

Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина

М.В. Леонова

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination

M.V. Leonova

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Представлены современные данные по механизмам действия и клинической эффективности двух классов кардиоваскулярных препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК), в аспекте их применения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). ИАПФ и АК обладают комплементарным механизмом действия на тонус сосудов и дисфункцию эндотелия, обеспечивают синергизмом действия в снижении артериального давления (АД), а также в достижении плеiotропных и органопротективных эффектов, уменьшении развития неблагоприятных исходов, что обосновывает предпосылки для их сочетанного применения в лечении кардиоваскулярных заболеваний. Наибольшее практическое значение и доказательную базу имеют периндоприл и амлодипин, применяющиеся как в монотерапии, так и в виде комбинации.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, дисфункция эндотелия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

The paper reviews the modern evidence on mechanisms of action and clinical effectiveness of two cardiovascular medication classes – angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and calcium antagonists (CA), used for the treatment of patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). ACE inhibitors and CA have complementary effects on vascular tone and endothelial function, as well as synergetic action in terms of blood pressure (BP) reduction, pleiotropic effects, organo-protection, and clinical event prevention. Therefore, these mediations can be used as combined cardiovascular therapy. Perindopril and amlodipine, both as monotherapy or combined treatment, have the largest evidence base and potential for clinical practice.

Key words: Renin-angiotensin system, endothelial dysfunction, ACE inhibitors, calcium antagonists, arterial hypertension, coronary heart disease.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) современности и относится к факторам риска (ФР) ССЗ и смертности в кардиоваскулярном континууме. Контроль АГ и уровня артериального давления (АД) имеет принципиально важное значение в профилактике поражения органов-мишеней (ПОМ) и развития осложнений. Эффективность контроля уровня АД у больных в реальной практике остается невысокой (~ 30 %), а в России не превышает 22 % [1].

Анализ крупных клинических исследований (КИ) последнего десятилетия показал, что достижению высокой антигипертензивной эффективности в лечении больных АГ способствует применение комбинированной терапии. Современные международные и отечественные рекомендации по лечению АГ (ЕОК/ЕОГ, 2007; ВНОК, 2004, 2008) расширяют возможности применения комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) у подавляющего большинства больных АГ. Вместе с тем, пересматривается

©Леонова М.В., 2010
Тел.: (499) 261-23-08, +7 (915) 320-43-79
e-mail: anti23@mail.ru

[Леонова М.В. – профессор кафедры клинической фармакологии].

состав наиболее рациональных, эффективных и безопасных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП).

В течение нескольких десятилетий основу КАГТ составляли тиазидные диуретики (тД), в основном гидрохлоротиазид (Гхт), которые обеспечивали фармакодинамические предпосылки для повышения эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов (БРА) к ангиотензину II (АТII) и β -адреноблокаторов (β -АБ). Однако безопасность длительного применения тД была подвергнута сомнению по причине неблагоприятных метаболических расстройств, приводящих к развитию метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) [2]. Причем, диабетогенный эффект тД не снижается при использовании малых доз или комбинации с АГП с благоприятным метаболическим действием (ИАПФ или БРАП). В этой связи, вместо тД в составе КАГТ стали применяться антагонисты кальция (АК). Наиболее изученными являются комбинации ИАПФ и АК, имеющие не только теоретические обоснования, но и доказательства высокой эффективности в КИ. Наиболее значимые результаты аддитивного эффекта были получены в таких крупных КИ, как ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), в которых изучалось влияние комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС).

В статье будут рассмотрены экспериментальные и клинические предпосылки, подтверждающие аддитивные эффекты блокирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и кальциевых каналов, как в снижении АД, так и в предупреждении сердечно-сосудистых (ССО) и почечных осложнений.

Эффекты, связанные с блокадой РАС

РАС играет ведущую роль в патофизиологии ССЗ и почечных заболеваний, реализуемую через мощный эффектор – АТII. К основным эффектам АТII, реализуемым через АТ₁-рецепторы, относятся вазоконстрикция, задержка натрия, активация симпатической нервной системы (СНС), пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, развитие окислительного стресса (ОС) и процессов воспаления сосудистой стенки, приводящих к дисфункции эндотелия (ДЭ). Нормальный эндотелий продуцирует оксид азота (NO), простациклин, тканевой активатор плазминогена (ТАП), необходимые для обеспечения вазодилатации и антитромботических эффектов. В эндотелии образуется АПФ, участвующий в преобразовании АТI в АТII, который противодействует вазодилатации, в т.ч. через продукцию эндотелина-1, повышает риск тромбозов путем активации факторов адгезии, ингибитора-1 плазминогена (РАI-1), и способствует повышению жесткости сосудов [3]. В настоящее время стало известно, что АПФ представляет собой фермент, имеющий 2 активных каталитических домена – N- и C-терминал. Любой из доменов АПФ может селективно взаимодействовать с АТI, блокируя его превращение в АТII, тогда как для взаимодействия с брадикинином требуется участие обоих доменов [4,5]. Брадикинин является мощным стимулятором образования NO и других релаксирующих факторов в эндотелии (таблица 1). При развитии ДЭ нарушается продукция NO и баланс между NO и АТII, в результате снижается вазодилатирующая активность сосудистой стенки, что лежит в основе развития АГ и других сосудистых заболеваний [6].

