

## Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

**Цель.** Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций амлодипина и лизиноприла (Экватор) с эналаприлом и гидрохлортиазидом (Ко-ренитек) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2 ст. тяжести высокого и очень высокого риска, не нормализовавших артериальное давление (АД) на предшествующей монотерапии.

**Материал и методы.** Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (по 27 человек в каждой). После 14 сут. «отмывочного периода» больные получали в течение 6 мес. по 1 таблетке утром амлодипин (5 мг) + лизиноприл (10 мг) (Экватор) или эналаприл (20 мг) + гидрохлортиазид (12,5 мг) (Ко-ренитек).

**Результаты.** Через 6 мес. >78% пациентов на терапии Экватором достигли целевых уровней АД, в отличие от пациентов, принимавших Ко-ренитек. Было выявлено значимое сниже-

ние толщины миокарда задней стенки левого желудочка и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны на терапии Экватором, чем при приеме Ко-ренитека. В отличие от Ко-ренитека терапия Экватором достоверно улучшала показатели липидного обмена.

**Заключение.** По своей антигипертензивной активности, способности уменьшать гипертрофию левого желудочка и улучшать эластичность артерий Экватор превосходил Ко-ренитек. Аналогичная зависимость выявлена и в отношении показателя Т/Р.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия.

Поступила 01/03–2013

Принята к публикации 01/03–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 25–29

### Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyayeva A. A., Tsoma A. V., Salasyuk A. S.

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

**Aim.** To compare clinical effectiveness and tolerability of the fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine (Ekvator) and enalapril/hydrochlorothiazide (Co-renitec) in high and very-high risk patients with Stage I–II arterial hypertension, whose blood pressure (BP) levels were not normalised during the preceding antihypertensive monotherapy.

**Material and methods.** This blind, randomised (envelope method), parallel study included 27 patients in each group. For 6 months, participants received the first medication (1 tablet a day, in the morning). After the 14-day wash-out phase, they were switched to another medication and received either Ekvator (lisinopril 10 mg plus amlodipine 5 mg) or Co-renitec (enalapril 20 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg).

**Results.** After 6 months of the treatment, more than 78% of the patients

receiving Ekvator achieved target BP levels, in contrast to the participants receiving Co-renitec. Moreover, the treatment with Ekvator was associated with a significant reduction in the myocardial thickness of the posterior left ventricular wall and the carotid-femoral pulse wave velocity, as well as with a significant improvement in lipid metabolism parameters.

**Conclusion.** Ekvator was more effective than Co-renitec in terms of antihypertensive activity, left ventricular hypertrophy reduction, and arterial elasticity improvement, as well as trough/peak ratio improvement.

**Key words:** arterial hypertension, combination antihypertensive therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 25–29

В соответствии с современными подходами в лечении артериальной гипертензии (АГ) все большее значение приобретают комбинированные антигипертензивные препараты (АГП) как на начальном этапе терапии, так и для достижения целевого уровня артериального давления (АД) и лучшей защиты органов-мишеней [1, 4].

Помимо большей органопротекции к несомненным преимуществам комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) [4, 5] можно отнести:

- большую вероятность достижения целевого АД по сравнению с монотерапией, особенно у «проблемных» пациентов: сахарный диабет (СД), поражение почек, лица пожилого возраста, перенесшие инсульт (МИ);
- потенцирование антигипертензивного эффекта отдельных составляющих комбинации, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности;

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: (8442) 97–42–51

E-mail: nedogodasv@rambler.ru; elena-chumachek@yandex.ru

[Недогода С. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Чумачек Е. В. — аспирант, ассистент кафедры, Ледяева А. А. — ассистент кафедры, Цома В. В. — ассистент кафедры, Саласюк А. С. — аспирант кафедры].

— лучшую переносимость лечения и уменьшение числа неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) за счет того, что при научно-обоснованном подборе комбинации одно из лекарств нивелирует НЛР другого и наоборот.

