

Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: эффективность сочетания лерканидипина и эналаприла

Минушкина Л. О.

ФГБУ “Учебно-научный медицинский центр” УД Президента РФ. Москва, Россия

Представлены доказательства преимуществ использования фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. Рассмотрены возможности комбинированной терапии с использованием дигидропиридинового антагониста кальция 3 поколения лерканидипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. Лерканидипин отличается высокой вазоселективностью и липофильностью, хорошей антигипертензивной эффективностью, большой длительностью и постепенным наступлением эффекта. Приведены имеющиеся в литературе доказательства эффективности комбинации лерканидипин/эналаприл. Эта комбинация дает возможность для достижения более выражен-

ного снижения артериального давления, в т. ч. и у больных пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Сочетание фармакологических эффектов лерканидипина и эналаприла создает дополнительные возможности для органопroteкции и снижения риска побочных эффектов лечения.

Ключевые слова: лерканидипин, эналаприл, фиксированная комбинация, артериальная гипертензия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 75-80

Поступила 19/07-2013

Принята к публикации 08/08-2013

Combination therapy in the management of arterial hypertension: effectiveness of the lercanidipine and enalapril combination

Minushkina L.O.

Medical Education and Research Centre, RF President Administration. Moscow, Russia

This review presents the evidence on the benefits of fixed-dose combination therapy for arterial hypertension management. The focus is on the combination of a third-generation dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine and an ACE inhibitor enalapril. Lercanidipine is characterised by high vascular selectivity and lipophilicity, good antihypertensive effectiveness, and prolonged, gradually developing therapeutic effects. Literature data on the effectiveness of the lercanidipine-enalapril combination are presented. This combination facilitates a marked reduction in blood pressure levels, which is

particularly relevant for elderly patients and patients with diabetes mellitus or obesity. The combination of pharmacologic effects of lercanidipine and enalapril provides additional benefits in terms of organ protection and reduction of adverse effects of the antihypertensive treatment.

Key words: lercanidipine, enalapril, fixed-dose combination, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 75-80

В настоящее время все большее значение в лечении артериальной гипертензии (АГ) приобретает назначение стандартных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Основной успех антигипертензивной терапии (АГТ) определяется возможностью достижения целевых значений артериального давления (АД). Для того чтобы обеспечить снижение АД, у большинства больных приходится применять несколько препаратов. В среднем комбинированную АГТ (КАГТ) получают ~ 75% больных АГ. Основанием для более широкого назначения КАГТ стали данные мета-анализа [1], показавшего на материале 10 968 больных и 42 исследований, что комбинация из 2 разных АГП в 5 раз более эффективна для нормализации АД, чем удвоение дозы одного АГП. Такие преимущества комбинированного лечения для снижения АД связаны с тем, что АГ — это мультифакториальное заболевание. Сочетание АГП разных классов дает возможность воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, создавая дополнительный эффект. Использование рациональных комби-

наций АГП позволяет снизить риск развития побочных эффектов (ПЭ), улучшить переносимость и приверженность больных лечению. Использование фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке позволяет также уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток за сут., делает более удобным режим приема препаратов, что способствует правильному соблюдению рекомендаций врача и лучшей приверженности лечению пациента. Согласно мета-анализу, использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить комплаентность на 21% [2]. Начало лечения с фиксированных комбинаций увеличивает долю больных, достигающих целевых значений АД. В канадском исследовании, с участием 45 семейных врачей, специально сравнили эффективность начальной терапии АГ с использованием фиксированных комбинаций и стандартной терапии согласно рекомендациям. На фоне фиксированных комбинаций достигли целевого снижения АД 65% больных, а на фоне стандартного лечения — 53% [3].

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 7 (499) 146-41-51; факс +7 (499) 144-16-34

e-mail: minushkina@mail.ru

[Минушкина Л. О. — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики].

