

От комбинированной терапии к фиксированной комбинации

И.П. Колос, С.А. Бойцов

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии». Москва, Россия

From combined therapy to fixed-dose combinations

I.P. Kolos, S.A. Boytsov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia.

В связи с низкой эффективностью монотерапии артериальной гипертензии (АГ) в последнее время все чаще стал подниматься вопрос об эффективности и безопасности комбинированной терапии с позиций доказательной медицины. Для увеличения приверженности к лечению, снижения себестоимости, повышения эффективности терапии все шире применяются фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Одной из таких рациональных, фиксированных комбинаций, эффективность и безопасность которой были доказаны в ряде исследований, является препарат Тарка, в состав которого входят трандолаприл и верапамил. В статье представлен обзор, посвященный действию фиксированной комбинации трандолаприл+верапамил на уровень артериального давления, поражение органов-мишеней при АГ, при почечной недостаточности, сахарном диабете, ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, артериальная гипертензия, трандолаприл, верапамил.

Due to low effectiveness of arterial hypertension (AH) monotherapy, recent debates have concentrated on evidence-based effectiveness and safety of combined AH therapy. To improve treatment compliance, reduce treatment costs, and increase therapy effectiveness, fixed-dose combined antihypertensive therapy is used more and more actively. One of such fixed-dose combinations, with proved effectiveness and safety, is Tarka medication, including trandolapril and verapamil. The article reviews the literature data demonstrating fixed-dose trandolapril+verapamil combination effects on blood pressure level and target organ damage in AH, renal failure, diabetes mellitus, and coronary heart disease.

Key words: Fixed-dose combination, arterial hypertension, trandolapril, verapamil.

В рекомендациях 2007г Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с артериальной гипертензией (АГ) отмечено, что комбинация двух лекарственных препаратов в одной таблетке (фиксированная комбинация) в настоящее время широко распространенный вид медикаментозного лечения. Хотя фиксированный характер антигипертензивных препаратов несколько ограничивает гибкость терапии, тактика назначения фиксированной комбинации дает значимые преимущества врачу, т.к. снижает количество принимаемых таблеток, что существенно увеличивает приверженность больных лечению и помогает избегать назначения нерациональных комбинаций лекар-

ственных препаратов [1,2]. Учитывая невысокую эффективность монотерапии у пациентов с АГ, в последнее время все чаще поднимается вопрос о комбинированной терапии с позиций доказательной медицины [15]. В качестве нефиксированной комбинации в исследовании ASCOT – BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [3] назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагониста кальциевых каналов (АК) имело ряд преимуществ перед комбинацией β-адреноблокатора (β-АБ) и диуретика (Д). В то же время, комбинация иАПФ с тиазидным Д является в настоящее время наиболее часто назначаемой. Прямое

сравнение иАПФ+Д и иАПФ+АК было выполнено у пациентов с АГ в рамках исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [4], результаты которого были доложены на последнем заседании American College of Cardiology 2008. Применение фиксированной комбинации иАПФ+АК по сравнению с иАПФ+Д у 11462 пациентов с АГ высокого риска через 39 месяцев лечения на 20% снижало сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность ($p=0,0002$) и на 20% – сердечно-сосудистую смертность + инфаркт миокарда (ИМ) + инсульт (МИ) ($p=0,007$) [5].

В России единственным представителем фиксированной комбинации длительно действующего иАПФ и недигидропиридинового АК является препарат Тарка (ЭББОТ, США), в состав которого входит иАПФ трандолаприл в дозе 2 мг и ретардная форма верапамила в дозе 180 мг. Дозы верапамила СР и трандолаприла в составе препарата были тщательно подобраны и изучены в клинических исследованиях, продемонстрировав хорошее соотношение эффективности и переносимости лечения.

Благодаря очевидным преимуществам использования многокомпонентных препаратов “в одной таблетке” отмечается значительный рост назначений фиксированных комбинаций не только в Европе и США, но и в России. Каковы эти преимущества? Прежде всего, это:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов лечению;
- взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в фиксированную комбинированную лекарственную форму;
- увеличение числа пациентов со стабильным снижением АД за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;
- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых отдельно;
- исключение возможности использования нерациональных комбинаций;
- наиболее эффективная органопroteкция, уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений.