ИАПФ блокируют образование АТII и деградацию брадикинина, что способствует развитию эффектов NO и улучшению эндотелиальной функции (ЭФ), вазодилатации, уменьшению воспаления сосудистой стенки, ОС и активности тромбоцитов, повышению фибринолитической активности. Несмотря на то, что эти эффекты считаются класс-специфичными, не все ИАПФ показали равнозначные действия в предупреждении ССО в КИ. Возможные различия ИАПФ связаны с различиями во влиянии на ДЭ – наиболее важную мишень для достижения вторичной профилактики ССО.

ИАПФ появились до открытия двух каталитических доменов АПФ, и изучение различий в степени аффинности разных препаратов к этим активным доменам АПФ проводилось гораздо позднее. В исследованиях *in vitro* с помощью радиолигандных методов были тестированы наиболее часто применяемые в клинической практике ИАПФ: эналаприл, периндоприл, рамиприл, квинаприл, трандолаприл [6]. По степени аффинности к местам связывания с АПФ препараты были определены в следующий ряд: квинаприлат > трандолаприлат > рамиприлат > периндоприлат > эналаприлат. Все препараты показали более высокую степень аффинности к местам связывания с брадикинином, чем с АТI, что свидетельствует о преимущественном действии препаратов на брадикинин. По степени аффинности к местам связывания с АТI препараты были распределены в следующий ряд: эналаприлат > квинаприлат > трандолаприлат > рамиприлат > периндоприлат, а по аффинности к брадикину: квинаприлат > эналаприлат > трандолаприлат > рамиприлат > периндоприлат. При этом индекс селективности брадикинин/АТI составил 1,0 для эналаприлата, а максимальный был для периндоприлата (1,44), что свидетельствует о преимущественной активности препарата в отношении брадикинина (рисунок 1) [6].

В другом экспериментальном исследовании *in vivo* на животных проводилась сравнительная оценка влияния тех же ИАПФ в эквивалентных дозах на активность NO [7]. На фоне сопоставимого по степени (ст.) снижения систолического АД (САД) антигипертензивного эффекта, были отмечены достоверные различия в степени экспрессии и активности NO-синтазы в эндотелии аорты. Все препараты достоверно повышали экспрессию и активность NO-синтазы; по силе действия препараты распределились следующим образом: периндоприл > трандолаприл ≈ квинаприл ≈ рамиприл ≈ эналаприл (рисунок 2); причем, периндоприл показал достоверно более выраженную стимулирующую активность на NO-синтазу, в сравнении с другими ИАПФ. Аналогичные результаты и закономерности наблюдались по влиянию на NO-синтазы в миокарде экспериментальных животных. Таким образом, во всех исследованиях периндоприл продемонстрировал наиболее выраженное модулирующее влияние на NO, несмотря на меньшую тропность к АПФ.

Брадикинин оказывает выраженный антиапоптотический эффект в отношении клеток эндотелия и миокарда. Апоптоз эндотелиальных клеток является инициирующим в развитии атеросклероза. ИАПФ, улучшая ЭФ, способны ингибировать скорость апоптоза эндотелия путем стимуляции продукции брадикинина и NO, оказывающих антиапоптотический эффект, а также устраняя проапоптотический эффект АТII в эндотелии. Не все ИАПФ обладают клинически значимым замедлением апоптоза эндотелиальных клеток. В экспериментальном исследовании *in vivo*

Таблица 1

Эффекты блокады РАС

Эффекты, связанные с подавлением образования АТII	Эффекты, связанные с подавлением деградации брадикинина
↓ вазоконстрикция	↑ вазодилатация
↓ адгезия моноцитов	↑ антиадгезия моноцитов
↓ пролиферация и миграция ГМК	↑ экспрессии NO
↓ активность ингибитора-1 ТАП (РАI-1) и тромбогенез	↑ ТАП и фибринолиза
↓ деградация матрикса	↑ антире моделирующий эффект
↓ продукция свободных радикалов	↑ антиокислительный эффект
↓ ДЭ	↑ защиты ЭФ

Примечание: адаптировано из [6].

у животных сравнение 5 препаратов показало достоверное замедление апоптоза лишь при применении периндоприла, что согласуется с его преимуществом действия на брадикинин; по силе действия все препараты расположились в ряду: периндоприл > рамиприл > квинаприл ≈ трандалаприл ≈ эналаприл (рисунок 3); причем этот эффект не зависел от антигипертензивного действия [8].

