

ЭКВАТОР КАК ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

М. Гинзбург¹, кандидат медицинских наук,

А. Платова², Л. Гинзбург¹

¹Люберецкая районная больница № 2, Московская область,

²ООО «Либорофарм», Москва

E-mail: Info@leberyphorum.ru

Метаболическая инертность и выраженные органопротекторные свойства препарата Экватор® позволяют применять его у больных АГ с сопутствующей патологией: метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, а также с сердечной недостаточностью. Комбинированный препарат Экватор® хорошо изучен, его эффективность и безопасность доказаны во многих международных мультицентровых клинических исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Экватор®, доказательная медицина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы лидируют как основная причина смертности в Российской Федерации, причем Россия по этому показателю занимает одно из первых мест в мире. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 35,9% смертей мужчин и 38,2% — женщин [1].

По данным ВОЗ, основными факторами риска развития ССЗ с фатальным исходом являются неправильное питание, физическая инертность, употребление табака. На патофизиологическом уровне эти воздействия реализуются через так называемые промежуточные факторы риска: артериальная гипертензия (АГ), снижение толерантности к глюкозе, дисбаланс липидного профиля крови в сторону увеличения содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности и уменьшения уровня липопротеидов высокой плотности.

В свою очередь каждый из этих 3 факторов запускает каскад патофизиологических реакций по механизму «порочного круга» [2], приводя к таким сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), как острый коронарный синдром и инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, а также острая коронарная смерть.

При этом в патогенезе основных причин смерти от ССЗ первостепенное значение отводится АГ, что было продемонстрировано в ставшем классическим Фремингемском исследовании [3].

В крупномасштабном международном двойном слепом рандомизированном исследовании PROGRESS (6105 человек из 172 центров в Азии, Европе и Австралии) убедительно доказано, что своевременная и оптимизированная терапия гипотензивными препаратами достоверно снижает риск смерти от повторных ССО даже у пациентов с асимптоматическим течением АГ [4]. Поэтому решающее

значение в снижении смертности и инвалидизации в связи с ССО принадлежит ранней диагностике и своевременной и оптимизированной гипотензивной терапии, которая приобретает первостепенное значение как национальная задача.

Сегодня на мировом рынке существует огромное количество гипотензивных препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам и имеющих разный профиль эффективности и безопасности. Однако не все препараты, представленные на рынке РФ, обладают обоснованным с позиций доказательной медицины профилем эффективности и безопасности, и ориентироваться в таком множестве лекарственных средств и массиве фармацевтической информации практикующему врачу достаточно сложно.

В последнее время все большее значение придается комбинированной антигипертензивной терапии. В соответствии с рекомендациями ВНОК от 2009 г. [5] комбинированная гипотензивная терапия показана (при отсутствии эффекта монотерапии, что наблюдается в 50% случаев в начале лечения впервые выявленной АГ) при АГ I степени, а также при АГ II–III степени (средний или высокий риск ССО). Стратегия применения комбинированной терапии уже в начале лечения увеличивает комплаентность, т.е. приверженность пациентов лечению, что особенно важно, так как на ранних стадиях АГ не доставляет хлопот пациенту, а отсутствие эффекта от монотерапии лишь вызывает недоверие к врачу и уменьшает мотивацию к продолжению лечения. В подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается комбинации антигипертензивных препаратов [6, 7].

С целью унификации подхода к лечению АГ рабочей группой ESH/ESC проанализированы результаты самых крупных международных клинических исследований (ASCOT, INVEST, ALLHAT, LIFE, MOSES, JIKEY HEART, VALUE, ONTARGET и т.д.) [8, 9]. При этом были сделаны следующие выводы:

- все 5 основных групп антигипертензивных препаратов (тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и β-блокаторы) дают положительный эффект по сравнению с плацебо;
- 5 основных групп антигипертензивных препаратов существенно не различаются по эффективности;
- наибольший протективный (кардио-, нефро- и др.) эффект дает снижение АД;
- тиазидные диуретики и β-блокаторы приводят к нарушениям метаболизма и развитию новых случаев сахарного диабета (СД).

Цель лечения АГ состоит не только в предотвращении ССО, но и в профилактике повреждения органов-мишеней, а значит, при выборе препарата необходимо учитывать такие его эффекты, как ретино-, нефро- и церебропротекцию и т.д.