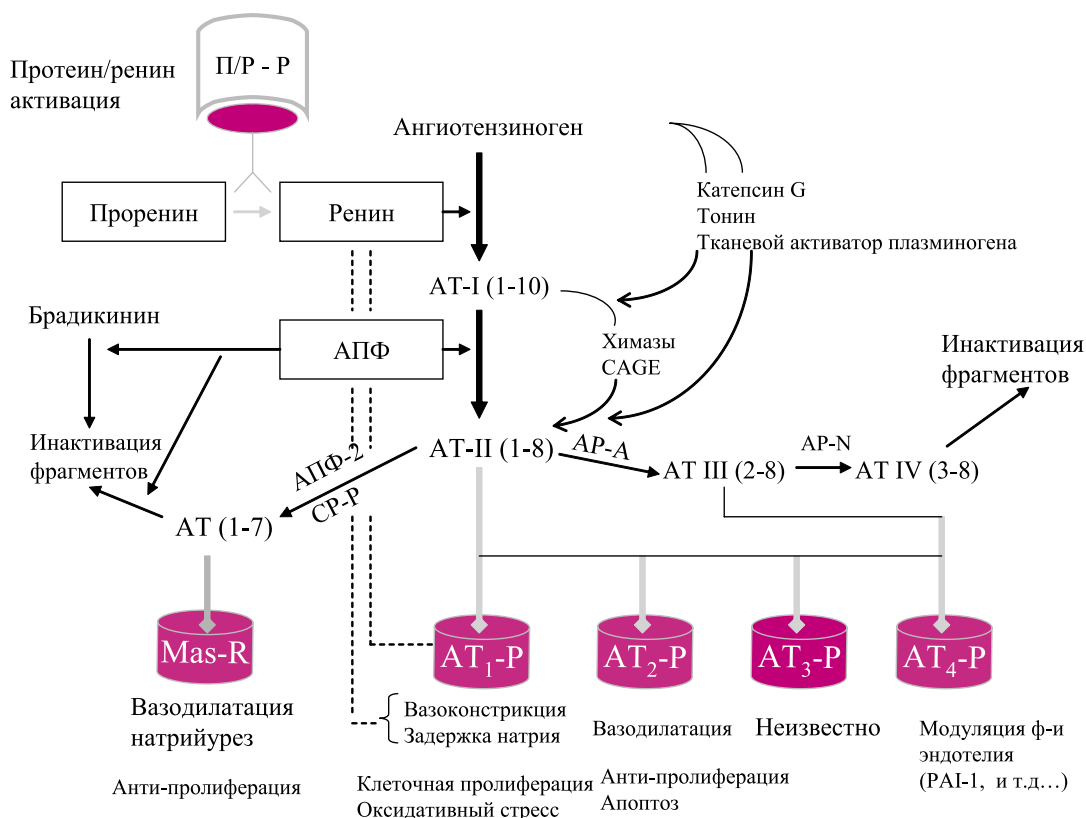
Таким образом, в настоящее время не обсуждается целесообразность назначения фиксиро-

ванной комбинации, но возникает вопрос какой комбинации отдать предпочтение. В настоящее время ингибиторы АПФ являются наиболее часто назначаемыми антигипертензивными препаратами. Это обусловлено не только высокой эффективностью препаратов данного класса, но и наличием у них органопroteктивных свойств, продемонстрированных в ряде исследований. В связи с этим, включение в фиксированную комбинацию препарата из группы иАПФ, несомненно, является рациональным.

Классический энзимный каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) показан на рисунке 1.

Снижение почечной перфузии и давления в приносящей артериоле запускает высвобождение ренина из юкстагломерулярных (ЮГ) клеток, выстилающих в основном приносящие артериолы. Этот механизм усиливается снижением концентрации иона Cl в тубулярной жидкости, которое улавливается рецепторами в *macula densa* дистального тубулярного отдела, и увеличением активности симпатической нервной системы (СНС) в почках. В плазме крови ренин отщепляет 10 аминокислот с образованием биологически инертного ангиотензина (АТ) I, который превращается в активный АТ II при помощи ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Этот последний этап биосинтеза АТ II в основном обусловлен мембран-связанным АПФ, который повсеместно расположен на эндотелии сосудов. Концепция циркулирующего эндокринного каскада часто неправильно интерпретируется, подразумевая, что АТ II – циркулирующий “гормон”, но фактически это не так. АТ I и II имеют очень короткий период полужизни и, возможно, синтезируются очень близко к месту их действия, при этом ренин выступает в роли циркулирующего гормонального сигнала, инициирующего их локальный синтез. Это свойство важно учитывать при выборе иАПФ. В арсенале присутствует > 10 иАПФ с различной химической структурой, имеющих клинические и фармакологические особенности. Одним из представителей этого класса является трандолаприл [6]. В сравнении с другими препаратами группы иАПФ он обладает следующими особенностями:

