

УДК 614

Оплимах Ксения Сергеевна

студент кафедры фармакологии,
Курский государственный медицинский университет
taranovaksenia@yandex.ru

Таранова Ксения Сергеевна

студент кафедры фармакологии,
Курский государственный медицинский университет
taranovaksenia@yandex.ru

Хлямов Станислав Валерьевич

студент кафедры фармакологии,
Курский государственный медицинский университет
taranovaksenia@yandex.ru

Ksenia S. Oplimakh

student of the Department of Pharmacology,
Kursk State Medical University
taranovaksenia@yandex.ru

Ksenia S. Taranova

student of the Department of Pharmacology,
Kursk State Medical University
taranovaksenia@yandex.ru

Stanislav V. Kholmov

student of the Department of Pharmacology,
Kursk State Medical University
taranovaksenia@yandex.ru

**Анализ сравнительной эффективности фиксированных комбинаций
для лечения артериальной гипертонии эналаприла
с лерканидипином и лизиноприла с индапамидом**

**Analysis of the comparative efficacy of fixed combinations
of enalapril with lercanidipine and lisinopril with indapamide
for the treatment of arterial hypertension**

***Аннотация.** Артериальная гипертензия продолжает занимать важное место среди патологий сердечно-сосудистой системы. Представлено достаточно большое количество доказательств преимуществ использования фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии, также рассмотрены возможности комбинированной терапии. Такое сочетание как эналаприл и лерканидипин, а также лизиноприла с индапамидом. Эти комбинации дают возможность более выраженного снижения артериального давления, в частности и у лиц пожилого возраста, больных с сахарным диабетом и ожирением. Сочетание фармакологических эффектов данных препа-*

ратов создает дополнительные возможности для органопroteкции и снижения риска побочных эффектов лечения.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, эффективность, профилактика осложнений.

Annotation. Arterial hypertension continues to occupy an important place among the pathologies of the cardiovascular system. A sufficiently large amount of evidence of the benefits of using fixed combinations in the treatment of arterial hypertension has been presented, and the possibilities of combination therapy have also been considered. Such a combination as enalapril and lercanidipine, as well as lisinopril with indapamide. These combinations enable a more pronounced reduction in blood pressure, in particular in the elderly, patients with diabetes and obesity. The combination of pharmacological effects of these drugs creates additional opportunities for organ protection and reduces the risk of side effects of treatment.

Keywords. Arterial hypertension, fixed combinations, efficacy, prevention of complications.

Антигипертензивные препараты (АГП) в комбинации могут применяться как на ранних стадиях лечения гипертонической болезни (ГБ), так и в последующих, требующих эффективного результата в нормализации уровня артериального давления (АД) и профилактике осложнений в органах-мишенях [1, 6].

Существует несколько особенностей антигипертензивной терапии (АГТ) в комбинации [3]:

- наиболее благоприятное восприятие организмом терапевтического воздействия данных препаратов, поскольку, находясь в комбинации, первое лекарственное средство способно компенсировать некоторые нежелательные эффекты второго и точно также в обратном порядке [2, 5];
- усиление терапевтического эффекта комбинациями и, как следствие, наиболее влиятельное воздействие на снижение АД [7];
- высокая возможность влияния на показатели АД при сопутствующих заболеваниях: болезней мочевыводящей и эндокринной системы [4, 5];
- приоритетное применение для пациентов пожилого возраста [8].

Для большего понимания превосходства АГП в комбинации над отдельными препаратами того же действия стоило бы сопоставить их активность в отношении антигипертензивного эффекта и восприятия на организменном уровне [8]. Но возрастание частоты применения в современной практике комбинированных препаратов, наряду с проведением реализации отдельных групп, создаёт существенную необходимость в сравнении именно АГП в комбинации между собой [5, 7]. Учитывая малую распространенность в исследовании подобных аналогий, в клинической практике было реализовано изучение влияния выбранных комбинаций на проведение АГТ. Проведены исследования по сравнению фиксированных комбинаций эналаприла (20 мг) с лерканидипином (10 мг) (Леркамен ДУО) и лизиноприла (10 мг) с индапамидом (1,5 мг) (Диротон Плюс).

Материал и методы

При сопоставлении антигипертензивного эффекта и восприятия на организменном уровне фиксированных комбинаций Леркамен ДУО и Диротон Плюс для исследования были выбраны пациенты с I и II степенью АГ, высоким и очень высоким риском, для которых лечение отдельными группами препаратов оказалось неэффективным. В исследовании применен слепой метод с разделением исследуемых на две равные группы по 34 человека в каждой.

Каждый пациент предоставил свое добровольное согласие. По истечению трех недель ликвидационного периода, больным в течении полугода было назначено применение Леркамен ДУО и Диротон Плюс по 1 таблетке утром, в зависимости от группы пациентов.

Критерием включения в исследовательскую работу являлось подтвержденная I-II степени АГ с высоким или очень высоким риском, а также отсутствие достижения целевых значений АД при предыдущих курсах терапии. Заключительный диагноз ставился, опираясь на клинические рекомендации РФ 2020 года. Оценка сердечно-сосудистого риска для пациентов с ГБ проводилась по российским рекомендациям по артериальной гипертензии.