В табл. 1 приведен алгоритм выбора антигипертензивного препарата, представленный на 7-м съезде Международного общества артериальной гипертензии [10]. Очевидно, что ИАПФ являются препаратами 1-й линии в большинстве клинических ситуаций.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного общества АГ, при определении тактики лечения АГ следует оценивать степень риска развития ССО и выявлять при-

знаки поражения органов-мишеней. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ИАПФ не только эффективно снижают и контролируют уровень АД, но и обладают протекторными свойствами по отношению к органам-мишеням при АГ (миокард, почки, сетчатка глаз, сосуды, в частности – церебрального бассейна). Это определяет лидирующее положение ИАПФ среди всех известных на сегодня групп гипотензивных препаратов [10].

О преимуществах ИАПФ говорить излишне. Отметим лишь, что они обладают разными спектрами эффективности и физиологической активности и, соответственно, разными спектрами безопасности. Из препаратов этой группы особого внимания заслуживает лизиноприл (табл. 2, 3).

Как видно из представленных материалов, эффективность лизиноприла достаточно высока и подтверждается многими клиническими исследованиями; частота его побочных эффектов значительно ниже, чем у других представителей ИАПФ, и особенно низка в сравнении с таковой у гипотензивных средств других фармацевтических групп. К тому же частота развития почечной дисфункции при приеме лизиноприла значительно ниже, чем в случае использования других ИАПФ, что немаловажно, особенно при наличии сопутствующей патологии и у пожилых пациентов.

Профиль эффективности и безопасности лизиноприла как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами соответствует уровню доказательности А (табл. 4).

Выбор гипотензивного препарата в разных клинических ситуациях (в соответствии с JNC 7)

Таблица 1

Клиническая ситуация	Рекомендованные препараты				
	диуретик	β-блокатор	ИАПФ	блокаторы рецепторов ангиотензина II	антагонисты кальция
Сердечная недостаточность	+	+	+	+	
Состояние после инфаркта миокарда		+	++		
Высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС)	+	+	++		+
СД	+	+	++	+	+
Хронические заболевания почек			++	+	
Профилактика повторного инсульта	+		++		

Примечание. «+» – применение препарата; «++» – предпочтительность применения препарата.

Отличия лизиноприла от других представителей группы ИАПФ

Таблица 2

Свойство	Клиническое значение
Лизиноприл в отличие от всех ИАПФ не является пролекарством и не метаболизируется в организме и, таким образом, его обмен не затрагивает ферментные системы печени	Гипотензивное действие проявляется в течение 30–60 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 4–10 ч; таким образом, лизиноприл можно назначать лицам с хроническими заболеваниями печени, т.е. в тех случаях, когда другие ИАПФ будут обладать сниженной активностью
Отсутствие эффекта первого прохождения через печень приводит к повышению биодоступности лизиноприла [11, 12]	Лизиноприл безопаснее других ИАПФ у больных с нарушениями функциями печени. Таким образом, сочетанное применение препаратов, метаболизирующихся системой P450, не влияет на активность лизиноприла (меньше риск конкурентного метаболизма)
Молекула активной субстанции лизиноприла не содержит сульфгидрильных групп в отличие от других ИАПФ	Лучший профиль безопасности, обусловленный отсутствием сульфгидрильной группы в структуре молекулы лизиноприла, исключает ряд побочных эффектов (нейтропения и протеинурия), характерных для других ИАПФ
Вследствие своих гидрофильных свойств лизиноприл в незначительной мере связывается с белками (5–10%) плазмы крови	Поэтому его фармакокинетика существенно не изменяется у больных с гипопроотеинемией (например, печеночного или почечного происхождения), а также при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками (например, сульфинпразон, амиодарон и др.). При этом препарат не кумулируется в жировом депо, в связи с чем его эффективность не снижается у больных с ожирением [13]
Лизиноприл – один из немногих ИАПФ, эффективных при приеме 1 раз в сутки	Гипотензивный эффект лизиноприла продолжается до 36 ч
Ренопротекторное действие, независимое от антигипертензивного эффекта	Препарат выбора при диабетической нефропатии, микроальбуминурии, метаболическом синдроме, СД
Как и другие ИАПФ, лизиноприл повышает чувствительность тканей к инсулину	Препарат выбора для лечения АГ у больных СД типа 2 (СД2) или метаболическим синдромом

Таким образом, можно рекомендовать более активно использовать лизиноприл в клинической практике, так как этот препарат обладает хорошими переносимостью, безопасностью и соотношением стоимость/эффективность.