На первом этапе становления комбинированной АГТ как альтернативы монотерапии вполне логичным было сравнение антигипертензивной активности и переносимости различных фиксированных комбинаций и монотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК) и рецепторов ангиотензина II (АРА) [6–10]. Все более широкое внедрение в реальную клиническую практику различных фиксированных комбинаций делает чрезвычайно актуальным их сравнение между собой. Однако в настоящее время подобные исследования единичны [11].

В этой связи было проведено прямое сравнительное исследование полноразовых фиксированных комбинаций амлодипин (5 мг) + лизиноприл (10 мг) (Экватор®, ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО, Венгрия) и эналаприла (20 мг) + гидрохлортиазида (Гхт) (12,5 мг) (Ко-ренитек).

## Материал и методы

Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций Экватора и Ко-ренитека проводилось у больных АГ 1–2 степеней (ст.) высокого и очень высокого риска, не нормализовавших АД на предшествующей монотерапии. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (гр.) (по 27 пациентов в каждой). До начала исследования больные подписывали информированное согласие. После 14 сут. «отмывочного периода» больные получали в течение 6 мес. по 1 таблетке утром амлодипин (5 мг) +

лизиноприл (10 мг) (Экватор) или эналаприл (20 мг) + Гхт (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ 1–2 ст. тяжести высокого и очень высокого риска и отсутствие целевого уровня АД при монотерапии. Диагноз поставлен на основании Российских рекомендаций по АГ, 4 пересмотр и Национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике 2011г [2, 3]. Стратификация риска проведена по шкале добавочного риска для пациентов АГ согласно Российским рекомендациям по АГ 4 пересмотра.

Критерии не включения:

- АД >180/110 мм рт.ст.
- Наличие СД.
- Возраст <18 и >60 лет.
- Наличие тяжелой печеночной (ПН), почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК), злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний.
- Злоупотребление алкоголем, наркомания.
- Невозможность длительного наблюдения за больным.
- Беременность.

В качестве критерия эффективности АГТ оценивался процент лиц, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). Целевой уровень <140/90 мм рт.ст. был взят по причине наилучшей переносимости такой величины АД у этой категории пациентов. Вероятность достижения АД <130/80 мм рт.ст. у данной категории пациентов на 2-компонентной схеме терапии изначально рассматривалась как низкая и потребовала бы 3-компонентных схем. В процессе исследования клинико-инструментальное обследование больного проводилось 4 раза. При первом визите (после подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода) пациенту проводились: антропометрия — рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ); трехкратное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) (DIASYS Integra); эхокардиография (ЭхоКГ); определение скорости пульсовой волны

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших Экватор и Ко-ренитек

Показатель	Экватор	Ко-ренитек
Пол (мужчины/женщины)	12/15	8/17
Возраст, лет	60,6 ± 8,2	63,7 ± 5,2
ИМТ	29,1 ± 3,3	28,4 ± 3,1
Давность АГ, лет	11,8 ± 8,8	8,7 ± 4,8
Отягощенная наследственность (n)	18	11
ИБС	3	3
ТИА в анамнезе (n)	6	5
НТГ (n)	3	2
ГЛЖ (n)	12	8
Атеросклероз каротидных артерий (n)	20	15
Курение (n)	3	2
САД/ДАД	153,3 ± 8,2/89 ± 8,1	153,1 ± 12,9/85 ± 7,4
ЧСС	67,5 ± 6,51	65,8 ± 9,5
САДсут./ДАДсут.	152,3 ± 8,9/88,8 ± 8,4	146,1 ± 9,6/83 ± 6,4
ЧССсут.	69,2 ± 3,1	68,4 ± 6,2

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ТИА — транзиторная ишемическая атака. \*p<0,05.