Экспериментальные данные о преимуществах периндоприла в достижении улучшения ЭФ получили подтверждение в КИ. В КИ PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) (субисследование EUROPA) у пациентов с ИБС через 1 г терапии периндоприлом в дозе 8 мг/сут. наблюдалось достоверное и клинически значимое повышение уровня брадикинина на 15 % и снижение уровня АТII на 27 %, экспрессия NO-синтазы на 19 % и активности на 27 %, а также уменьшение скорости апоптоза эндотелия на 31 % [9].

В КИ показано, что блокада РАС снижает риск ССО и смертности и демонстрирует преимущества для пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), сердечной недостаточностью (СН), диабетической и недиабетической нефропатией. Периндоприл имеет большую доказательную базу по кардиопротективному — EUROPA, нефропротективному — PUTS (Perindopril Therapeutic Safety study) и церебропротективному действию — PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study).

Эффекты, связанные с блокадой кальциевых каналов

Инфлюкс ионов кальция по кальциевым каналам L-типа обеспечивает увеличение внутриклеточной концентрации кальция в ГМК сосудистой стенки и приводит к вазоконстрикции. Блокирование кальциевых каналов АК приводит к дилатации крупных резистивных артерий, а также ряду плеiotропных эффектов: они способствуют фибринолизу путем повышения активности ТАП, уменьшают воспаление после ишемии миокарда, тормозят пролиферацию ГМК и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [10].

АК III поколения, включая амлодипин, отличаются высокой степенью липофильности, что обеспечивает им возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с мембранными фосфолипидами (ФЛ) клеток. В результате, концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 тыс. раз выше, чем во внеклеточном пространстве; это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [11].

Главным плеiotропным эффектом АК является антиатеросклеротический эффект. Он связан со способностью высоколипофильных АК уменьшать агрегацию липопротеи-

теидов низкой плотности (ЛНП) с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, ДЭ и деструктивного воспаления, ассоциируемые с атеросклерозом. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал перекисидацию липидов, что связано с донацией протонов к липидным молекулам и не зависело от влияния на кальциевые каналы [12]. В этом проявляется антиокислительное действие амлодипина, которое нашло подтверждение в исследованиях *in vivo*, а в последующем в КИ.

АК III поколения улучшают функцию клеток эндотелия посредством стимуляции секреции NO и восстановления баланса между АТII и NO, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. У амлодипина данный эффект реализуется через локальную кининовую систему и рецептор-зависимый механизм брадикинина [13]. Сегодня установлено, что амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров. Именно R-изомер амлодипина отвечает за высвобождение NO [14]. В отличие от амлодипина, другие АК (нифедипин, дилтиазем) не показали такого эффекта.

ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к АК. АК, благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также является частью антиатерогенного эффекта. Вместе с тем, данный механизм АК может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс факторов пролиферации, а также с модулированием активности металлопротеиназ [15].

Антиатерогенный эффект амлодипина впервые был выявлен в экспериментальных исследованиях *in vivo* у животных, в которых после применения препарата

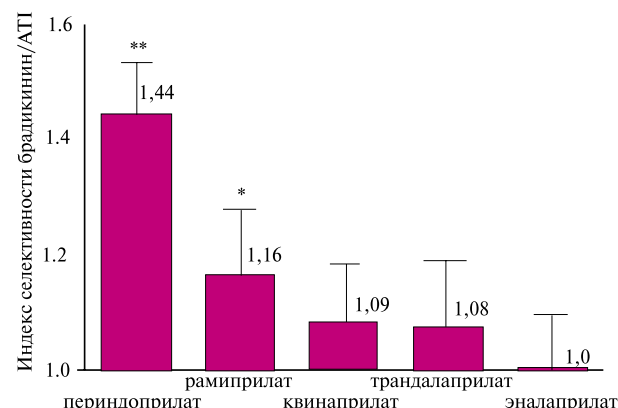


Рис. 1 Относительная селективность ИАПФ по отношению к брадикинину и АТII [6].

