

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ РАС В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Новые рекомендации KDIGO (2012) предполагают назначение БРА/ИАПФ у пациентов с ХБП (недиализная стадия) при наличии микроальбуминурии 30–300 мг/сут (2D) или более 300 мг/сут (1B), а также при наличии показаний для назначения антигипертензивных препаратов [1]. При диабетической болезни почек, согласно последним рекомендациям KDOQI (2012), назначение ИАПФ/БРА рекомендовано для пациентов с наличием микроальбуминурии более 30 мг/сут, имеющих высокий риск диабетической нефропатии или ее прогрессирования (2C) [2]. Таким образом, самые современные рекомендации в который раз признают необходимость подавления РАС с помощью ИАПФ или БРА.

Лишь у немногочисленной группы пациентов с ХБП или ДБП, в особенности с сопутствующей микроальбуминурией, монотерапия ИАПФ/БРА позволяет достичь целевых значений АД. Дальнейшая тактика предусматривает использование комбинации ИАПФ/БРА с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или блокатором кальциевых каналов (EHS-ECS, 2007/2009; NICE, 2011). Последняя комбинация оказалась более эффективной в снижении АД и получила хорошую доказательную базу. Некоторые известные исследования по названным комбинациям представлены в табл. 1.

Эти и многие другие исследования послужили основанием для создания фиксированных комбинаций в одной таблетке. Эффективность фиксированной комбинации ИАПФ/БРА с кальциевым блокатором формируется за счет не столько каждого из компонентов, сколько их сочетания. Вместе

с тем масштабных или популяционных постмаркетинговых исследований для оценки эффективности фиксированных комбинаций практически не проводилось.

К настоящему времени накоплено достаточно данных о преимуществах фиксированной комбинации в одной таблетке, среди которых следует отметить более выраженный эффект в снижении АД, удобство использования и нередко большую доступность. Традиционно, вспоминая о фиксированных комбинациях, мы имеем в виду сочетание ИАПФ/БРА и гипотиазида в одной таблетке. Среди других комбинаций часто используются периндоприл/индапамид (нолипрел форте), периндоприл/амлодипин (би престариум), валсартан/амлодипин (эксфорж), лизиноприл/амлодипин (экватор), трандолаприл/верапамил (тарка), лерканидипин/эналаприл (корипрен). Политаблетки, состоящие из 3 и более компонентов, пока не получили достаточного распространения, хотя и для их использования формируется доказательная база. Интересен, например, положительный опыт клиники Бергамо Remissionclinic по сочетанному использованию рамиприла, лозартана, верапамила и аторвастатина.

Хотя в целом рекомендации о необходимости назначения ИАПФ/БРА как класса при ХБП не оспариваются, имеются существенные возражения по наиболее часто используемому в комбинациях амлодипину.

Амлодипин у пациентов с гипертензией и нормальной функцией почек в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению уровня гломерулярной филь-

Таблица 1

Комбинация ИАПФ/БРА и антагониста кальциевых каналов	Часто цитируемые исследования	Позитивные результаты	Отрицательные стороны
Периндоприл/амлодипин	ASCOT-BPLA, ASCOT-CAFE	Снижение кардиоваскулярной смертности на 24 %, общей смертности на 11 %, почечных событий	Сравнение проводилось с атенололом/бендрофлуметиазидом
Рамиприл/фелодипин	Nephros Study	Замедление снижения СКФ на 3,2 мл/мин/год	Нет положительных данных по влиянию на смертность
Трандолаприл/верапамил	TRAVEN, VVANNT, FDTV	Снижение новых случаев и выраженности микропротеинурии при ее наличии	Добавление верапамила или амлодипина не усиливает антипротеинурический эффект трандолаприла [3]
Беназеприл + амлодипин	ACCOMPLISH	Снижение почечных событий на 48 %, СС события на 17 %	Общая смертность не изменилась

трации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии [5]. Фактически при назначении амлодипина увеличивается преднагрузка на нефрон. Этот негативный эффект нивелируется при совместном использовании с ИАПФ/БРА, обеспечивающими вазодилатацию выносящих артериол, за счет чего снижается фильтрационная фракция и уменьшается протеинурия.