Под критерии невключения в исследование оказывались пациенты: с АД более 170/105 мм. рт. ст.; лица несовершеннолетнего и пожилого возраста; с наличием заболеваний эндокринной системы; с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функциональных классов (ФК); со злокачественными опухолями; с хронической болезнью почек; с печеночной недостаточностью; с чрезмерным употреблением алкоголя; с наркотической зависимостью; с беременностью.

Для оценки эффективного влияния назначенной терапии были выделены пациенты с достигнутым уровнем АД ниже 140/90 мм. рт. ст. Обосновано это наиболее благоприятным самочувствием пациентов с данным заболеванием и рассмотрением двухкомпонентной схемы антигипертензивного лечения, так как для достижения целевого АД ниже 130/80 мм рт. ст. требуется трехкомпонентная терапия.

Всего для каждого пациента было проведено по четыре исследования на протяжении полугода.

Первое исследование включало в себя следующие манипуляции: получение добровольного согласия на проведение процедур; антропометрическое исследование: рост и вес; измерение АД трёхкратно; проведение суточного мониторирования АД (СМАД) (BR-102 plus, SchillerAG, Швейцария); эхокардиография (Эхо-КГ) (Samsung Medison RS80A, Южная Корея); исследование глазного дна; липидный спектр крови; определение скорости пульсовой волны (СПВ) (PulsePen, DiaGescne, Милан, Италия)

Второе (через 2 месяца), третье (через 4 месяца) и четвертое (через 6 месяцев) исследования не отличались от алгоритма процедур первого.

Все результаты и их сравнение были проведены в таблицах программы Microsoft Excel.

Результаты исследований. Рандомизированные на две равные группы пациенты не имели существенных отличий друг от друга по антропометрии

(таблица № 1). Данные о полугодовом влиянии Леркамен ДУО и Диротон Плюс на клинические показатели лабораторного исследования пациентов изложены в таблицах № 2 и № 3.

Таблица № 1 – Клиническая характеристика пациентов, принимавших Леркамен ДУО и Диротон Плюс*

Параметр	Леркамен ДУО	Диротон Плюс
Мужчины, кол-во	23	19
Женщины, кол-во	11	15
Возраст, полных лет	63,3 ±5,4	62,7 ±4,7
ИМТ	28,3 ±2,9	29,2 ±2,7
Продолжительность ГБ, лет	9,9±7,3	10,3±5,3
Отягощенная наследственность, кол-во	14	12
ИБС	6	7
ОНМК в анамнезе, кол-во	7	4
ГЛЖ, кол-во	13	10
Атеросклероз сонных артерий, кол-во	23	15
Суточное САД, мм рт.ст.	151,8±7,3	151,6±7,9
Суточное ДАД, мм рт.ст.	87,5±5,8	85,9±6,1
Суточная ЧСС, уд/мин	70,1±2,7	70,7±2,5
САД, мм рт.ст.	152,9±7,9	152,7±8,6
ДАД, мм рт.ст.	88,1±6,9	86,3±6,7
ЧСС, уд/мин	68,7±2,9	69,3±5,5

* При $p < 0,05$ (критерий t-Стьюдента).

Таблица № 2 – Динамика эффективности применения Леркамен ДУО на клиничко-лабораторные показатели*

Параметр	До начала терапии	После терапии
Суточное САД, мм рт.ст.	151,8±7,3	126,7±5,5
Суточное ДАД, мм рт.ст.	87,5±5,8	83,2±4,9
Суточная ЧСС, уд/мин	70,1±2,7	69,3±1,9
САД, мм рт.ст.	152,9±7,9	152,8±6,1
ДАД, мм рт.ст.	88,1±6,9	71,3±5,9
ЧСС, уд/мин	68,7±2,9	70,1±2,1
ТМЖП, мм	12,1±1,7	11,7±1,3
ТМЗСЛЖ, мм	15,2 ±0,1	13,4 ±0,2
ИММЛЖ (В-режим), г/м ²	125,5±4,7	124,9±3,4

ИММЛЖ (М-режим), г/м ²	129,3±4,1	128,2±5,1
СПВкф, м/с	12,3±1,4	9,5±1,3
Каротидно-радиальная СПВкр, м/с	11,1±1,5	8,7±1,5
ОХС, ммоль/л	6,2±1,3	5,43±0,36
ЛВП, ммоль/л	1,21±0,31	1,19±0,2
ЛНП, ммоль/л	3,9±0,58	3,4±0,39
КДР, мм	34,7±2,7	32,6±3,0
КДО, мл (биплан.)	119,3±7,4	108,3±8,1

*При $p < 0,05$ (критерий t-Стьюдента).