В последнее время все больше используются комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонистов кальция (АК). Это связано с тем, что помимо доказательств хорошей антигипертензивной эффективности, появились и доказательства более значимого снижения риска неблагоприятных исходов по сравнению с другими видами лечения. Эти доказательства были получены, прежде всего, в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в котором комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и АК амлодипина оказалась эффективнее сочетания атенолола и тиазидного диуретика (тД) в профилактике общей (ОС) и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), cerebrovasкулярных событий [4]. Интересны результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в котором комбинация ИАПФ бенaze-прила и амлодипина при сопоставимом снижении АД на 20% лучше снижала риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), чем комбинация того же ИАПФ и тД. Эта комбинация оказалась предпочтительной в профилактике прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистой и ОС у больных высокого риска [5].

Одним из механизмов улучшения прогноза больных при использовании комбинаций АК и блокаторов РААС является более быстрое достижение оптимального антигипертензивного эффекта. Это косвенно подтверждается данными исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), где больные на фоне терапии амлодипином быстрее достигали снижения АД, чем больные, получавшие антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) валсартан, и за счет этого отмечалось снижение риска неблагоприятных исходов в группе амлодипина, особенно значимое в первые месяцы исследования [6].

В целом, блокаторы РААС (ИАПФ, АРА II) обладают в большей степени кардиопротективным и нефропротективным эффектами, АК — церебропротективным. Это создает дополнительные предпосылки для комбинирования препаратов этих классов.

Для достижения максимальной эффективности важным является выбор компонентов для создания комбинации. Среди АК в лечении АГ приоритет имеют препараты с большой продолжительностью действия и минимальным риском ПЭ. К таким препаратам относится лерканидипин — дигидропиридиновый АК (дАК) 3 поколения, имеющий ряд отличительных особенностей фармакокинетики и отличительных свойств в антигипертензивной эффективности.

Особенности лерканидипина

Как и у других дАК, механизм действия лерканидипина связан с блокадой трансмембранного тока кальция через клеточные мембраны по кальциевым каналам L-типа (медленным кальциевым каналам). Это ведет к расслаблению гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и снижению АД. Наиболее значимой особенностью лерканидипина является его высокая липофильность. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем у амлодипина. Лерканидипин медленно вымывается из липидного бислоя,

что обуславливает его длительное действие. Показано, что он способен проникать к гладкомышечному слою сосудистой стенки даже в артериях сильно пораженных атеросклерозом, проникая вокруг богатых холестерином (ХС) атеросклеротических бляшек [7].

Другой особенностью лерканидипина является его высокая вазоселективность, превышающая селективность амлодипина, фелодипина и лацидипина. Это определяет отсутствие у лерканидипина отрицательного инотропного эффекта.

Лерканидипин является АГП с доказанной клинической эффективностью. Рекомендуемые дозы препарата при лечении АГ составляют 10–20 мг/сут. В дозе 10 мг/сут. этот АК позволяет нормализовать АД у 54% больных с АГ 1 и 2 степени (ст.), 20 мг/сут. — у 63% больных [8]. Всего в контролируемых исследованиях лерканидипин изучался у >20 тыс. больных АГ 1 и 2 ст. тяжести. Среднее снижение АД при этом составило для систолического АД (САД) 19–26 мм рт.ст. и для диастолического АД (ДАД) 13–15 мм рт.ст.

Большая продолжительность антигипертензивного действия создает возможность для однократного назначения препарата в сут. Снижение АД на протяжении всех сут. на фоне терапии лерканидипином подтверждено данными суточного мониторинга АД (СМАД) [9]. Лерканидипин имеет хорошее соотношение пикового и остаточного эффектов — ~ 0,8 для дозы 10 мг/сут. у больных среднего возраста и ~ 0,77 — у пожилых. Таким образом, препарат обеспечивает достаточный контроль АД на протяжении всех сут.