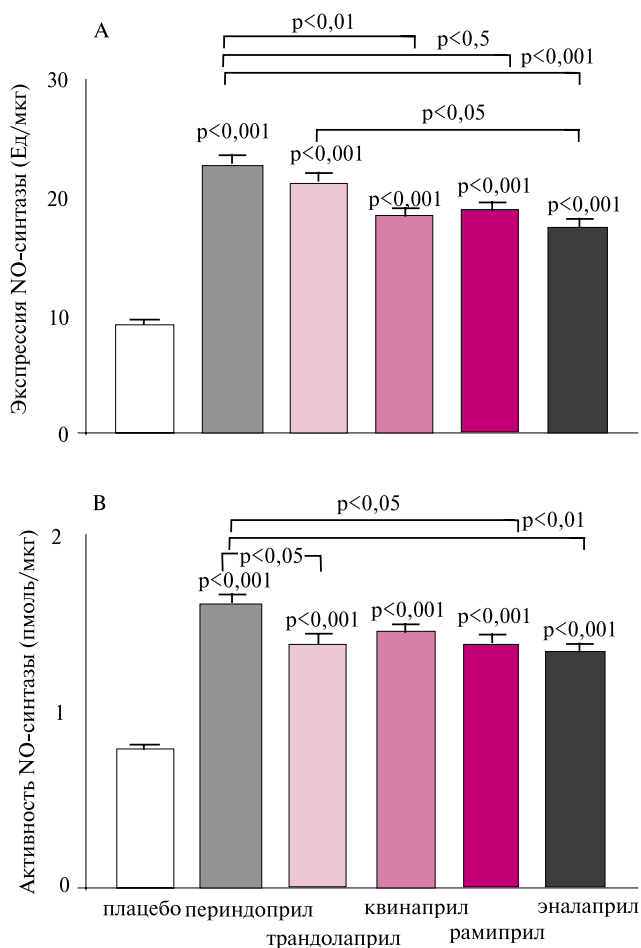


Рис. 2 Сравнение влияния разных ИАПФ на экспрессию и активность NO-синтазы в эндотелии аорты у экспериментальных животных [7].

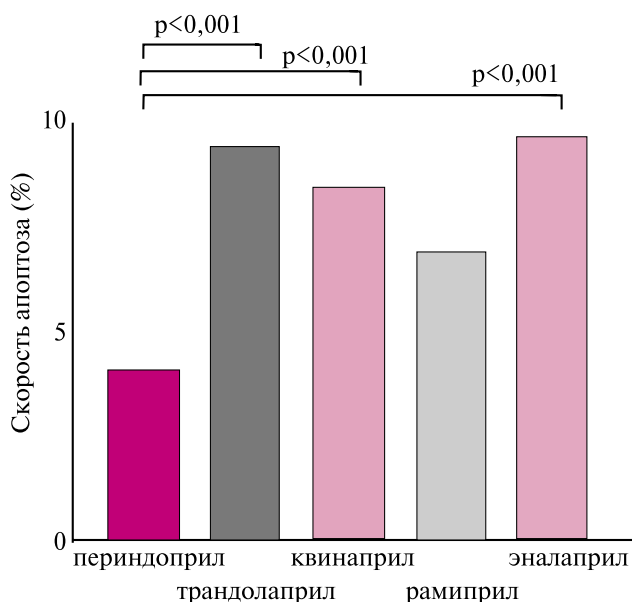


Рис. 3 Сравнение влияния разных ИАПФ на скорость апоптоза эндотелиальных клеток у экспериментальных животных [8].

наблюдалось дозозависимое уменьшение атеросклеротического повреждения аорты [16].

Амлодипин был первым АК, доказавшим наличие клинически значимого антиатеросклеротического эффекта в КИ. В первом КИ PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) ($n=825$), посвященном изучению атеросклеротического эффекта амлодипина у больных ИБС, было показано достоверное замедление прогрессии каротидного атеросклероза, что ассоциировалось со снижением риска развития ССО — относительный риск (ОР)=0,69, госпитализаций в связи с обострением ИБС и ХСН (ОР=0,65) и реваскуляризации (ОР=0,57) [17]. В последующем КИ CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) ($n=1991$) у больных ИБС изучалась динамика состояния атеросклеротической бляшки (АБ) в коронарных артериях (КА) и было показано достоверное замедление роста АБ на фоне терапии амлодипином (в отличие от эналаприла и плацебо), что также ассоциировалось со снижением риска ССО на 31 % [18].

АК улучшают прогноз у больных АГ; по результатам мета-анализов КИ они показали преимущества по наибольшему снижению риска инсультов (МИ) [19]. Наряду с выраженным антигипертензивным эффектом, АК (преимущественно амлодипин) имеют преимущества в лечении ИБС, улучшая исходы. Среди АК амлодипин имеет наибольшую доказательную базу по отдаленной эффективности, а также наличие доказанного антиатерогенного эффекта.