- в его молекуле нет сульфгидрильной группы, с которой часто связывают развитие побочных эффектов “классических” иАПФ. Трандолаприл подавляет активность АПФ, прочно связываясь с атомами цинка своей карбоксиалкильной группой;
- тормозящий эффект трандолаприла на активность АПФ в крови и тканях продолжается > 24 часов;
- трандолаприл и его активный диацидный метаболит отличаются высокой липофильнос-



Примечание: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, АТ I-IV – ангиотензин I-IV, АТ₁₋₄-р – ангиотензиновые рецепторы (1-4), АР-А/АР-N – аминопептидаза А/аминопептидаза N, АТ-R – подтип ангиотензинового рецептора, CAGE – химостатин-чувствительный ангиотензин II-образующий фермент, СР-Р – кардосипептидаза, MAP – митогенактивированный протеин, Mas-R – Mas рецептор, P/R-R – протеин/рениновый рецептор, PAI-1 – ингибитор-1 активатора плазминогена

Рис. 1 Ренин-ангиотензин-альдостероновая система [16].

тью, которая позволяет им легко проникать в ткани и тормозить активность АПФ (рисунок 2). Таким образом, трандолаприл в отличие от слаболипофильных иАПФ может подавлять чрезмерную активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС (рисунок 3).

В качестве второго компонента фиксированной комбинации особого внимания заслуживают АК из-за метаболической нейтральности, антиишемического и ренопротективного эффектов. АК обладают высокой антигипертензивной эффективностью благодаря выраженному сосудорасширяющему действию. Важное клиническое значение для практического врача имеет то, что вазодилатация периферических артерий на фоне приема верапамила СР не ведет к рефлекторной активации СНС и увеличению частоты сердечных сокращений. Верапамил СР обеспечивает равномерное снижение артериального давления (АД) в течение суток; отношение остаточного эффекта к наибольшему (ОЭ/НЭ) составляет 82%, что является максимальным показателем для АК (таблица 1). Благоприятное влияние на почечную гемодинамику отличает верапамил СР от дигидропиридиновых АК. В отличие от последних он расширяет не только афферентные, но

и эфферентные артериолы почечных клубочков, не повышая внутриклубочковое гидравлическое давление. Имеет место благоприятное для почек снижение внутриклубочкового давления, уменьшается экскреция альбумина с мочой. Таким образом, нефропротективные эффекты верапамила и иАПФ во многом сходны: расширение эфферентных артериол почечных клубочков, снижение повышенного внутриклубочкового гидравлического давления, уменьшение экскреции альбумина с мочой, торможение развития гломерулосклероза (рисунок 3) [7].

В международном, многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [8] изучалась первичная профилактика альбуминурии у 1204 пациентов с АГ, сахарным диабетом (СД) и нормальной функцией почек. По результатам исследования первичной конечной точки – развития персистирующей микроальбуминурии (МАУ) – достигли лишь 5,7% больных, лечившихся Таркой. Таким образом в исследовании BENEDICT доказана способность Тарки снижать развитие МАУ у больных СД 2 типа (СД-2) на 61%. Исследование BENEDICT впервые подчер-

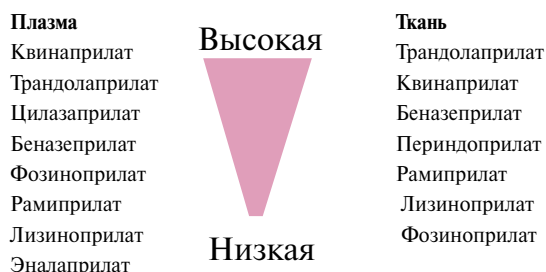


Рис. 2 Аффинность трандолаприла к тканевой РААС наибольшая по сравнению с другими иАПФ.

кнуло уникальность фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила СР, действие которой выходит за рамки только снижения АД (рисунок 4).

Рациональная комбинация иАПФ и АК позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза АГ, тем самым усиливая совместное антигипертензивное действие. Следует отметить, что при применении такой комбинации возникает ряд дополнительных эффектов. Верапамил СР ограничивает стимулирующее влияние СНС на высвобождение норадреналина, в то время как трандолаприл подавляет эффекты АГ II. При этом оба компонента обладают наибольшей продолжительностью антигипертензивного действия в своих классах [17], что позволяет при приеме препарата 1 раз в сутки обеспечить больному АГ высокоэффективный 24-часовой контроль АД, с равномерным снижением его на протяжении суток. В результате комбинированный препарат вызывает более выраженное и равномерное снижение АД, чем отдельные его компоненты.