Препарат имеет удобный для больного режим назначения — однократно в сут. В целом в различных сравнительных исследованиях было показано, что лерканидипин в дозе 10 мг/сут. по антигипертензивному эффекту соответствует 50 мг/сут. каптоприла, 20 мг/сут. эналаприла, 50 мг/сут. атенолола или 16 мг/сут. кандесартана [10].

Лерканидипин обладает органопротективными свойствами. Это практически единственный дАК, обладающий нефропротективным действием. Обычно дАК воздействуют только на тонус приносящей артерии олы почечных клубочков. Это создает условия для повышения внутриклубочкового давления и прогрессирования нефроангиосклероза. Способность лерканидипина к проникновению в ткани за счет его липофильности создает возможность к воздействию как на афферентную, так и на эфферентную артериолы почечного клубочка. Таким образом, применение лерканидипина может способствовать снижению внутриклубочкового давления. Антипротеинурическое действие лерканидипина у больных сахарным диабетом (СД) было доказано в исследовании DIAL (Diabetes, hypertension, albuminuria, lercanidipine), где лерканидипин вызывал сопоставимый антипротеинурический эффект по сравнению с рамиприлом [11] и исследовании ZAFRA (Zandip en Funcion Renal Alterada) [12], в котором лерканидипин применяли для контроля АД у больных АГ и хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Существенным компонентом, обуславливающим преимущества АК во влиянии на прогноз больных АГ перед другими классами АГП, является способность воздействовать на состояние сосудистой стенки и влиять на центральное давление. Как известно, центральное

АД тесно связано с жесткостью/эластичностью сосудистой стенки и скоростью пульсовой волны (СПВ), что, в свою очередь, может оказать воздействие на возникновение ССС, особенно инсульта (МИ). Лерканидипин, как было показано в нескольких исследованиях, обладает ангиопротективными свойствами [13–15].

Лерканидипин может использоваться в терапии изолированной систолической АГ (ИСАГ) у пожилых больных. У этих пациентов он не уступает по своему действию другим дАК. Эффективность лерканидипина, его дозы, потребность в КАГТ достоверно не различаются в разных возрастных группах. Терапия лерканидипином может приводить к улучшению мнестико-интеллектуальных функций у пожилых [16].

Для лерканидипина характерна очень хорошая переносимость, низкий риск развития ПЭ и хорошая приверженность больных лечению [17]. Отечный синдром при лечении АК развивается из-за увеличения проницаемости сосудистой стенки и повышения гидростатического давления в капиллярах на фоне дилатации артериол и венозной констрикции, связанной с гиперсимпатикотонией. Лерканидипин за счет постепенного развития и большой продолжительности действия в наименьшей степени активирует симпатическую нервную систему (СНС). Постепенное начало действия предотвращает избыточную симпатикотонию при лечении этим препаратом, в отличие от дАК 1 и 2 поколений. По-видимому, это и обуславливает более низкий риск развития отеков при лечении лерканидипином.

Лерканидипин и комбинированная терапия АГ

Исследования антигипертензивной эффективности лерканидипина не ограничиваются только изучением этого препарата в монотерапии и в сравнении с эффективностью препаратов других классов. Имеются доказательства эффективности его использования в КАГТ. В одном из исследований оценили эффективность комбинаций лерканидипина с препаратами 4 различных классов. В исследование были включены 162 больных, у которых монотерапия лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут. не позволяла эффективно контролировать АД на протяжении 2 лет. Основываясь на наличии дополнительных показаний, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертонии к терапии, лерканидипином добавляли тД, или β-адреноблокатор (β-АБ), или ИАПФ, или АРА II. КАГТ с включением препаратов любого класса создавала дополнительный антигипертензивный эффект, достоверно не отличающийся между группами. Не отмечено достоверной динамики холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП). При комбинировании лерканидипина с ИАПФ или сартаном отмечалось более выраженное, чем в других группах, снижение уровня триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак [18].