Комбинация блокады РАС и кальциевых каналов

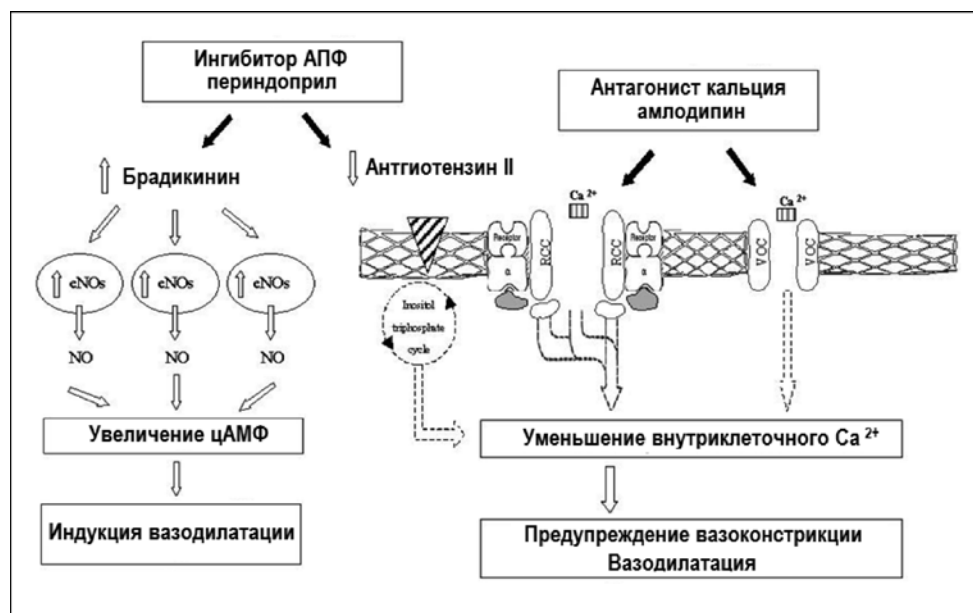
Комбинация препаратов, блокирующих РАС (ИАПФ) и кальциевые каналы (АК), позволяет достигнуть синергизма в антигипертензивном действии и улучшении переносимости благодаря взаимодополняющим множественным механизмам действия на патогенетические звенья АГ.

Синергизм антигипертензивного эффекта ИАПФ и АК достигается благодаря комплементарному фармакологическому действию в релаксации сосудов, предупреждении вазоконстрикции и вазодилатации. ИАПФ и АК реализуют вазодилатацию разными механизмами: ИАПФ — через уменьшение вазоконстрикторных эффектов АТII и потенцирование эффектов брадикинина, который стимулирует NO продукцию; АК — через уменьшение внутриклеточного кальция (рисунок 4) [20].

При изучении антигипертензивной эффективности новой фиксированной комбинации амлодипина 5 мг и периндоприла аргинина 5 мг (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция) в обсервационном КИ STRONG (Safety & efficacy analysis of coversyl amlodipine in uncontrolled and newly diagnosed hypertension) у 1250 пациентов с АГ было показано, что через 8 нед. терапии целевого уровня АД ($>140/90$ мм рт.ст.) достигли 66,1 % пациентов, в т.ч. в группе (гр.) больных с нелеченной и неадекватно леченной АГ в режиме монотерапии или КАГТ (рисунок 5), что демонстрирует синергизм фармакодинамических эффектов двух препаратов разных классов [21].

АК, обеспечивая выраженную вазодилатацию, могут приводить к активации СНС и РАС, что клинически проявляется сердцебиением или тахикардией. Вазодилатация на фоне ИАПФ не сопровождается тахикардией, вследствие подавления активности СНС и РАС, что также может противодействовать контррегуляции эффекту АК.

Антигипертензивный эффект ИАПФ и АК проявляется не только снижением периферического, но и центрального АД в аорте. Повышенное аортальное АД и пульсовое



Примечание: eNOS – NO-синтаза; ROC – рецептор-зависимые кальциевые каналы; VOC – вольтаж-зависимые кальциевые каналы; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Рис. 4 Синергизм фармакологических эффектов ИАПФ и АК [20].

АД (ПАД) связаны с повышением жесткости стенки крупных периферических артерий, отражающих пульсовую волну (ПВ). Клинически повышенное аортальное АД увеличивает риск МИ и коронарных осложнений. В исследовании CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) на фоне терапии амлодипином/периндоприлом отмечалось достоверное снижение центрального аортального АД, что ассоциировалось с преимуществом в снижении неблагоприятных ССО в сравнении с терапией β -АБ/Д [22].

Помимо основного гемодинамического действия, ИАПФ и АК обладают целым спектром дополнительных органопротективных и плейотропных эффектов, которые также усиливаются при их комбинации.

Блокада РАС и кальциевых каналов обеспечивает аддитивное кардиопротективное действие. ИАПФ оказывают кардиопротективное действие путем потенцирования продукции NO, опосредуемой через брадикинин-зависимые механизмы и торможение апоптоза миоцитов [23]. АК оказывают кардиопротективное действие благодаря уменьшению перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, что имеет профилактический эффект и дополняет эффекты ИАПФ. В эксперименте на ткани изолированных коронарных микрососудов было установлено, что амлодипин стимулировал рамиприлат-потенцируемую продукцию NO на 105 %, а рамиприлат стимулировал амлодипин-потенцируемую продукцию NO на 77 % [24]. Аналогичные данные об аддитивном действии ИАПФ и АК были получены в экспериментах на ткани миокарда по влиянию на потребность в кислороде.