Кажется логичным использовать новые блокаторы кальциевых каналов, которые, подобно ИАПФ/БРА, уменьшают фильтрационную фракцию. К ним относятся препараты, действующие через низковольтные рецепторы и, к сожалению, отсутствующие на украинском рынке. Следует отметить, что даже новые блокаторы кальциевых каналов 3-го поколения, такие как манидипин и барнидипин, не демонстрируют ренопротекторный эффект. Так, в исследовании DEMAND (Delapriland Manidipine for Nephroprotection in Diabetes) у пациентов с СД 2-го типа и гипертензией лечение делаприлом или манидипином/делаприлом не имело статистически достоверных отличий в уменьшении замедления снижения СКФ: среднее ежемесячное снижение СКФ составило 0,32 мл/мин/1,73 м² (interquartile range [IQR]: 0,16–0,50 мл/мин/1,73 м²) на комбинированной терапии, 0,36 мл/мин/1,73 м² (IQR: 0,18–0,53 мл/мин/1,73 м²) на делаприле [6].

Чрезвычайно любопытным является исследование в австралийской сети Medicare, проведенное с 2003 по 2006 год и оцененное в первое полугодие 2007 г. по уровню смертности среди пациентов, получавших лерканидипин, фелодипин, амлодипин и нифедипин [7]. Пациенты, принимавшие любые кальциевые блокаторы, имели на 88 % большую частоту отказа их приема в сравнении с лерканидипином и на 25 % большую смертность (HR 1,75 [1,60–1,91], $p < 0,0001$) (рис. 1).

Из имеющихся на украинском рынке блокаторов кальциевых каналов очень привлекательные фар-

макологические свойства демонстрирует лерканидипин. К ним следует отнести плавный антигипертензивный эффект, невыраженные симпатические эффекты (отсутствие тахикардии), возможность снижать фильтрационную фракцию, что демонстрирует антипротеинурический эффект, сходный с рамиприлом (DIAL), ренопротекторный эффект при ХБП 2–4-й ст. (ZAFRA), крайне редкое появление периферических отеков. Логично ожидать, что появившаяся комбинация недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов 3-го поколения лерканидипина с ИАПФ будет иметь необходимые для пациентов клинические эффекты и лучшую переносимость (табл. 2).

Накопленные с 2007 года данные об эффективности фиксированной комбинации эналаприла/лерканидипина продемонстрировали его хорошую переносимость и эффективное снижение центрального и периферического АД у лиц с артериальной гипертензией 2–3-й стадий, диабетической нефропатией, в том числе и у пациентов пожилого возраста. Так, в одном из обсервационных проспективных исследований у пациентов с преимущественной АГ 1–2-й ст. (19 % — 3-й ст.) трехмесячный прием фиксированной комбинации лерканидипина/эналаприла привел к снижению АД на 28,4/13,5 мм рт.ст., а у лиц, ранее не принимавших антигипертензивную терапию, — на 33,7/16,6 мм рт.ст. [9]. В приведенном когортном исследовании участвовали более 8400 пациентов, что обеспечило убедительную верификацию целесообразности применения этого лечения, а также его эффективности и переносимости. В целом нежелательные побочные реакции возникли менее чем у 2 % пациентов, большей частью слабо и умеренно выраженные. Следует особо отметить, что исследование проводилось уже с использованием торговой марки препарата, а не отдельных его компонентов, что обычно предлагается фармкомпаниями в качестве доказательной базы.

Следует отметить наличие еще одного постмаркетингового исследования, выполненного также немецкими специалистами поликлиники Шарите с использованием оригинальной фиксированной комбинации лерканидипина/эналаприла в одной таблетке [10]. Авторами убедительно показано, что применение 20 мг эналаприла малеата и 10 мг лерканидипина гидрохлорида в течение 3 месяцев эффективно и хорошо переносится больными, обеспечивает улучшение показателей достижения конечных точек — целевого АД, в том числе пульсового АД, вариабельности АД и снижения частоты микроальбуминурии. У 622 пациентов АД снизилось в среднем на 29,2/14,2 мм рт.ст. по сравнению с исходным (164,4/95,2 мм рт.ст.). Пульсовое АД снизилось на 15,0 ± 16,4 мм рт.ст. Частота выявления микроальбуминурии уменьшилась с 14,6 % до начала лечения до 6,5 % ($P < 0,001$) в конце исследования. Побочные действия терапии выявлены у 3,4 % пациентов.