В открытом, проспективном, рандомизированном исследовании STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance) [9] у 240 пациентов с АГ и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) при сравнении антигипертензивной эффективности комбинации 2 мг трандолаприла/180 мг верапамила и 50 мг блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) лозартана/12,5 мг гипотиазида (Гхт) статистически



Примечание: ЦНС – центральная нервная система

Рис. 3 Соотношение циркулирующей и тканевой РААС.

Таблица 1

Изоптин СР обладает максимальным отношением ОЭ/НЭ по сравнению с другими АК [17]

Международное название	Отношение ОЭ/НЭ для ДАД (%)
Амлодипин	63
Дилтиазем-SR	51
Фелодипин-ER	38
Лацидипин	78
Исрадин	44
Нифедипин GITS	77
Изоптин СР	82

и клинически значительно снижали систолическое АД (САД) с исходных $145,4 \pm 15,5$ мм рт.ст. и $146,7 \pm 16,7$ мм рт.ст. ($p=0,531$) до $130,6 \pm 15,7$ мм рт.ст. и $128,8 \pm 14,0$ мм рт.ст. ($p=0,179$), соответственно; ДАД снизилось с исходных $86,4 \pm 10,1$ мм рт.ст. и $88,2 \pm 9,4$ мм рт.ст. ($p=0,162$) до $78,7 \pm 10,0$ мм рт.ст. и $78,8 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p=0,457$), соответственно. В новых Европейских рекомендациях по АГ (июнь 2007г) представлен специальный раздел, касающийся предупреждения развития СД при длительном лечении АГ, а исследование STAR упомянуто в рекомендациях как образцовое в плане предупреждения развития СД. На основании результатов последних крупнейших исследований конкретизированы ситуации с использованием диуретиков (Д) в комбинации с иАПФ или БРА. Если риск СД высок, то Д должны быть лишь на 3 месте.

Необходимо более широкое использование комбинации иАПФ+АК у пациентов с высоким риском развития метаболических нарушений.

На сегодняшний день в ряде крупных, рандомизированных, контролируемых испытаний более чем на 10 тыс. пациентах был показан хороший антигипертензивный эффект входящих в состав Тарки лекарственных средств. Клинически и статистически значимое снижение АД с достижением целевых цифр АД отмечалось у 49-88% пациентов с мягкой и умеренной АГ. Тарка за счет входящих в ее состав длительно действующих компонентов обладает уникальной продолжительностью действия при однократном приеме и одинаково эффективным контролем АД у различных категорий больных. Метаболические эффекты трандолаприла и верапамила СР делают этот препарат подходящим для лечения АГ у больных СД, с инсулинорезистентностью (ИР) и дислипидемией [10,11]. Трандолаприл и верапамил СР оказывают благоприятное действие на уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, ИР и сывороточные уровни мочевой кислоты [11,12].

В ряде рандомизированных исследований были продемонстрированы преимущества применения комбинации АК+иАПФ по сравнению

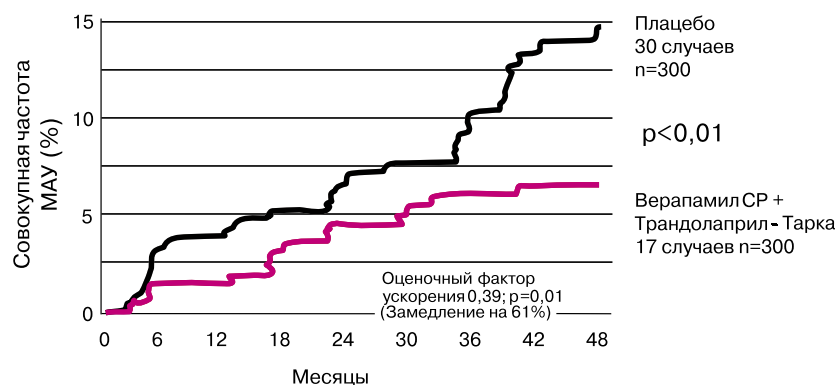


Рис. 4 Тарка на 61% предупреждает риск развития МАУ [8].

с другими видами терапии у пациентов с АГ в сочетании с НТГ и СД. В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) у 93 больных АГ и СД-2 сравнивали эффективность Тарки с одной из наиболее часто назначаемых комбинаций — 20 мг эналаприла + 12,5 мг Гхт [13]. В группе, принимавшей тиазид-содержащую комбинацию, отмечалось повышение гликированного гемоглобина с $5,96 \pm 1,25\%$ до $6,41 \pm 1,51\%$ ($p=0,004$), тогда как на метаболически нейтральной комбинации трандолаприл/верапамил он не изменялся (исходно $5,91 \pm 1,43\%$, через 6 месяцев лечения — $5,94 \pm 1,62\%$ ($p>0,05$)). Доля пациентов с контролем уровня гликемии увеличивалась в группе Тарки и составила 72,7%, тогда как в группе пациентов, принимавших комбинацию эналаприла и Гхт, она не изменялась и составила 50%.

