

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИН-ЛИЗИНОПРИЛ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ОБЗОР ОПУБЛИКОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Добровольский А.В.

Для цитирования: Добровольский А.В. Результаты применения комбинации амлодипин-лизиноприл в лечении артериальной гипертензии (обзор опубликованных исследований) // РМЖ. 2010. №5. С. 236

Введение Результаты крупных контролируемых клинических испытаний (Stop-Hypertension, HOT, ALLHAT и др.) [1–3], а также выполненные в разных странах мира (включая Россию) обсервационные фармакоэпидемиологические исследования [4–8] свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–й степени и практически всем пациентам с АГ 2–3–й степени для достижения оптимального контроля артериального давления (АД) необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных препаратов. Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное назначение гипотензивных средств с различными механизмами действия делает возможным более быстрое и стойкое снижение АД до целевого уровня, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД, обеспечивает более эффективную защиту органов–мишеней, а также снижает частоту возникновения побочных эффектов [9,10]. Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность лечению. Одним из путей решения данной проблемы являются фиксированные комбинированные лекарственные средства.

Результаты крупных контролируемых клинических испытаний (Stop-Hypertension, HOT, ALLHAT и др.) [1–3], а также выполненные в разных странах мира (включая Россию) обсервационные фармакоэпидемиологические исследования [4–8] свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–й степени и практически всем пациентам с АГ 2–3–й степени для достижения оптимального контроля артериального давления (АД) необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных препаратов. Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное назначение гипотензивных средств с различными механизмами действия делает возможным более быстрое и стойкое снижение АД до целевого уровня, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД, обеспечивает более эффективную защиту органов–мишеней, а также снижает частоту возникновения побочных эффектов [9,10]. Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность лечению. Одним из путей решения данной проблемы являются фиксированные комбинированные лекарственные средства. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке в виде комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой представлены практически все рациональные сочетания гипотензивных средств. Некоторые из них (например, фиксированные сочетания ингибиторов АПФ с диуретиками) уже заняли определенное место в ряду наиболее часто применяемых кардиотропных средств. Другие комбинированные препараты относительно недавно стали доступны практикующим врачам. К наиболее удачной современной базовой комбинации гипотензивных средств относится комбинация амлодипин-лизиноприл, содержащий фиксированную комбинацию лизиноприла в дозе 10 мг и амлодипина в дозе 5 мг. Теоретические предпосылки целесообразности совместного применения амлодипина и лизиноприла при артериальной гипертензии (в том числе у пациентов с ишемической

болезнью сердца, сахарным диабетом и заболеваниями почек) подробно обсуждаются в целом ряде публикаций [11–15]. В нескольких маскированных и открытых клинических исследованиях было установлено, что сочетанная терапия амлодипином и лизиноприлом в виде отдельных таблетированных препаратов и в индивидуально подобранных дозах оказывает выраженный гипотензивный эффект¹ и отличается хорошей переносимостью у больных с умеренной и тяжелой АГ [16–21], а также уменьшает диастолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью [22,23] и снижает альбуминурию у лиц с СД 2–го типа и диабетической нефропатией [24]. Целью настоящей публикации является анализ результатов применения комбинации амлодипин-лизиноприл у различных групп больных АГ. Применение комбинации амлодипин-лизиноприла при гипертонической болезни. Влияние на артериальное давление. В ряде публикаций анализируется эффективность комбинации амлодипин-лизиноприл у больных АГ без сосудистых осложнений и иных сопутствующих заболеваний. Например, одной из задач исследования, выполненного Козыренко А.В. [25], являлось изучение эффективности фиксированной низкодозовой комбинации амлодипина и лизиноприла у мужчин молодого и среднего возраста (офицеров–контрактников), страдающих АГ. Установлено, что через 12 нед. терапии целевые значения систолического (<140 мм рт.ст.) и диастолического (<90 мм рт.ст.) АД были достигнуты соответственно в 91,3% и 87,0% случаев.

В наиболее обширное проспективное открытое неконтролируемое исследование, выполненное Протасовым К.В. с соавт. [26], были включены 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 в исследование. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца, церебро–васкулярной болезнью, хронической сердечной недостаточностью, больные сахарным диабетом (СД) 1–го типа (а также СД 2–го типа в фазе декомпенсации) и хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки ≥ 220 мкмоль/л). Комбинация амлодипин-лизиноприл 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 недостижении целевого уровня АД лечащий врач имел право увеличить дозу комбинации амлодипин-лизиноприл и/или добавить к терапии другой гипотензивный препарат. По окончании исследования оценивали мнение врача и больного об эффективности и переносимости препарата по пятибалльной системе. Полный курс лечения закончили 430 больных (184 мужчины и 246 женщин, средний возраст $58,0 \pm 9,5$ года). Срок лечения составил 12–14 нед. (в среднем 12,6 нед.). 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 2–го типа (n=74), через 4 нед. приема препарата целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. был достигнут у 12 пациентов (16,2%), а к моменту окончания исследования – в 26 (35,1%) случаях.