Так как изолированная АГ встречается достаточно редко и в клинике АГ сочетается с сопутствующей патологией (метаболический синдром, СД, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.), физиологическая инертность лизиноприла особо актуально (в первую очередь у пациентов старших возрастных групп). К тому же меньший риск конкурентного метаболизма обеспечивает большее преимущество лизиноприла при его комбинированном применении с гипотензивными препаратами других классов, что также немаловажно при сочетанной патологии.

В соответствии с рекомендациями ВНОК (2009) для коррекции АГ целесообразными признаны 2 комбинации ИАПФ: а) с блокаторами кальциевых каналов; б) с α -блокаторами.

Довольно перспективна комбинированная терапия лизиноприла с блокаторами кальциевых каналов, среди которых амлодипин выделяется лучшими безопасностью, гипотензивным эффектом, а также кардио- и церебро-

протекторными свойствами (табл. 5). Совместный эффект при сочетанном применении лизиноприла и амлодипина демонстрирует их синергизм в отношении:

- уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (амлодипин усиливает сосудистое действие лизиноприла вследствие блокады медленных кальциевых каналов гладкомышечных клеток);
- антиангинального эффекта;
- антисклеротического действия;
- кардиопротекторного действия.

При этом комбинированная терапия нивелирует возможные побочные эффекты каждого из компонентов, например лизиноприл уменьшает рефлекторно вызываемую амлодипином активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Комбинированная терапия вследствие снижения доз компонентов способствует уменьшению частоты и выраженности побочных эффектов.

Благодаря сходному фармакокинетическому профилю амлодипина и лизиноприла при комбинированной терапии их можно принимать 1 раз в сутки, что послужило по-

Таблица 3

Данные крупных международных исследований применения лизиноприла [18, 28]

Свойство	Клиническое исследование
Нефропротективные свойства. Ретиная протекция	EUCLID (n=530). В течение 2 лет – сравнение с плацебо у нормотензивных пациентов с СД1. В противоположность плацебо лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут, вызывая небольшое снижение диастолического АД, приводил к достоверному уменьшению экскреции альбуминов с мочой, которое было наиболее выраженным у больных с исходной микроальбуминурией (в среднем – на 50%). Риск прогрессирования ретинопатии до I стадии достоверно снижался на 50%, до III стадии – на 73% (p<0,001). У пациентов группы лизиноприла уровень гликированного гемоглобина был меньше на 0,4%, чем в группе плацебо [14]
Эффективность гипотензивного действия у больных с ожирением и АГ такая же, как у гидрохлортиазида при лучшем профиле безопасности у лизиноприла	TROPHY [15]. Лизиноприл показал значимо низкую частоту метаболических побочных эффектов (гипергликемия и гипокалиемия) по сравнению с гидрохлортиазидом
Эффективность монотерапии у 50–80% больных АГ I или II степени [13]. Повышение глюкозрезистентности при длительном приеме	ALLHAT [16]. Лизиноприл при длительном применении значительно снижает риск развития новых случаев СД по сравнению с хлорталидоном
Преимущества при длительном применении перед другими ИАПФ у пациентов с сочетанной бронхолегочной патологией	Программа DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimate) показала эффективность и безопасность длительного лечения лизиноприлом у больных АГ в сочетании с патологией бронхолегочной системы
Единственный препарат из группы ИАПФ, эффективность которого доказана при применении в раннем постинфарктном периоде	GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) (n=19394). Лизиноприл при назначении в первые 24 ч острого инфаркта миокарда и в течение 6 нед показал статистически достоверное снижение общей смертности, а также существенное улучшение функции левого желудочка (ЛЖ) [17]
Хороший профиль безопасности и хорошая переносимость даже при максимальных терапевтических дозах. Лизиноприл даже в высоких дозах хорошо переносился больными с хронической сердечной недостаточностью (с СД и без СД). Выгодная фармакоэкономическая составляющая	ATLAS [18]. В исследование было включено 3164 больных с II–IV ФК и со средней величиной фракции выброса $\leq 30\%$. Больным основной группы назначали лизиноприл в высокой дозе (32,5–35,0 мг/сут), в то время как пациенты контрольной группы получали тот же препарат в низкой дозе (2,5–5,0 мг/сут) на протяжении 39–58 мес. Наблюдение за больными продолжалось от 39 до 56 мес. Высокие дозы лизиноприла более эффективно улучшали выживаемость больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, чем низкие дозы препарата. Данные о снижении частоты госпитализаций больных ХСН, получавших лизиноприл, подтверждают фармакоэкономическую обоснованность его применения у больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ
Кардиопротекторные свойства	ELVERA [20]. При длительном назначении в режиме монотерапии лизиноприл благоприятно влияет на систолическую и диастолическую функции ЛЖ [19]
Нефропротекторные свойства	BRILLIANT (n=1996). У больных СД2 лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбуминов с мочой (в среднем на 40 против 8%). Это дополнительно подтверждает, что лизиноприл (как и другие ИАПФ) предпочтителен для лечения АГ у больных СД2 [21]