(СПВ) на аппарате COLSON, по протоколу Complier; исследование глазного дна, сахара крови натощак, липидного спектра и электролитов — калия, натрия, магния крови. При втором визите (через 1 мес.), третьем визите (через 3 мес.) и четвертом визите (через 6 мес.) обследование больного проводилось по протоколу первого визита.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ BMDP.

## Результаты

Две сравниваемые гр. практически не отличались по демографическим и антропометрическим показателям (таблица 1).

В таблицах 2 и 3 представлены данные о влиянии 6-месячной терапии Экватором и Ко-ренитеком на клинико-лабораторные показатели.

Экватор снижал систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД) на 17,5% и 16%, соответственно ( $p < 0,05$ ), а Ко-ренитек — на 8,8% и 10,2% ( $p < 0,05$ ). По офисному измерению АД была схожая картина: Экватор снижал САД и ДАД на 19,5% и 18,8%, при применении Ко-ренитека — на -16,9% и -12,2%, соответственно. Прием Экватора не сопровождался достоверным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС), при применении Ко-ренитека произошло увеличение ЧСС на 1,2%. Целевой уровень АД был достигнут у 78%, принимавших Экватор, и у 73% пациентов, принимавших Ко-ренитек.

Процент пациентов на терапии Экватором, достигших АД  $< 130/80$  мм рт.ст., был: по САД 73%, по ДАД — 82% от всех пациентов, достигших целевого АД  $140/90$  мм рт.ст.; на терапии Ко-ренитек данный процент был значимо меньше и составил: по САД — 42%, по ДАД — 75%, соответственно.

Также был рассчитан показатель Т/Р (отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (%)) — рассчитывается как отношение среднего снижения АД в промежутке между 20 и 24 ч после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата. Использование Т/Р позволяет получить представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата (АГП). При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для САД в гр больных, получавших Экватор, он составил 84,1%, а в гр Ко-ренитек — 71,1% ( $p < 0,05$ ).

Снижение толщины миокарда задней стенки левого желудочка (ТМЗСЛЖ) и каротидно-фemorальной СПВ (СПВкф) было более выраженным после лечения Экватором, чем при приеме Ко-ренитека: ТМЗСЛЖ — 17,1% vs 8,2%, СПВ — 30,5% vs 9,2%, соответственно. Значимой динамики по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) получено не было на терапии данными препаратами

# Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 10+20 мг № 30



## В два раза больше аргументов!

- ✓ Уникальная фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла.
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней.
- ✓ Более безопасное лечение.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Таблица 2

## Влияние Экватора на клинико-лабораторные показатели

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,3±8,2	123,3±14,1
ДАД, мм рт.ст.	89±8,1	72,2±5,4
ЧСС, уд/мин	67,5±6,5	69,6±6,6
САДсут., мм рт.ст.	152,3±8,9	126±7,8*
ДАДсут., мм рт.ст.	88,8±8,4	74,6±4,4*
ЧССсут., уд/мин	69,2±3,1	68,4±4,7
ТМЗСЛЖ, мм	1,3±0,2	1,08±0,1*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	127,3±4,1*	126,5±2,6*
ТМЖП, мм	11,8±1,9*	11,6±1,6*
СПВкф, м/с	13,4±1,5	9,3±1,2*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,3±1,7	8,5±1,3*
ОХС, ммоль/л	5,9±1,5	5,37±0,49*
ЛНП, ммоль/л	4,1±0,86	3,4±0,41*
ЛВП, ммоль/л	1,18±0,29	1,27±0,3*
ТГ, ммоль/л	1,4±0,8	1,4±0,5
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,51	5,4±0,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,4±0,4
Натрий, ммоль/л	147,3±5,2	145,8±2,3
Магний, ммоль/л	0,9±0,1	0,9±0,1