Ингибиторы РААС являются сегодня основным классом для лечения больных с нефропатией. Однако только использование этих препаратов не всегда позволяет достичь целевых значений АД. Лерканидипин, имеющий нефропротективные свойства, может использоваться у этих больных в КАГТ. На группе из 68 больных с протеинурией >500 мг/сут. и АГ оценили эффективность добавления лерканидипина к базисной терапии ИАПФ или АРА II. Все больные, получая блокаторы

РААС, не достигали целевых значений АД (138/80 мм рт.ст.). Половина (51,4%) из включенных больных получили ИАПФ, 48,6% – сартаны. Всем больным к терапии был добавлен лерканидипин. Контроль уровня АД, протеинурии, креатинина (Кр) проводился через 1, 3 и 6 мес. лечения. После добавления к терапии лерканидипина произошло значимое снижение АД – со 152/86 до 135/77 мм рт.ст. Через 6 мес. КАГТ 42% больных достигли уровня АД 130/80 мм рт.ст., 58% больных – уровня АД 140/90 мм рт.ст. Достоверной динамики уровня Кр не отмечено. При этом к 6 мес. терапии выявлено снижение уровня ХС и ТГ. Уровень протеинурии снизился на 23% в первый мес. лечения, на 37% – к 3 мес. и на 33% к 6 мес. лечения. Таким образом, комбинация лерканидипина и блокаторов РААС у больных АГ с протеинурией создает не только дополнительный антигипертензивный, но и благоприятный антипротеинурический и метаболический эффекты [19].

Таким образом, комбинирование лерканидипина с ИАПФ представляется наиболее рациональным с точки зрения антигипертензивной эффективности и с точки зрения органопротективных свойств и риска развития ПЭ. Совместное применение лерканидипина и ингибиторов РААС способствует уменьшению риска развития отека легкого. ИАПФ вызывают периферическую вазодилатацию, снижают периферическое сопротивление, и тем самым уменьшают риск развития отека легкого при назначении АК [20].

В настоящее время на рынке представлена фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла – Корипрен® (РЕКОРДАТИ, Италия). Эналаприл был выбран для этой комбинации, т. к. является наиболее часто назначаемым ИАПФ; он обладает продолжительностью действия до 24–36 ч, что сопоставимо с продолжительностью эффекта лерканидипина. Этот ИАПФ обладает хорошей доказательной базой эффективности в лечении АГ, органопротективных свойств (нефро- и ретинопротекция). Терапия эналаприлом способствует снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Комбинация лерканидипина и эналаприла

Фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла существует в двух вариантах: комбинируется 10 мг лерканидипина с эналаприлом в дозе 10 мг и 20 мг. Препарат обладает достаточной продолжительностью эффекта для однократного режима назначения. Рекомендуемое время приема – за 15–20 мин до завтрака. Не рекомендуется одновременное употребление грейпфрутового сока, для того чтобы избежать блокирования CYP3A4 (цитохрома), участвующего в метаболизме лерканидипина.

Свойства фиксированной комбинации лерканидипина и эналаприла достаточно хорошо изучены. Есть исследования, касающиеся антигипертензивной эффективности этого препарата, и сравнение биоэквивалентности комбинированного препарата и его компонентов. В перекрестном исследовании на 20 больных АГ с ДАД >95 мм рт.ст. сравнили пиковую концентрацию на фоне приема лерканидипина 10 мг/сут., эналаприла 20 мг/сут. и комбинации 10 мг лерканидипина и 20 мг эналаприла в течение 8 сут. Достоверные различия в концентрации отсутствовали. Аналогичные данные существуют и для комбинации 20 мг лерканидипина и 20 мг эналаприла [21].