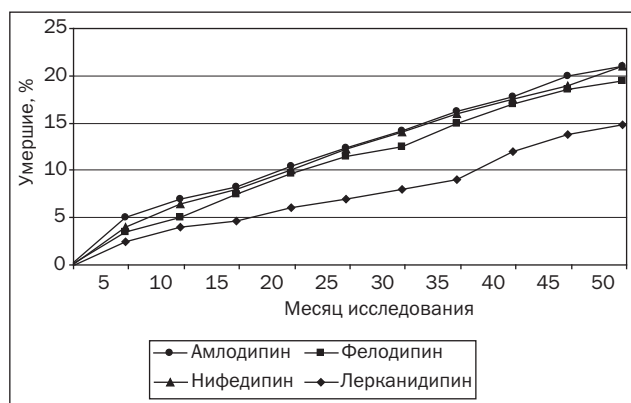


Рисунок 1. Показатели 4-летней смертности пациентов с АГ на фоне применения лерканидипина и других дигидропиридиновых антагонистов кальция (Ortiz M., Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116)

Таблица 2. Синергизм блокаторов кальциевых каналов и ИАПФ [8]

Эффекты	Дигидропиридиновые БКК	Недигидропиридиновые БКК	ИАПФ
Почечные эффекты			
Почечный кровоток	↑	↑	↑
Тонус выносящей артериолы	Минимально ↓	↓	↓
Тонус приносящей артериолы	↓	↓	↓
Протеинурия	Минимально ↓	↓	↓
Ренопротекция	Нет	Возможно	Да
Влияние на сосуды			
Эндотелийзависимая вазоконстрикция	↓	↓	Минимально
НО-зависимая дилатация	Нет	Нет	Да
Гипертрофия сосудов	↓	↓	↓
Атерогенез	↓	↓	↓
Кардиальные эффекты			
Левожелудочковая гипертрофия	↓	↓	↓
ЧСС	↑	↓	Не изменяет
Коронарный кровоток	↑	↑	Незначительно ↑
Контрактильность	Немного	Нет	Улучшает
Вторичная кардиопротекция	Нет	Немного	Да

Существуют данные о прямом сравнении комбинации эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина, продемонстрировавшем снижение среднего АД на $8,0 \pm 0,7$ и $11,3 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,06$) соответственно [11].

Ренопротекторный эффект комбинации лерканидипин/эналаприл формируется из синергического влияния препаратов на выносящую артериолу гломерул. Уменьшение протеинурии с одновременным повышением СКФ (с 41,8 до 45,8 мл/мин/1,73 м² при 6-месячном наблюдении в исследовании ZAFRA) позволяет с оптимизмом рассматривать предложенную фиксированную комбинацию. При этом следует отметить не зависящее от снижения АД развитие ренопротекторного эффекта [12].

Особенностью препаратов, подавляющих активность РАС, является вазодилатирующая способность выносящей артериолы клубочка. Большая часть ренопротекторного эффекта обусловлена именно этим свойством, характерным для ИАПФ/БРА. Добавление второго препарата с целью поддержания и усиления ренопротекторного эффекта, очевидно, должно базироваться на аналогичной способности уменьшать гломерулярную фильтрацию. Среди рекомендуемых комбинаций ИАПФ с блокаторами кальциевых каналов лерканидипин занимает лидирующую позицию, а фиксированная комбинация лерканидипина/эналаприла является весьма перспективной.

Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline*

for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney inter., Suppl. — 2012. — 2. — 337-414. <http://www.kidney-international.org> & 2012 KDIGO 340

2. *National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — 60 (5). — 850-886.*

3. <http://www.druglib.com/druginfo/tarka/>

4. *Ruggenti P. et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — 19. — 1213-1224.*

5. http://www.druglib.com/druginfo/exforgehc/description_pharmacology/

6. *Ruggenti P., Lauria G., Iliev I.P. et al. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial // Hypertension. — 2011 Nov. — 58 (5). — 776-83. Epub 2011 Sep 19.*

7. *Ortiz M., Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116.*

8. *Borghi C., Cicero A.F. Rationale for the use of fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine/enalapril // Clin. Drug Investig. — 2010. — 30 (12). — 843-854.*

9. *Rump C. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension // Arzneimittelforschung. — 2010. — 60 (3). — 124-130.*

10. *Scholz J., Bramlage P., Trenkwalder P., Kreutz R. Эффективность и безопасность применения фиксированного сочетания лерканидипина и эналаприла в повседневной практике. Сравнение «офисного», амбулаторного и самостоятельно измеряемого артериального давления // Лікарю-практику. — 2012. — № 3. — С. 1-8.*

11. *Quarti F., Seravalle G., Dell'Oro R., Magni L., Muraro S., Mancia G., Grassi G. Effects of lercanidipine/enalapril combination on neurometabolic alterations in obese hypertensive subjects // High Blood Pressure Cardiovasc Prev. — 2010. — 17 (3). — 1120.*

12. *Egan C.G., Pontremoli R. Role of the fixed combination lercanidipine-enalapril in renal protection // J. Nephrol. — 2011. — 24. — 428-37.*

Подготовил Д. ИВАНОВ

Получено 29.10.12 □