Нежелательные явления за время лечения были отмечены у 47 (10,9%) больных через 4 нед. лечения и у 16 (3,7%) – при заключительном визите (12–14 нед. терапии). Редко отмечались такие побочные эффекты как отеки голеней (4,7% случаев), сухой кашель (1,9% случаев) и сердцебиение (1,9% случаев). Эффективность лечения как хорошую (4 балла) и отличную (5 баллов) врачи оценили в 97,7% случаев, больные – в 97,2% наблюдений. Хорошая и отличная переносимость комбинации амлодипин-лизиноприла была отмечена

врачами в 96,7% случаев, больными – в 97,2% случаев. Всего 4 пациента прекратили лечение в связи с побочными эффектами [26].

Достоверно снижение офисного и среднесуточного кровяного давления у больных АГ 2–3–й степени на фоне терапии комбинацией амлодипин-лизиноприл было выявлено и в целом ряде других открытых клинических испытаний [27–30]. Так, В.А Фомина с соавт. [29] и Г.В. Дзяк с соавт. [30] сообщают о достижении целевого уровня АД у 90–100% пациентов, включенных в исследование. По данным С.Н. Морозова с соавт. [28], целевой уровень АД к концу 12–недельного лечения удалось достичь у 31% мужчин и у 40% женщин. Одним из возможных объяснений таких различий является неодинаковая расовая принадлежность пациентов, включенных в указанные исследования. Так, в работах В.А. Фоминой с соавт. и Г.В. Дзяк с соавт. комбинация амлодипин-лизиноприл назначалась лицам, проживающим в Европейской части России и в Украине, тогда как С.Н. Морозов с соавт. изучали эффективность этого препарата у жителей Якутии.

Влияние на гипертрофию левого желудочка

Одной из задач гипотензивной терапии наряду со снижением АД является защита органов–мишеней, и в первую очередь влияние на гипертрофию левого желудочка. Эхокардиографические изменения на фоне терапии Комбинация амлодипин-лизиноприлом® были проанализированы в нескольких исследованиях. Так, С.Н. Морозов с соавт. уже через 90 дней применения комбинации амлодипин-лизиноприл зарегистрировали высокодостоверное уменьшение признаков гипертрофии левого желудочка (снижение толщины задней стенки левого желудочка у мужчин с $12,51 \pm 0,32$ мм до $9,48 \pm 1,5$ мм и у женщин с $12,25 \pm 0,15$ мм до $10,43 \pm 1,7$ мм; уменьшение толщины межжелудочковой перегородки у мужчин с $13,32 \pm 0,71$ мм до $9,89 \pm 1,2$ мм и у женщин с $14,52 \pm 0,55$ мм до $10,65 \pm 2,1$ мм; снижение массы миокарда левого желудочка у мужчин с $302,45 \pm 8,19$ г до $268,37 \pm 4,7$ г и у женщин с $314,55 \pm 2,97$ г до $280,34 \pm 1,3$ г; во всех случаях $p < 0,001$) [28]. По данным С.М. Кахрамановой и А.Б. Бахшалиева, терапия комбинацией амлодипин-лизиноприл на протяжении 12 нед. приводила к снижению индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в среднем с $181,5$ ($141–223$) г/м² до $160,1$ ($123–209$) г/м² ($p < 0,005$). [31]. Аналогичным образом, данные о достоверном снижении ИММЛЖ на фоне 12–недельной терапии комбинацией амлодипин-лизиноприл были получены и другими авторами [30,32].

Применение комбинации амлодипин-лизиноприл у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями других органов и систем. АГ и заболевания органов внутренней секреции В связи с частой коморбидностью АГ и расстройств углеводного обмена особый интерес представляют результаты применения комбинации амлодипин-лизиноприл у больных СД и нарушением толерантности к глюкозе. Так, в исследовании С.О. Цой с соавт. была изучена эффективность препарата у 20 пациентов с СД 2–го типа и ожирением. Установлено, что комбинация амлодипин-лизиноприл в дозе 1 таблетка в сутки существенно снижает АД (целевой уровень кровяного давления через 2 нед. терапии был достигнут в 80% случаев) [33].