водом к созданию комплексного лекарственного средства Экватор® (5 мг амлодипина+10 мг лизиноприла, «Гедеон Рихтер»).

Анализ большинства этих исследований показывает, что наилучший результат в профилактике ССО достигается при комбинированном назначении амлодипина с препаратами группы ИАПФ или АРА. Таким образом, амлодипин обладает доказанной эффективностью при использовании как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ИАПФ (АРА) в разных клинических ситуациях и у разных групп пациентов.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что комбинация лизиноприл+амлодипин патогенетически оправдана в начальной терапии АГ I–II класса в случае как изолированной, так и сочетанной патологии.

Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять Экватор® у больных АГ с сопутствующими метаболическим синдромом, СД, ИБС и сердечной недостаточностью.

ВЫИГРЫШНАЯ КОМБИНАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛ+АМЛОДИПИН

Отметим, что комбинация ИАПФ (лизиноприл) и блокатора кальциевых каналов (амлодипин) дает не только выраженный антигипертензивный эффект, но и другие плейотропные эффекты (амлодипин оказывает антиангинальное, антиатерогенное действие, нормализует церебральное кровообращение, а лизиноприл обладает выраженными нефропротективными, ретинопротективными свойствами, повышает толерантность к глюкозе).

Классической работой, доказавшей преимущества фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (Экватор®) перед комбинированной терапией и монотерапией, стало исследование HAMLET (Hungarian multicenter study) [29]. В нем продемонстрирована большая эффективность комбинации амлодипина с лизиноприлом в снижении АД, чем при монотерапевтических подходах; при

этом отмечены одинаково хорошие переносимость и безопасность комбинированной и монотерапии, но частота развития побочных эффектов, в частности отеков голеней, на фоне комбинированной терапии существенно ниже. Значимых различий в снижении АД при обоих подходах не выявлено. Зато снижение систолического АД в группе комбинированной терапии было значимо большим, чем в группах монотерапии.

Показано, что комбинация амлодипина и лизиноприла вызывает больший регресс гипертрофии ЛЖ, чем каждый из препаратов в отдельности. Важный аспект органопротективного действия комбинации амлодипина и лизиноприла – профилактика эндотелиальной дисфункции и замедление ремоделирования сосудов. Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелийзависимой вазодилатации вследствие возрастания продукции NO.

Начинать лечение АГ сразу с комбинации 2 и более препаратов необходимо у пациентов с изначально очень высоким АД или у больных с умеренной гипертонзией, но с наличием других важных факторов риска.

У пациентов с высоким риском первые месяцы лечения могут быть особенно важными в профилактике сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании VALUE установлено, что у пациентов с несколькими факторами риска частота сердечно-сосудистых событий была меньше, если АД эффективно контролировали в первые 6 мес после верификации диагноза АГ. Это – еще один аргумент в пользу начала лекарственной терапии АГ с комбинации препаратов.

Таким образом, комбинированный препарат Экватор® хорошо изучен, его эффективность и безопасность доказаны во многих международных мультицентровых клинических исследованиях, что с позиций доказательной медицины можно рассматривать как уровень доказательности А.