Комбинация метаболически нейтрального АК верапамила СР и иАПФ трандолаприла делает его привлекательным для назначения больным АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 1997–2003 гг. в 862 центрах 14 стран было проведено крупнейшее исследование INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [14], в котором приняли участие 22 576 пациентов с АГ + ИБС. Средний период наблюдения составил 2,7 лет. После окончания исследования не было выявлено статистически значимых различий по первичным (общая смертность, нефатальный ИМ или нефатальный МИ) и вторичным (сердечно-сосудистая смертность, стенокардия напряжения, госпитализация и контроль уровня АД через 24 месяца лечения) конечным точкам между группой верапамила и β -АБ. Полученные данные позволили авторам исследования сделать вывод о сходной эффективности основанных на верапамиле СР и атенололе

стратегий лечения больных АГ + ИБС. При этом в группе, получавшей комбинацию, содержащую верапамил, отмечалась достоверно более низкая частота случаев впервые развившегося сахарного диабета по сравнению с группой, получавшей атенолол. Исследование INVEST обосновало идею применения недигидроперидиновых АК у пациентов с АГ + ИБС как в качестве препаратов первого выбора, так и при противопоказаниях для назначения β -АБ.

Комбинация трандолаприла и верапамила СР отличается хорошей переносимостью.

В крупном, международном исследовании STAR [9] частота связанных с лечением препаратом Тарка нежелательных явлений составила ~ 5%. В исследовании INVEST [14] по сравнению с группой контроля (лечение начинали с атенолола) больные в группе верапамил/трандолаприл чаще жаловались на запоры — 1,73% vs 0,13% соответственно ($p<0,001$), но реже на значимую брадикардию — 0,66% vs 1,26% соответственно ($p<0,001$).

Заключение

Целесообразность более широкого использования фиксированных комбинаций очевидна. Более частое назначение комбинации АК + иАПФ представляется оправданным и рекомендовано международными экспертами в качестве наиболее метаболически нейтральной. Фиксированная комбинация АК + иАПФ является высокоэффективным антигипертензивным средством. Тарка обеспечивает суммирование полезных фармакологических эффектов верапамила СР и трандолаприла. Антигипертензивная эффективность и безопасность препарата не зависят от возраста и пола пациентов, а также массы тела, наличия или отсутствия СД. Наряду с выраженным антигипертензивным действием Тарка оказывает антиангинальный и нефропротективный эффекты.

Литература

1. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
2. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* .2006; 8 (Suppl A): A72 (abstract).
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT—BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
4. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular vents through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801.
5. Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients LIVING with Systolic Hypertension, the Early Termination of the ACCOMPLISH Trial for Efficacy. Presented by Dr. Kenneth Jamerson at the SCAI-ACC i2 Summit/American College of Cardiology Annual Scientific Session, Chicago, IL, March/April 2008.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Трандолаприл (гоп-тен) – ингибитор АПФ третьего поколения. *Клин фармакоп* 1998; 7(3): 68-75.
7. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н. и др. Антигипертензивные и органопротективные эффекты комбинированной терапии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистом кальция. *Cons Med* 2006; 8(11): 9-13.
8. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
9. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2592-7.
10. Petrie JR, Morris AD, Ueda S, et al. Trandolapril does not affect insulin sensitivity in patients with essential hypertension and impaired glucose Tolerance/NIDDM. *J Hypertens* 1997; 15(12): 1542.
11. Liberti A, Catalano M, SLIP study group. Lipid profile during antihypertensive treatment. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): 16-23.
12. Rett K, Wicklmayr M. Unchanged insulin sensitivity with verapamil SR plus trandolapril in lowdose combination in NIDDM with Stage I hypertension. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl. 1): A367.
13. Fernández R, Puig JG, Rodríguez-Pérez JC, et al.; TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 849-56.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
15. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скорик А.В., Некрасова Н.И. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста кальция. *Cons Med* 2007; 9(11): 38-45.
16. Steven A. Atlas, The Renin-Angiotensin Aldosterone System: pathophysiological role and pharmacologic inhibitions. *JMCP* 2007; 13.
17. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996; 9: 633-43.

Поступила 14/04-2008