Антигипертензивная эффективность комбинации лерканидипин/эналаприл — данные контролируемых исследований

Самые первые контролируемые исследования комбинации лерканидипина и эналаприла были проведены с участием больных, резистентных к лечению эналаприлом или лерканидипином. В первом из них у 172 больных АГ, получавших монотерапию лерканидипином в дозе 10 мг/сут., сохранялось ДАД 95–109 мм рт.ст. и САД >180 мм рт.ст. Больные были переведены на комбинированное лечение лерканидипином 10 мг/сут. и эналаприлом 10 мг/сут. Это привело к снижению САД на 7,7 мм рт.ст. и ДАД на 7,1 мм рт.ст. vs –2,3/–4,3 мм рт.ст. на фоне монотерапии лерканидипином. Доля больных, хорошо реагирующих на терапию, увеличилась с 12% до 22%. В другом, аналогичном исследовании 162 больных АГ, резистентной к терапии эналаприлом 20 мг/сут., были переведены на комбинацию лерканидипина 10 мг/сут. и эналаприла 20 мг/сут. Это создавало снижение САД на 9,8 мм рт.ст. и ДАД на 9,2 мм рт.ст. vs с –6,7/–7,5 мм рт.ст. на фоне монотерапии эналаприлом [22]. В этих двух исследованиях оценили и частоту развития ПЭ терапии. Появление сухого кашля отметили 5% больных, появление отеков — 1,5%, головную боль — 2,7%, головокружение — 2,4% больных. В целом переносимость КАГТ была хорошей.

Крупное исследование, в котором проведено сравнение эффективности лерканидипина, эналаприла и их комбинаций, было представлено на конгрессе Европейского общества гипертонии в 2012 г. В исследовании FELT (First-Line Enalapril-Lercanidipine Treatment) были включены 1039 больных с ДАД 100–109 мм рт.ст. по данным офисного измерения и >85 мм рт.ст. по данным домашнего контроля. Пациентов рандомизировали в 8 групп: лерканидипин в дозе 10 и 20 мг, эналаприл в дозе 10 и 20 мг и комбинации этих доз препаратов. Контроль АД осуществлялся как по результатам врачебных измерений, так и по данным домашнего контроля АД. Эффективность монотерапии, даже в максимальных дозах оказалась ниже, чем лечение любой из комбинаций. Снижение ДАД при монотерапии составило 10–14 мм рт.ст., при КАГТ — 14–16 мм рт.ст.; САД снижалось на 12–16 мм рт.ст. на фоне монотерапии, 16–22 мм рт.ст. при КАГТ по данным офисного контроля. При домашнем контроле тенденция сохранялась, хотя снижение АД оказалось несколько меньшим по абсолютному значению. Основные биохимические параметры — уровень глюкозы, Кр, липидов крови достоверно не изменялись [23].

Эффективность комбинации лерканидипина/эналаприла у разных групп больных

Есть доказательства хорошей антигипертензивной эффективности комбинации лерканидипина и эналаприла у пожилых больных. Эти доказательства были получены в перекрестном исследовании с использованием СМАД. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании сравнили эффективность лерканидипина в дозе 10 мг, эналаприла в дозе 20 мг, комбинации этих препаратов и плацебо у пожилых больных (69–85 лет). Все больные получили каждый из 4 этих вариантов лечения в течение 4 нед. При включении среднее АД составило 168/92 мм рт.ст. по данным врачебных измерений, среднесуточное САД по данным СМАД — 151 мм

рт.ст. На фоне лечения плацебо, лерканидипином, эналаприлом и их комбинацией среднее САД за сутки составило 144, 137, 133 и 127 мм рт.ст., соответственно. Снижение АД в каждой из групп активного лечения было достоверным по сравнению с плацебо, кроме того КАГТ создавала дополнительное достоверное снижение АД по сравнению с монотерапией [24].

Комбинация лерканидипина и эналаприла безопасна и может использоваться у больных СД. При этом добавление к эналаприлу лерканидипина более оправдано, чем сочетание с тД или β-АБ.