Нейрогуморальный дисбаланс между АТФ и NO, ассоциируемый с ДЭ, проявляется также воспалением и ремоделированием после ишемии миокарда. В экспериментальных исследованиях (ЭИ) сочетанное применение амлодипина и беназеприла достоверно более значимо снижало уровень маркеров воспаления: тумор некротизирующий фактор (ТНФ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и увеличивало содержание метаболитов NO в кардиальной интерстициальной жидкости, чем при монотерапии, а по данным

гистологических исследований ограничивало зону инфаркта (ИМ) и уменьшало клеточное воспаление [24]. В другом ЭИ было установлено, что АК и ИАПФ оказывают комплементарное действие против ремоделирования миокарда путем нормализации отношения стенка/просвет в сосудах миокарда: АК увеличивали толщину стенки, а ИАПФ – подавляли активность факторов роста [25]. АК приводят к вазодилатации коронарных сосудов и предупреждают вазоспастическую стенокардию. Таким образом, комбинация ИАПФ и АК может быть полезна не только в лечении АГ, но и ИБС.

Комбинация ИАПФ и АК оказывает синергизм влияния на фибринолитическую активность. ИАПФ подавляют активность ингибитора-1 плазминогена (РАИ-1); АК повышают активность ТАП; в результате достоверно уменьшается индекс РАИ-1/ТАП. Данный фибринолитический эффект развивается вне зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта: корреляция между уровнем РАИ-1 и ТАП и степенью снижения АД отсутствовала [26]. Таким образом, фибринолитический эффект комбинации препаратов также способствует улучшению прогноза у больных ИБС.

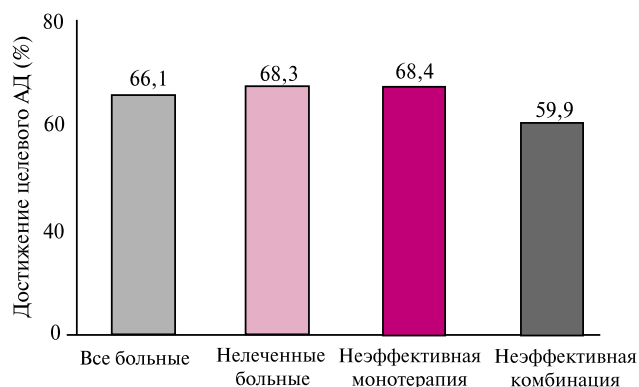


Рис. 5 Частота достижения целевого уровня АД на фоне терапии комбинацией периндоприл аргинин/амлодипин (Престанс) [21].

Таблица 2

ОР развития исходов на фоне терапии амлодипином/периндоприлом в исследовании ASCOT-BPLA

Вторичные и отдельные исходы	Частота на 1 тыс. больных		ОР
	амлодипин/ периндоприл	атенолол/ бендрофлуометиазид	
Все коронарные случаи	14,6	16,8	0,87*
Все инсульты	6,2	8,1	0,77*
Нестабильная стенокардия	1,4	2,0	0,68*
Заболевания периферических артерий	2,5	3,9	0,65*
Нарушение функции почек	7,7	9,1	0,85*
Все случаи ХСН	2,5	3,0	0,84
Новые случаи СД	11,0	15,9	0,70*
Сердечно-сосудистая смертность	4,9	6,5	0,76*
ОС	13,9	15,5	0,89*

Примечание: *статистическая значимость.

Таблица 3

ОР развития исходов на фоне терапии амлодипином/беназеприлом в исследовании ACCOMPLISH

Вторичные и отдельные исходы	Частота (%)		ОР
	амлодипин/беназеприл	беназеприл/Гхт	
Все ИМ	2,2	2,8	0,78*
Все МИ	1,9	2,3	0,84
Нестабильная стенокардия	0,8	1,0	0,75
Реваскуляризация	5,8	6,7	0,86*
Госпитализации с ХСН	1,7	1,7	1,04
Все сердечно-сосудистые исходы	8,6	10,3	0,83*
Сердечно-сосудистая смертность	1,9	2,3	0,80
ОС	4,1	4,5	0,83*

Примечание: *статистическая значимость.

Блокада РАС и кальциевых каналов обеспечивает аддитивное нефропротективное действие в виде нормализации протеинурии, что также опосредовано влиянием на ДЭ. ИАПФ обладают доказанным клинически значимым нефропротективным действием, как у больных АГ, так и СД. В исследовании у больных АГ и СД периндоприл приводил к нормализации микроальбуминурии (МАУ) в 50 % случаев [27]. АК способны потенцировать антипротеинурическое действие ИАПФ и уменьшение повреждения почек [28].