В другом небольшом исследовании ($n=26$) было показано, что у пациентов с метаболическим синдромом комбинация амлодипин-лизиноприл не только эффективно снижает АД (целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст. через 12 нед. лечения был достигнут в 85% случаев), но также существенно снижает содержание глюкозы натощак ($5,6 \pm 0,8$ ммоль/л против $6,5 \pm 1,2$ ммоль/л до начала лечения), постпрандиальный уровень глюкозы

($7,3 \pm 0,2$ ммоль/л против исходного $8,1 \pm 0,4$ ммоль/л), уровень С-пептида ($3,2 \pm 0,2$ нг/мл против исходного $4,2 \pm 1,3$ нг/мл; $p < 0,03$) и содержание триглицеридов в плазме крови (до $2,2 \pm 0,8$ ммоль/л против исходного $3,1 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,04$). Содержание инсулина достоверно не изменилось ($18,6 \pm 2,3$ мкМЕ/мл и $19,6 \pm 2,4$ мкМЕ/мл соответственно). Таким образом, комбинация амлодипин-лизиноприл оказывает благоприятное воздействие на углеводный и липидный обмен при метаболическом синдроме [34].

В некоторых исследованиях анализируется эффективность комбинации амлодипин-лизиноприла при АГ в сочетании с иными, нежели нарушения углеводного обмена, эндокринологическими заболеваниями. В частности, А.М. Мусин с соавт. применяли комбинацию амлодипин-лизиноприл для лечения пациентов с АГ III степени и декомпенсированным гипотиреозом ($n=35$). В качестве контрольной группы были выбраны пациенты с эссенциальной АГ 3-й степени ($n=12$), получавшие монотерапию амлодипином. С целью коррекции гипотиреоза больным основной группы назначался L-тироксин в дозе 125–150 мкг/сут. Как показали результаты исследования, в основной группе по сравнению с контролем отмечалось достоверно более низкое АД в течение суток (снижение среднего систолического АД до $141,0 \pm 1,6$ мм рт.ст и среднего диастолического АД до $91,0 \pm 2,1$ мм рт.ст.; в обоих случаях $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой); отсутствие подъемов АД в утренние часы и нормальная вариабельность АД в течение суток [35,36].

АГ и атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы

Несмотря на то, что сочетание гипертонической болезни и заболеваний, обусловленных атеросклерозом различных локализаций (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и др.), очень часто встречается в повседневной практике, возможность применения комбинации амлодипин-лизиноприл у таких больных остается почти неизученной. Сообщается лишь, что комбинация амлодипин-лизиноприл способен предотвращать возникновение (или снижать продолжительность) эпизодов безболевой ишемии миокарда у лиц с АГ и субклиническим атеросклеротическим поражением коронарных артерий. [37]. Кроме того, данные небольшого исследования Л.В. Чичановской с соавт. свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения комбинации амлодипин-лизиноприл для коррекции АД у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [38]. Однако для подтверждения этих результатов, безусловно, требуются более обширные и хорошо спланированные контролируемые клинические испытания.

АГ и заболевания почек

Анализу эффективности комбинации амлодипин-лизиноприл у лиц с АГ и заболеваниями почек посвящено несколько исследований. В частности, сообщается, что применение указанного препарата у больных хроническим гломерулонефритом не только эффективно стабилизирует АД, но также снижает активацию системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» [39] и улучшает показатели внутривисочечной гемодинамики [40], способствуя таким образом сохранению функции почек и замедляя прогрессирование ХПН.

АГ и заболевания других органов

Известно, что комбинация амлодипин-лизиноприл воздействует только на сердечно-сосудистую систему и функцию почек, не оказывая влияние на другие органы и системы и

не ухудшая течение сопутствующих соматических заболеваний [41]. Например, в исследовании М.Г. Кимеевой с соавт. сообщается о положительном опыте применения комбинации амлодипин-лизиноприл 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 [42].

Заключение

Комбинация амлодипина с лизиноприлом оказывает выраженное гипотензивное действие, обеспечивает защиту органов-мишеней и характеризуется хорошей переносимостью. Не вызывает сомнения высокая эффективность препарата при гипертонической болезни. Накоплен существенный положительный опыт применения комбинации амлодипин-лизиноприл для коррекции АГ у больных с нарушениями углеводного обмена, гипотиреозом и заболеваниями почек.

По данным всех авторов, сочетание амлодипина и лизиноприла существенно превосходит по антигипертензивному действия каждый из компонентов, применяемый в виде монотерапии.