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 3

## Влияние Ко-ренитека на клинико-лабораторные показатели

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,1±12,9	127,1±16,1
ДАД, мм рт.ст.	85±7,4	74,6±6,4
ЧСС, уд/мин	65,8±9,5	71,2±6,9
САДсут., мм рт.ст.	146,1±9,6	133,2±12,4*
ДАДсут., мм рт.ст.	83±6,4	74,5±3,6*
ЧССсут., уд/мин	68,4±6,2	67,6±8,1
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,2	1,1±0,2
ИММЛЖ	131,1±3,2*	130,7±3,7*
ТМЖП	11,7±1,9*	11,6±1,6*
СПВкф, м/с	13,1±3,6	12,1±2,5*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,6±2,9	10,07±2,1*
ОХС, ммоль/л	5,7±1,1	5,6±1,1
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,99	3,3±0,56
ЛВП, ммоль/л	1,41±0,4	1,41±0,1
ТГ, ммоль/л	1,86±1,3	1,82±0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,73	5,2±0,9
Калий, ммоль/л	4,7±0,4	4,3±0,45
Натрий, ммоль/л	147±3,5	142,7±2,9
Магний, ммоль/л	1,0±0,1	0,9±0,1

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; \* —  $p < 0,05$ .

(на Экваторе ИММЛЖ снизился на 0,6%, ТМЖП — на 1,7%, на Ко-ренитеке снижение составило 0,3% и 0,8% соответственно).

В отличие от Ко-ренитека терапия Экватором достоверно улучшала показатели липидного обмена.

В данном исследовании нежелательных и серьезных нежелательных явлений, связанных

и не связанных с приемом исследуемых препаратов, зарегистрировано не было.

## Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что полнодозовая комбинация Экватора эффективнее по своей антигипертензивной активности, чем

Ко-ренитека. Выраженные различия между этими двумя фиксированными комбинациями были выявлены в отношении их кардио- и ангиопротективного действий. Экватор уменьшал ТМЗСЛЖ и СПВкф больше, чем Ко-ренитек.

Этому факту существует логичное объяснение, в основе которого лежат существенные фармакодинамические отличия между отдельными ингредиентами обеих комбинаций. Наличие в комбинации амлодипина, безусловно, обеспечивает более мощный ангио- и кардиопротективный эффекты по сравнению с гидрохлортиазидом. Длительность антигипертензивного эффекта Экватора существенно превосходит таковую у Ко-ренитека, что находит свое выражение в существенно лучшем коэффициенте

Т/Р. Этот фактор также может приводить к более выраженному органопротективному действию.

## Выводы

По своей антигипертензивной активности фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

По способности уменьшать гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и улучшать эластичность артерий комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

По показателю Т/Р фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

## Литература

1. Recommendations about prevention, diagnostics and treatment of arterial hypertension. Arterial hypertension 2001; 7 (1): Appendix. Russian (Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2001; 7 (1): (Приложение)).
2. The Russian medical society on an arterial hypertension (RMOAG), the All-Russian Scientific Organization of Cardiologists (ARSOC). Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision), 2010. System Hypertensia magazine 2010; 3. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) 2010. Ж Системные гипертензии 2010; 3).
3. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6) Appendix 2). Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2)).
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J of Hypertension 2003; 21: 1011–53.
5. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertens 2000; 18: 327–37.
6. Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as secondline therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD007187.
7. Chobanian AV. Major improvement in the control of hypertension in Canada. CMAJ 2011; available at: <http://www.cmaj.ca>.
8. Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. Clin Drug Investig 2008; 28 (11): 713–34.
9. Egan BM, Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. The impact of initial treatment of hypertension on control in the first year: Comparison of initial monotherapy, free-dose combination, and fixed-dose combinations. ASH 2011; Abstract PO-142
10. Silva PM. Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension: focus on amlodipine/lisinopril. Clin Drug Investig 2010; 30 (9): 625–41.
11. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Increase of efficiency of hypotensive therapy when using the fixed combinations. Arterial hypertension 2011; 6: 514–7. Russian (Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., и др. Повышение эффективности гипотензивной терапии при использовании фиксированных комбинаций. Артериальная гипертензия 2011; 6: 514–7).