Побочные эффекты комбинации блокаторов РАС и кальциевых каналов

Известно, что развитие кашля — главного класс-специфичного побочного эффекта (ПЭ) ИАПФ, сопряжено с повышенной активностью брадикинина, хотя и другие медиаторы вовлечены в этот механизм (ПГЕ₂, субстанция Р и др. тахикины). Несмотря на высокую аффинность к брадикинину, периндоприл относится к препаратам с наименьшей частотой развития кашля. Этот факт подтвердился в КИ PERTINENT и STRONG. Добавление к ИАПФ АК дигидропиридиновой гр. (амлодипина, нифедипина) позволяет уменьшить выраженность этого ПЭ у пациентов [29]. Возможными механизмами является подавление синтеза простагландинов или влияние на центральную регуляцию кашлевого рефлекса через кальций-зависимые механизмы в проводящих путях солитарного тракта [29].

С другой стороны, ИАПФ способны уменьшать выраженность ПЭ АК дигидропиридиновой гр. — отеки в области лодыжек. Развитие отеков является результатом вазодилатирующего эффекта АК, проявляющегося преимущественно на уровне прекапилляров, вследствие чего повышается гид-

ростатическое капиллярное давление. Среди АК амлодипин отличается наиболее высокой частотой развития отеков в области лодыжек (до 22 %). Добавление ИАПФ способствует нормализации гидростатического давления между прекапиллярами и посткапиллярами в результате вазодилатирующего эффекта, что приводит к уменьшению экссудации жидкости в интерстициальные ткани. В различных КИ с применением комбинаций АК и ИАПФ была отмечена меньшая частота развития отеков в сравнении с монотерапией АК.

Отдаленная эффективность комбинации блокаторов РАС и кальциевых каналов

За прошедшие годы завершилось несколько крупных КИ, в которых изучалась отдаленная эффективность комбинаций ИАПФ и АК у больных АГ и ИБС в сравнении с комбинациями на основе тД.

В КИ ASCOT-BPLA (Ambulatory Blood-Pressure Monitoring) (n=19257) в течение 5,5 лет пациенты с АГ высокого риска получали терапию амлодипином/периндоприлом и атенололом/бендрофлуометиазидом. Основными исходами в оценке эффективности лечения были: первичная точка — смертность от ИБС и частота нефатальных случаев ИМ, а также вторичные исходы (смертность, отдельные исходы). Частота применения КАГ достигала > 85 %. Частота наступления первичной точки исследования была на 10 % (нд.) меньше в гр. лечения амлодипином/периндоприлом по сравнению с гр. атенолол/бендрофлуометиазид, а частота комбинированной конечной точки (смертность от ИБС, нефатальный ИМ и частота реваскуляризации) оказалась достоверно меньшей на 14 %. ОР развития отдельных исходов, включая МИ, СН, все коронарные осложнения, сердечно-сосу-

Таблица 4

ОР развития исходов на фоне терапии верапамил/трандолаприл в исследовании INVEST

Вторичные и отдельные исходы	Частота на 1 тыс. пациенто/лет		ОР
	верапамил/трандолаприл	β-АБ/Д	
Все коронарные случаи	14,6	16,8	0,87*
Все МИ	6,2	8,1	0,77*
Нестабильная стенокардия	1,4	2,0	0,68*
Заболевания периферических артерий	2,5	3,9	0,65*
Нарушение функции почек	7,7	9,1	0,85*
Все случаи ХСН	2,5	3,0	0,84
Новые случаи СД	11,0	15,9	0,70*
Сердечно-сосудистая смертность	4,9	6,5	0,76*
ОС	13,9	15,5	0,89*

Примечание: *статистическая значимость.

Таблица 5

Сравнение отдаленных результатов на фоне лечения комбинацией АК/периндоприл больных ИБС в КИ EUROPA

Исходы	ОР в сравнении с плацебо	
	периндоприл	АК/периндоприл
Первичная точка (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, остановка сердца)	0,80*	0,65*
Сердечно-сосудистая смертность	0,86	0,59*
ОС	0,89	0,54*
Все ИМ	0,76*	0,72*
Госпитализации с ХСН	0,61*	0,46*

Примечание: *статистическая значимость.

дистую и общую смертность (ОС), также были достоверно меньшими на 13-23 %, что доказывало преимущества в лечении перед β-АБ/Д (таблица 2) [30].

В другом крупном КИ ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (n=12600) также оценивалась отдаленная эффективность комбинации амлодипин/беназеприл и беназеприл/Гхт у пациентов с систолической АГ. Первичной конечной точкой исследования была ССЗ и смертность. Через 3 г лечения (исследование было досрочно остановлено) ОР наступления первичной конечной точки на фоне терапии амлодипином/беназеприлом был на 20 % меньшим (p=0,0002) в сравнении с терапией беназеприлом/Гхт [31]. По другим вторичным и отдельным исходам, включая МИ, ИМ, реваскуляризации, СН, сердечно-сосудистую смертность, ОР также были достоверно меньшими на 14-25 % (таблица 3).

В исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) (n=22500) в отличие от предыдущих КИ проводилось изучение отдаленной эффективности комбинации недигидропиридинового АК верапамил с трандолаприлом в сравнении с β-АБ/Д у больных АГ и ИБС [32]. Первичная конечная точка включала смертность, ИМ и МИ. Через 2,7 лет лечения в гр. верапамил/трандолаприл ОР наступления первичной точки не различался с гр. β-АБ/Д (ОР=0,98); также достоверных различий по ОР отдельных исходов не было выявлено между гр.

Таким образом, присутствие в комбинации недигидропиридинового АК не показало преимуществ по влиянию на прогноз больных АГ, в отличие от исследования с применением дигидропиридина — амлодипина. Единственным общим положительным результатом в исследованиях ASCOT-BPLA и INVEST было снижении риска развития

СД на 30 % и 15 %, соответственно, в сравнении с терапией β-АБ/Д.

Оценка отдаленных эффектов комбинации АК/периндоприл была проведена в post hoc анализе крупного КИ EUROPA [33]. Была выделена подгруппа пациентов с ИБС (n=1022), которые получали комбинацию АК/периндоприл, и результаты влияния на основные исходы сравнивались с общей гр., к терапии которых был добавлен периндоприл (таблица 5). В подгруппе пациентов, получавших комбинацию АК/периндоприл, было отмечено более выраженное снижение частоты первичной точки и других исходов ИБС, отражающее наличие синергизма взаимодействия между АК и периндоприлом, в первую очередь кардиопротективного эффекта периндоприла с антиишемическим и антиангинальным эффектами АК. Результаты post hoc анализа также свидетельствуют о синергизме плейотропного антиатерогенного эффекта периндоприла и АК у больных ИБС.

Таким образом, данные экспериментальных и клинических исследований показали комплементарный механизм действия ИАПФ и АК, усиливающий антигипертензивный эффект и многочисленные плейотропные и органопротективные эффекты. Периндоприл и амлодипин, которые изучались в комбинации в ряде крупных КИ, доказали клиническую значимость в улучшении прогноза у больных АГ и ИБС, снижая в первую очередь смертность. Эти данные послужили серьезным обоснованием к созданию фиксированной комбинации этих препаратов, которая в России зарегистрирована под названием Престанс. Препарат представлен 4 сочетаниями доз (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг, 10/10 мг периндоприла аргинин/амлодипина бесилат, соответственно), что удобно для подбора дозы у пациентов с различными клиническими особенностями.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РКЖ* 2006; 4: 45-50.
2. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
3. Zhou M-S, Schulman IH, Raij L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol* 2004; 24: 366-78.
4. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centers in human angiotensin I converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 9386-90.
5. Dive V, Cotton J, Yiotakis A, et al. RXP 407, a phosphinic peptide, is a potent inhibitor of angiotensin I converting enzyme able to differentiate between its two active sites. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 4330-5.
6. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1-6.
7. Comini L, Bachetti T, Cargnoni A, et al. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharm Res* 2007; 56: 42-8.
8. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D. Differences in the Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 423-9.
9. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237-46.
10. Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Therap* 2003; 10: 409-14.
11. Mason RP, Rhodes DG, Herbert LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. *J Med Chem* 1991; 34: 869-77.
12. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 275-81.
13. Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998; 97: 576-80.
14. Zhang X-P, Loke KE, Mital S, et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 208-14.
15. Roth M, Eickelberg O, Kehler E, et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 5478-82.
16. Nayler WG. The antiatherogenic effects of amlodipine: Promise of preclinical data. *J Hum Hypertens* 1992; 6: S19-23.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al., for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al., for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
19. Costanzo MP, Perrone-Filardi MP, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1136-51.
20. Ferreri R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12): 3543-57.
21. Bahl VR, Jadhav UM, Thracker HP. Management of hypertension with fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 135-42.
22. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
23. Zhang X-P, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 195-202.
24. Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF- α production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 636-42.
25. Jugdutt BI, Menon V, Kumar D, Idikio H. Vascular remodeling during healing after myocardial infarction in the dog model: effects of reperfusion, amlodipine and enalapril. *JACC* 2002; 39: 1538-45.
26. Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens* 2006; 19: 129-39.
27. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 890-9.
28. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042-9.
29. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study. *Curr Therap Res* 1999; 60(3): 121-8.
30. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al., for the 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
31. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
32. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al., for the 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: 2805-16.
33. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010; 159: 795-802.

Поступила 12/10-2010