Таблица 4

Оценка уровня и степени доказательности медицинской информации (адаптировано из [32])

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее 1 хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с 1 группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровней доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровней, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровней, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Объединенные данные о профиле эффективности и безопасности амлодипина у больных АГ [22, 26, 27]

Фармакодинамический эффект	Клинические исследования
Кардиопротективный эффект и способность ремоделирования миокарда	Снижение массы миокарда ЛЖ – TOMHS (n=902)
Антиангинальный эффект обусловлен способностью препарата снижать кальциевую перегрузку кардиомиоцитов, являющуюся причиной миокардиального повреждения	CAFE (n=315). Снижение частоты эпизодов депрессии сегмента ST и потребности в нитроглицеринах по сравнению с плацебо на фоне традиционной терапии β-блокаторами и нитратами у больных со стабильной ИБС напряжения [24]
Снижение частоты ССО	PRAISE (n=1153). Сравнение амлодипина с плацебо у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью и снижением фракции выброса до уровня <30%; выявлено достоверное снижение частоты ССО на 9% и риска внезапной смерти на 16% в группе амлодипина (по сравнению с плацебо)
Более высокая безопасность комбинации амлодипин+ИАПФ в сравнении с тиазидным диуретиком+β-блокатор (Dahlof B. и соавт., 2005)	ASCOT-BPLA. Снижение частоты новых случаев СД и почечной недостаточности в группе амлодипина [23, 25]
Профилактика инсультов головного мозга. Улучшение церебрального кровотока	VALUE (n=15245). Амлодипин в сравнении с валсартаном улучшает церебральный кровоток, что продемонстрировано данными реоплетизмографии (Alizade I.G. et al.)
Ангиопротективное действие, антиатерогенный эффект	CAMELOT (n=1991). Сравнение амлодипина с эналаприлом и плацебо; достоверное отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина доказано с помощью внутрисосудистой эхокардиографии [31]. PREVENT (n=825) – снижение толщины интимомедиального слоя сонных артерий по сравнению с таковым при исследовании плацебо (p<0,001). CAPARES. Назначение амлодипина после ангиопластики коронарных артерий снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35%. ARIC, CLAS. Достоверно показано уменьшение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий после приема амлодипина
Контроль АД в течение суток (например, при пропуске приема препарата)	Hayduk K. и соавт.
Не вызывает рефлекторную тахикардию в отличие от других препаратов дигидроперидинового ряда	Susaguri и соавт. Проведен спектральный анализ крови пациентов, принимавших амлодипин, не обнаружено активации ренина плазмы и увеличения концентрации норадреналина
Комбинация амлодипин+ИАПФ значительно снижает риск ССО (смерть, инсульт, инфаркт, необходимость коронарной реваскуляризации) – на 20%; p=0,00002 (Jamerson K. et al., 2008)	ACCOMPLISH (средняя длительность наблюдения – 3 года). Сравнили комбинации амлодипин+ИАПФ и тиазидный диуретик+ИАПФ у 11500 пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском [30]
Хорошая переносимость у пожилых пациентов	Mion D., 2004

С учетом современных знаний, результатов крупных международных мультицентровых исследований, а также последних тенденций в подходах к терапии АГ Экватор® следует рассматривать как препарат выбора при первичном назначении лечения АГ или при неэффективности монотерапии, особенно в случае наличия сопутствующей патологии (СД, диабетическая нефропатия, нарушение работы печени, хроническая ишемия мозга, состояние после инсульта, ХОБЛ).

Естественно, при назначении терапии каждый клинический случай необходимо рассматривать индивидуально. Тогда врач с уверенностью сможет рассчитывать на получение ожидаемых клинических результатов в отношении течения и контролируемости заболевания.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

EKVATOR AS THE DRUG OF CHOICE IN INITIAL THERAPY FOR ARTERIAL HYPERTENSION

M. Ginzburg¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Platova², L. Ginzburg¹**,

¹Lyubertsy District Hospital Two, Moscow District

²Liberopharm Ltd.

The metabolic inertness and marked organoprotective properties of Ekvator® allow its use in patients with arterial hypertension concurrent with a disease, such as metabolic syndrome, diabetes mellitus, coronary heart disease, or heart failure.

The combination drug Ekvator® has been well studied; its efficacy and safety have been proven in many international multicenter clinical trials.

Key words: arterial hypertension, Ekvator®, evidence-based medicine, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers.