

## Комбинированная антигипертензивная терапия: когда целое больше суммы

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова  
Минздрава России. Москва, Россия

В статье поднимается вопрос об увеличении приверженности пациентов лечению при необходимости длительной или пожизненной терапии. Это осуществимо при применении комбинированных лекарственных препаратов, среди которых важна комбинация антагониста кальциевых каналов и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. Помимо более высокой комплаентности пациентов, комбинация позволяет пользоваться дополнительными метаболическими преимуществами, которыми обладают оба входящие в состав лекарственных средства.

**Ключевые слова:** ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор кальциевых каналов, противовоспалительный, антиатеросклеротический, нефропротективный эффекты, инсулинорезистентность.

Поступила 23/05–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 68–71

### Combination antihypertensive therapy: when the whole is greater than the sum of its parts

Taratukhin E. O., Teplova N. V.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University. Moscow, Russia

The paper discusses the importance of high treatment compliance in the case of long-term or life-long therapy. This problem can be resolved by the use of combination pharmacological treatment, such as the combination of a calcium channel blocker and an ACE inhibitor. Apart from the higher treatment compliance, this combination provides additional metabolic benefits, due to the beneficial metabolic effects of its components.

**Key words:** ACE inhibitor, calcium channel blocker, anti-inflammatory, anti-atherosclerotic, and nephroprotective effects, insulin resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 68–71

Для успешного лечения артериальной гипертензии (АГ), в первую очередь, необходимо, чтобы сам пациент был привержен терапии. Любому врачу, сталкивавшемуся с проблемой повышенного артериального давления (АД), известно, что мало назначить лечение, добиться нормализации АД на приеме, — нужно чтобы и ночью, и в ранние утренние часы действие препаратов сохранялось, и пациент испытывал минимальный дискомфорт от самой терапии. Многие проблемы здесь имеют заведомо психологическую природу. Если с позиции доказательной медицины препарат эффективен и безопасен, это еще не все: больной должен разделять такое мнение и иметь приверженность ежедневному, как прописано, приему тех или иных средств. Поэтому сложности в назначении антигипертензивной терапии (АГТ) можно для удобства разделить на общие и личные. К первым относится собственно выбор из доступных средств с учетом их механизмов действия, ко вторым — отношение к средствам больного, которое включает в себя и количество ежедневно принимаемых таблеток, и возможные симптомы действия препарата, побочные эффекты (ПЭ).

Среди ключевых классов для лечения АГ выделяют блокаторы кальциевых каналов (АК),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов первого типа

ангиотензину (АТ) II (БРА), диуретики (Д). Для некоторых из них существуют специфические ограничения.  $\beta$ -АБ могут быть опасны при хронических обструктивных болезнях легких и могут усугубить брадикардию, а Д способствуют выведению калия и задержке мочевой кислоты. АК, особенно, современные дигидропиридины (АКд), в общем, лишены таких специальных ограничений, и могут применяться достаточно уверенно. иАПФ — класс, не раз доказавший свою эффективность и имеющий редко встречающиеся на практике противопоказания [1].

Важную роль в терапии играет комбинация лекарственных средств. Уже стало общепризнанным, что для нормализации АД безопаснее применять два средства в средних дозах, нежели одно — в высокой. Классическая комбинация двух препаратов — пара АК и иАПФ. Уже несколько лет она считается оптимальной. В 2009г в обзоре исследований комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) (включая ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) указывалось, что такое сочетание АГП оптимально для пациентов с ненормализованным АД, с дополнительными факторами риска (ФР), среди которых сахарный диабет (СД) и метаболический синдром (МС), а также вообще в целях получения кардио- и нефропротективного эффектов [2].

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

Тел.: +79166372978

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Теплова Н. В. — д. м. н., кардиолог, доцент кафедры].

Механизм действия комбинации иАПФ + АК, конечно, обеспечивается обоими компонентами. Однако это тот случай, когда сумма — не есть простое сложение частей. В сочетании препараты действуют более эффективно, потенцируя эффект друг друга.

АКд прикрепляются к рецепторам с внутренней стороны клеточной мембраны гладких миоцитов сосудов, влияя, главным образом, на деполяризованную клетку. Происходит уменьшение потока кальция внутрь, в результате чего тонус миоцита снижается, и сосуд расширяется. Первым средством из данного класса был нифедипин. Это по-прежнему широко используемый препарат, однако его реальная эффективность ограничивается ситуациями обострения АГ, когда нужно быстро снизить АД. Позднее были созданы средства длительного действия, второго и третьего поколений. Среди современных АКд нужно отметить лерканидипин. После приема per os лерканидипин всасывается полностью, достигая пиковой концентрации в плазме спустя 1,5–3 ч, а период его полувыведения составляет 8–10 ч. Элиминируется системой цитохрома CYP3A4, выводится наполовину с мочой. При повторном приеме не накапливается. Лерканидипин является высокоселективным средством, что позволяет ему избегать классического ПЭ АКд — отека нижних конечностей. Кроме того, помимо собственно снижения общего периферического сосудистого сопротивления, он обнаружил способность уменьшать активность матриксных металлопротеаз, индуцированной NO-синтазы и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Согласно новым данным, лерканидипин обладает способностью снижать инсулинорезистентность (ИР), активность перекисного окисления липидов, уровень С-реактивного белка. Таким образом, применение лерканидипина в качестве АГП оказывается не только патогенетически целесообразным, но и позволяет оказывать системный благоприятный эффект [3–6].

Собственно антигипертензивный эффект, безопасность и благоприятное влияние на жизненный прогноз пациентов для лерканидипина были подтверждены рядом исследований, среди которых новейшие данные авторов [4, 14, 15].

При АГ, эссенциальной или вторичной, всегда происходит повышение уровня ренина. Это связано с вовлечением почек в патологический процесс опосредованно или первично — при нефропатиях. Запускаемая ренином цепь превращений ангиотензиноген-ангиотензин I — ангиотензин II, в результате, приводит к стойкой вазоконстрикции, выражаясь в задержке натрия и воды, повышении АД, развитии отеков и ремоделирования миокарда. Ренин-ангиотензиновая система — один из механизмов, приводящих к формированию патофизиологических порочных кругов, с течением времени все сложнее поддающихся коррекции. Среди влияющих на нее средств наиболее изучены иАПФ. Их основной механизм состоит в торможении активности выделяемого преимущественно эндотелием АПФ, который переводит полипептид АТ I в октапептид АТ II — главный эффектор системы. Классический представитель иАПФ — эналаприл, после всасывания в желудочно-кишечном тракте, гидролизуемый в активную форму эналаприлат. Пиковая концентрация эналаприлата в плазме достигается в течение 3–4 ч. Период

**КОРИПРЕН®**  
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация  
для лечения АГ**



- Преимущества двух препаратов - в одной таблетке <sup>1</sup>
- Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной <sup>2</sup>
- Доказанное органопротективное действие - уверенность в будущем без риска <sup>1,2</sup>

1. Plug J.G. et al. J. Hum Hypertens. 2007; 21:917-924  
2. Barros V. et al Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4):847-853

полувыведения активной формы — 11 ч. Препарат выделяется преимущественно почками, не накапливается в тканях. Помимо целого ряда исследований эналаприла, доказавших его эффективность, и, в частности, благоприятное влияние на продолжительность жизни больных и частоту осложнений АГ, в последнее время препарат обнаружил новые стороны своего эффекта. Показано, к примеру, что эналаприл оказывает антиапоптотическое действие на кардиомиоциты через кальмодулин-протеинкиназа С зависимый механизм. Это важно для предотвращения декомпенсации сократительной деятельности. Указывается на его противовоспалительный эффект. В частности, обнаружено уменьшение активности Т-лимфоцитов, снижение уровня интерлейкина-2, гамма-интерферона, ФНО- $\alpha$  при применении эналаприла, особенно выраженное у пациентов с ИР. Показано, что этот препарат замедляет прогрессирование повреждения стенки сонной артерии и увеличение соотношения толщины комплекса интима-медиа. Кроме того, под влиянием эналаприла уменьшается активность индуцированной NO-синтазы, степень свободно-радикального повреждения. В целом, новейшими данными получено объяснение и подтверждение цитопротекторной, антиатеросклеротической, противовоспалительной активностям эналаприла [7–11].

Собственно антигипертензивная эффективность эналаприла подтверждена множеством крупномасштабных клинических исследований. Среди важнейших исследований — OVERCOME (Enalapril And Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies), CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III). Эналаприл был эффективен как для лечения АГ, так и при хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также в целом для улучшения качества жизни и прогноза [12, 13].

Комбинация лерканидипина и эналаприла доступна на рынке под торговым названием Корипрен® (РЕКОРДАТИ, Италия). Комбинация применяется в дозе 10 и 10 мг, а также 10 и 20 мг лерканидипина гидрохлорида и эналаприла малеата, соответственно. Фармакокинетического взаимодействия у препаратов нет. Оба они всасываются и распределяются после приема *per os* соответственно своим свойствам. Корипрен® назначается один раз в сут, предпочтительно утром натощак, не менее чем за 15 мин до еды. В пожилом возрасте дозировку нужно контролировать с учетом функции почек.