У больных СД и неконтролируемой на фоне лечения эналаприлом АГ сравнили эффективность лерканидипина и гидрохлоротиазида (Гхт) как компонентов КАГТ. Всего в исследование были включены 174 больных СД и АГ. Все они получали в течение 4 нед. терапию эналаприлом в дозе 20 мг/сут. У 135 из них не была достигнута нормализация АД. Они были рандомизированы для лечения лерканидипином в дозе 10 мг/сут. или Гхт 12,5 мг/сут. В обеих группах было достигнуто дополнительное достоверное снижение ДАД — на 9,3 мм рт.ст. в группе лерканидипина и на 7,4 мм рт.ст. в группе Гхт. Доля больных с хорошим ответом на терапию в группе лерканидипина оказалась существенно выше, чем при лечении комбинацией эналаприла и Гхт — 69,6% и 53,6%, соответственно. Целевой уровень АД 130/80 мм рт.ст. был достигнут у 30% больных на фоне комбинации лерканидипина и эналаприла и у 23% больных при комбинации эналаприла с тД. Переносимость этих двух схем лечения была хорошей [25].

На небольшой группе больных СД сравнили эффективность β-АБ метопролола и лерканидипина как компонентов КАГТ. Все больные получали терапию эналаприлом в дозе 10 мг/сут. и на фоне этой терапии не достигли снижения ДАД <90 мм рт.ст. Все больные получили сначала эналаприл и метопролол в дозе 100–200 мг/сут. в течение 3 мес., а затем эналаприл и лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут. На фоне лечения каждой из этих комбинаций оценивали реакцию АД, а также динамику метаболических параметров. Лерканидипин и метопролол не отличались существенно по антигипертензивной эффективности, но при комбинированном лечении эналаприлом и лерканидипином отмечалось более выраженное снижение среднего АД, а также некоторое снижение уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [26].

Комбинация лерканидипина и эналаприла может быть использована и у больных с ожирением (Ож) и метаболическим синдромом (МС). Для больных с Ож характерна активация СНС. Применение у этих больных дАК может усугубить тахикардию, что нежелательно при лечении АГ. Комбинации на основе лерканидипина являются при этом наиболее безопасными. При сравнении на группе из 36 больных с Ож и АГ двух различных комбинаций — эналаприл 20 мг с лерканидипином 10 мг или с фелодипином 5 мг в перекрестном исследовании оказалось, что антигипертензивная эффективность двух комбинаций одинаковая, а влияние на тонус СНС отличается. Оценивали 3 параметра — динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровень норэпинефрина и проводимость по симпатическим нервным волокнам. На фоне комбинации с лерканидипином не выявлено динамики ни одного из параметров, на фоне фелодипина по всем отмечалась динамика, соответствующая гиперсимпатикотонии [27].

Использование комбинации лерканидипина/эналаприла у больных в клинической практике

Опубликованы данные нескольких больших постмаркетинговых исследований, в которых была подтверждена хорошая эффективность, а также отличная переносимость такой КАГТ.

В открытом, проспективном исследовании оценили эффективность фиксированной комбинации эналаприла и лерканидипина в лечении АГ в рутинной клинической практике. Препарат в течении 3 мес. получали 8440 больных АГ. Использовались комбинации лерканидипина в дозе 10 мг с эналаприлом в дозе 10 мг или 20 мг. КАГТ с использованием эналаприла в дозе 20 мг получили 622 больных. Из этих пациентов большинство (80%) получали АГТ до включения в исследование и 20% больных знали о повышении АД >10 лет. Эффективность лечения контролировалась по данным офисного измерения АД и самоконтроля больным. В конце лечения среднее снижение АД составило -29,2/-14,2 мм рт.ст. по данным врачебного контроля. Пульсовое АД уменьшилось в среднем на 15 мм рт.ст. Частота выявления микроальбуминурии (МАУ) уменьшилась с 14,6% до 6,5%. У части больных было выполнено СМАД, при котором было показано достоверное снижение ВарАД как за сутки, так и в ночное время. Лечение хорошо переносилось больными, ПЭ были отмечены у 3,4% больных [28]. На фоне терапии 80% больных достигли целевого снижения АД. Эффективность фиксированных комбинаций как хорошую и очень хорошую оценили 94% больных, участвовавших в исследовании. Переносимость как хорошую и очень хорошую оценили 97% больных, и только 2% пациентов отметили появление ПЭ [29].

В большом, постмаркетинговом исследовании ZANuCONTROL изучили эффективность лерканидипина в монотерапии и в комбинации с эналаприлом. Всего 206 терапевтами были включены в исследование 1455 больных АГ. 189 больных были исключены из исследования из-за нарушений протокола. Терапия продолжалась 6 мес. с оценкой АД через 1, 3 и 6 мес. Из оставшихся в исследовании 1266 больных 876 (69,2%) до конца исследования получали монотерапию лерканидипином в дозе 10 мг/сут., что позволило у 72,6% из них нормализовать АД. У 364 больных контроль АД на фоне монотерапии лерканидипином был недостаточным, и у них к терапии был добавлен эналаприл. Комбинированная терапия позволила нормализовать АД у 61,3% из них. В целом, среди всех участников исследования нормализация АД была достигнута у 68,4% больных. При контроле биохимических анализов крови было отмечено достоверное снижение уровня глюкозы, ХС и ЛНП. Переносимость лечения была хорошей, ПЭ терапии отмечены у 4,3% больных [30].




Таким образом, в настоящее время стала доступной для назначения еще одна стандартная комбинация высокоэффективного дАК 3 поколения лерканидипина и ИАПФ эналаприла. Эта комбинация дает возможность для достижения более выраженного снижения АД, в т. ч. и больных пожилого возраста, пациентов с СД и Ож. Сочетание фармакологических эффектов лерканидипина и эналаприла создает дополнительные возможности для органопroteкции и снижения риска ПЭ.

 **КОРИПРЕН®**
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация
для лечения АГ**



**Активная
Система Защиты**

-  **Преимущества двух препаратов - в одной таблетке¹**
-  **Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной²**
-  **Доказанное органопroteктивное действие - уверенность в будущем без риска^{1,2}**

1. Piug J.G. et al J. Hum Hypertens. 2007; 21:917-924

2. Barrios V. et al Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4):847-853

Литература

1. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
2. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
3. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–53.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
6. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.
7. Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8 (7): 1043–62.
8. Ciro A. Active dose findings for lercanidipine in a doubleblind, placebo-controlled design in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S21–5.
9. Paterna S, Licata A, Arnone S, et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment of severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 50–5.
10. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2000; 60 (5): 1123–40.
11. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
12. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (4): 950–5.
14. Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press* 2006; 15 (5): 268–74.
15. Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54 (2): 409–13.
16. Tisairé-Sánchez J, Roma J, Camacho-Azcargorta I, et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (4): 491–8.
17. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 999–1005.
18. Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, Borghi C. 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.
19. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192–7.
20. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (6): 479–82.
21. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 449–55.
22. Hair PI, Scoot LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007; 67 (1): 95–106.
23. Mancia G. Effects on Office and Home Blood Pressure (BP) of Lercanidipine-Enalapril Combination. The FELT Study. ESH congress materials 2012; 10.
24. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (12): 917–24.
25. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 (1): 185–92.
26. Cleophas TJ, van Ouwerkerk BM, van der Meulen J, et al. Diabetics with hypertension not controlled with ACE inhibitors: alternate therapies. *Angiology* 2001; 52 (7): 469–75.
27. Grassi G. Sympathomimetic profile of lercanidipine/enalapril combination treatment in obese hypertensive patients. *J Hypertension* 2010; 28, Suppl A: e605–6.
28. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (18): 2771–9.
29. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60 (3): 124–30.
30. Abellán Alemán J, Gil Guillén V, Merino Sánchez J, et al. Study of drug surveillance with lercanidipine. Data on ZANyCONTROL studyNext Document. *Hipertensión* 2009; 26 (03): 105–11.