 мг + А 5 мг		Л 20 мг + А 10 мг
24 ч САД, мм рт. ст.	139,0±12,9	147,2±13,7*	123,5±9,3	124,1±7,0	-	-	нд
ДАД, мм рт. ст.	86,4±9,5	91,4±9,1*	76,5±5,8	76,2±8,0	-9,9±11,7	-15,2±9,4	нд
ЧСС, уд/мин	75,5±12,5	74,8±9,6	70,5±11,4	75,7±11,2	-5,1±10,0	1,0±14,1	нд
День САД, мм рт. ст.	142,6±12,7	151,3±13,4*	127,2±10,8	126,6±6,8	-	-	0,0 3
ДАД, мм рт. ст.	89,5±9,0	94,8±9,7*	80,1±6,8	78,4±7,5	-9,5±11,9	-16,4±8,6	0,0 2
ЧСС, уд/мин	78,0±12,1	77,0±9,1	75,3±11,1	80,5±12,8	-2,7±8,7	3,5±13,8	0,0 4
Ночь САД, мм рт. ст.	130,7±17,6	136,8±19,1	114,5±10,7	114,3±11,4	-	-	нд
ДАД, мм рт. ст.	79,8±12,1	81,9±9,5	69,4±7,5	68,0±10,2	-	-	нд
ЧСС, уд/мин	68,3±13,7	65,6±10,6	63,0±11,3	63,4±7,6	-5,3±14,6	-2,3±14,0	нд

Примечание. * $p<0,05$ между группами исходно. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Переносимость лечения обеих доз фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином была хорошей. Побочные явления терапии наблюдались редко (у 5,3% пациентов), чаще носили преходящий характер, не зависели от доз препаратов и потребовали отмены лечения у 2% пациентов. Отеки голеней были у 1 пациента на фоне приема лизиноприла с амлодипином в дозе 10 мг + 5 мг. В Российском рандомизированном исследовании Экватор (Эффективность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ лизиноприла и дигидропиридинового АК амлодипина в сравнении с эналаприлом в виде моно- и комбинированной терапии у пациентов с АГ) применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином позволило эффективно снизить АД уже в первые недели лечения, достичь его целевого уровня у большинства пациентов и характеризовалось хорошей переносимостью. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными других исследований, доказавших преимущества старта лечения с комбинации АГП по сравнению с монотерапией [1].

Помимо снижения АД лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином сопровождалось выраженным нефропротективным эффектом, который не зависел от принимаемой дозы препаратов. За 24 нед лечения низкодозовой комбинацией лизиноприла с амлодипином величина МАУ уменьшилась с $26,6 \pm 27,8$ до $13,0 \pm 9,5$ мг/сут (DMAУ $-13,6 \pm 25,7$ мг/сут, $p < 0,001$). У пациентов, принимавших полную дозу комбинации, МАУ исходно составляла $33,2 \pm 19,8$ мг/сут и уменьшилась до $19,3 \pm 13,9$ мг/сут (DMAУ $-13,9 \pm 23,3$ мг/сут, $p < 0,001$). Достоверного изменения биохимических показателей (креатинин, глюкоза, натрий, калий, общий холестерин, показатели липидного спектра и триглицериды), а также СКФ по MDRD формуле в обеих группах не отмечено.

Снижение АД и достижение его целевого уровня сочеталось с достоверным сопоставимым улучшением показателей, отражающих качество жизни пациентов. По данным специализированной анкеты GQI уменьшилась выраженность жалоб, связанных с наличием повышенного АД. Лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в дозах 10+5 мг и 20+10 мг/сут привело к снижению количества баллов по анкете GQI с 29,5 до 23,8 ($p < 0,001$) и повышению общего качества жизни, оцененного по шкале EuroQoI (с 74,8 до 85,2 баллов, $p < 0,001$). На последнем визите доктора и пациенты оценивали эффективность и результаты лечения. Доктора оценили эффективность/результаты лечения как очень хорошую и хорошую в 98 и 90% случаев, а пациенты в 100 и 98% соответственно, при этом оценки в обеих группах не достоверно не различались.

Заключение

Фиксированная комбинация ИАПФ лизиноприла и АК амлодипина (Экватор, Gedeon Richter) позволяет достигать целевого уровня АД у подавляющего числа пациентов с АГ 1–2-й степени через 6 нед терапии. При этом достоверное снижение АД отмечается уже на 3-й неделе лечения при хорошей переносимости. Снижение АД на фоне лечения препаратом Экватор сопровождается нефропротективным эффектом (достоверным уменьшением МАУ) и повышением качества жизни, которые не зависят от дозы препарата. Учитывая полученные результаты, можно рекомендовать рассмотреть возможность назначения фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином в дозе 20 мг + 10 мг пациентам со 2-й степенью тяжести АГ при наличии снижения у них СКФ.

Литература

1. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.*
2. *Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. Dis Chest 1969; 56 (1): 43–52.*
3. *Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension 1989; 13 (Suppl. 5): 12.*
4. *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360 (9349): 1903–13.*
5. *Miura K, Daviglius ML, Dyer AR et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Arch Intern Med 2001; 161 (12): 1501–08.*