Важным преимуществом комбинированной формы Корипрена® является возможность назначения одной таблетки в сут., что для многих пациентов оказывается принципиальным соображением в их приверженности лечению. В 2007г был проведен крупный мета-анализ 68 клинических исследований по сравнению фиксированных комбинаций лекарственных средств и приема их по отдельности. Для АГП, в частности, было показано снижение уровня некомплаентности на 24% у больных с фиксированной дозировкой [16]. Другие авторы подчеркивают, что применение комбинированных форм принципиально важно для хронических заболеваний. Если при острой патологии

пациент готов принимать таблетки столько, сколько необходимо, то при постоянном, пожизненном лечении необходимо минимизировать как кратность приема, так и количество таблеток. Такое заключение сделано авторами на основе мета-анализа 9 исследований, включая 4 — по лечению АГ, с общим числом пациентов 20242 [17]. В мета-анализе 15 исследований в 2010г АГП с общим числом пациентов 32331, были подтверждены такие данные. Приверженность лечению в группе комбинированной терапии была на 21% выше, чем в отдельной ( $p=0,02$ ), а соотношение рисков ПЭ, напротив, оказалось равным 0,8. Авторы отмечают, что и стоимость лечения фиксированными комбинациями в итоге оказывается ниже, чем использование препаратов в отдельности [18].

Непосредственно об эффективности комбинации лерканидипина и эналаприла сообщается в 2012 г. В исследованиях ставили целью оценить как эффективность собственно терапии, так и зависимость ее от метаболических влияний препаратов и приверженности пациентов лечению. Подтвердив антигипертензивную эффективность комбинации лерканидипина и эналаприла, было подчеркнуто, что добавление иАПФ к АК ассоциируется со значительными снижением уровней триглицеридов сыворотки и глюкозы плазмы натощак [15, 19].

Когда монотерапия АГ оказывается неудачной, и после модификации всех возможных ФР применение одного лекарственного средства не позволяет круглосуточно поддерживать нормальное АД, больным нужно назначать комбинированный препарат. Синергизм лерканидипина и эналаприла заключается, в первую очередь, в более выраженном снижении АД, но также и в их суммарном нефропротективном и кардиопротективном действиях. Такая комбинация может быть расценена как препарат первой линии при подборе лечения [20].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно АГ уносит жизни 7,5 млн. человек. Это составляет 12,8% всей смертности в мире. Кроме собственно повышенного АД, серьезный вклад в неблагоприятный прогноз вносят сопутствующие патологические состояния: поражение почек, ИР, дислипидемия, системное воспаление. Контроль АД — необходимая, но не единственная задача терапии. Уровень контролируемости особенно низок как раз среди больных с сопутствующей патологией. Поэтому для практикующего врача важно иметь все доступные способы влияния на течение заболеваний у пациента. Комбинация АК и иАПФ (Корипрен®) предоставляет, как минимум, три возможности. Во-первых, прием одной таблетки один раз в сут. повысит приверженность пациента лечению. Во-вторых, комбинация препаратов более эффективно снизит АД и обеспечит более длительный эффект, включая наиболее опасные ночные и ранние утренние часы. И, в-третьих, такая комбинация позволит использовать дополнительные метаболические преимущества обоих входящих в ее состав препаратов: синергизм в нефропротективном, противовоспалительном, антиокислительном, противоопухолевом, антиатеросклеротическом действиях, наряду со снижением АД, является важнейшим преимуществом Корипрена®. Наконец, двойная терапия позволит применять меньшие дозы, а значит, снизит риск ПЭ лечения.



## Литература

1. Hoyer J. Non-pharmacological and pharmacological treatment of arterial hypertension: current situation. *Herz* 2012; 37 (7): 728–34.
2. Widimsky J. The combination of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker is an optimal combination for the treatment of hypertension. *Vnitr Lek* 2009; 55 (2): 123–30.
3. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol* 2013; 32: 85–93.
4. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, et al. Lercanidipine and labetalol attenuate lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2013; 226 (2): 364–72.
5. Sansanayudh N, Wongwiatt S, Veerayuth S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 84–92.
6. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 Suppl1: 9–12.
7. Krysiak R, Okopień B. Lymphocyte-suppressing action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease patients with normal BP. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1151–61.
8. Chen JL, Shang QH, Hu W, et al. Role of TGF/Smads pathway in carotid artery remodeling in renovascular hypertensive rats and prevention by enalapril and amlodipine. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 185–91.
9. Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, et al. Short-term ACE inhibition confers long-term protection against target organ damage. *Hypertens Res* 2012; 35: 604–10.
10. Velez Rueda JO, Palomeque J, Mattiazzi A, et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. *J Appl Physiol* 2012; 112: 2110–20.
11. Purclutepe O, Iskender G, Kiper HD, et al. Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukaemia cells involves STAT5A. *Anticancer Res* 2012; 32: 2885–93.
12. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2012; Jan 16.
13. Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 765–72.
14. Shetty PK, Suthar NA, Menon J, et al. Transdermal delivery of lercanidipine hydrochloride. *Curr Drug Deliv* 2013; Jan 3.
15. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Pt Prefer Adh* 2012; 6: 449–55.
16. Bangalore S, Kamala G, Parker S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–9.
17. Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med* 2008; 13: 18–22.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
19. Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, et al. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 113–7.
20. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine-enalapril in renal protection. *J Nephrol* 2011; 24 (4): 426–37.