Таблица № 3 - Динамика эффективности применения Диротон Плюс на клинико-лабораторные показатели*

Параметр	До начала терапии	После терапии
Суточное САД, мм рт. ст.	151,6±7,9	132,4±6,8
Суточное ДАД, мм рт. ст.	85,9±6,1	81,3±5,9
Суточная ЧСС, уд/мин	70,7±2,5	79,3±3,3
САД, мм рт.ст.	156,7±8,6	149,2±6,7
ДАД, мм рт.ст.	91,3±6,7	84,5±5,3
ЧСС, уд/мин	69,3±5,5	68,5±7,3
ТМЖП, мм	13,2±2,1	11,8±2,3
ТМЗСЛЖ, мм	17,7 ±0,3	15,9 ±0,6
ИММЛЖ (В-режим), г/м ²	122,9±3,6	121,8±3,1
ИММЛЖ (М-режим), г/м ²	127,4±4,2	125,7±3,8
СПВкр, м/с	13,1±1,2	12,6±2,1
Каротидно-радиальная СПВкф, м/с	10,9±1,6	8,7±2,1
ЛВП, ммоль/л	1,19±0,52	1,18±0,67
ЛНП, ммоль/л	3,7±0,98	3,2±1,02
ОХС, ммоль/л	5,9±1,5	4,9±1,7
КДР, мм	32,5±2,3	30,3±1,9
КДО, мл (биплан.)	122,4±6,2	111,3±8,3

*При $p < 0,05$ (критерий t-Стьюдента).

Леркамен ДУО снизил показания САД на 17% и ДАД на 19% ($p < 0,05$), а Диротон Плюс – САД на 5% и ДАД на 8%. Подобные значения были аналогичны результатам офисного исследования АД, где Леркамен ДУО снизил САД на 19% и ДАД на 20%, а Диротон Плюс – САД на 7% и ДАД на 9%. Применяя Леркамен ДУО, показание ЧСС увеличилось на 2%, когда Диротон Плюс напротив его снизил – на 1%. Целевые показатели АД удалось досто-

верно зафиксировать у 72% пациентов, принимающих Леркамен ДУО и у 65% пациентов, которым назначена терапия Диротон Плюс.

Прием Леркамен ДУО с достижением уровня ниже 140/90 мм рт. ст. наблюдался у 94% от общего числа пациентов, а Диротон Плюс – у 89%.

Были проведены расчеты отношения остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (показатель Т/Р). Для этого отношение среднего снижения АД в периоде от 20 до 24 часов после приёма препарата делили на максимальное снижение АД после непосредственного приёма препарата. Данный показатель можно использовать для наглядности длительности и равномерности действия препарата. Для расчета показателя Т/Р взяты значения из СМАД. Выявлено, что в группе пациентов, принимающих Леркамен ДУО, САД составил 82,3%, когда в группе с терапией Диротон Плюс – 73,7% ($p < 0,05$).

Показатели СПВкр (каротидно-радиальная СПВ) и ТМЗСЛЖ (толщина миокарда задней стенки левого желудочка) заметно снижались и были более заметны после приема Леркамен ДУО (СПВкр – 23%, ТМЗСЛЖ – 12%), чем у Диротон Плюс – (СПВкр – 4%, ТМЗСЛЖ – 10%). Выраженных изменений по ИММЛЖ (В-Режим) (индекс массы миокарда левого желудочка (В-Режим)) и по ИММЛЖ (М-режим) (индекс массы миокарда левого желудочка (М-Режим)) не выявлено, а по ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки) более заметны изменения при терапии Диротон Плюс (10%), чем у Леркамен ДУО (3%) ($p < 0,05$).

Результаты показателей липидного обмена у Леркамена и Диротона были практически одинаковыми. При проведении лечения двумя разными препаратами у выбранных групп, отрицательного влияния на организм не выявлено.

Обсуждение. Учитывая результаты исследования, можно сделать вывод о том, что препарат Леркамен ДУО был наиболее эффективен в отношении антигипертензивного эффекта, чем Диротон Плюс. Это подтверждают значимые отличия в СПВкф (23% против 4%) и некоторые изменения в ТМЗСЛЖ (12% против 10%). Такое заключение относительно данных препаратов объяснимо, поскольку отдельные субстанции, присутствующие или отсутствующие в обоих существенно влияли на фармакодинамику препаратов. Эналаприл, присутствующий в Леркамен ДУО позволил осуществить более выраженный терапевтический эффект. Коэффициент Т/Р наиболее отчетливо показал превосходство Леркамен ДУО над Диротон Плюс в длительности антигипертензивного эффекта, что также отражает наиболее благоприятное восприятие организмом первого.

Вывод. Комбинация эналаприла с лерканидипином (Леркамен ДУО) по отношению к комбинации лизиноприла с индапамидом (Диротон Плюс), имела более выраженный антигипертензивный эффект в лечении. Леркамен ДУО наиболее объективно снижал гипертрофию левого желудочка и улучшал эластичность артерий, чем Диротон Плюс. Показатель Т/Р также выделил преимущества приема комбинации эналаприла с лерканидипином над комбинацией лизиноприла с индапамидом, что в свою очередь окончательно подтвердило достоверность проведенного исследования.

Література/Literature

1. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs in Context* 2018; 7: 212531. DOI: 10.7573/dic.212531.
2. Mancia G. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment / G. Mancia, F. Rea, G. Corrao, G. Grassi // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1113–1123. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313294>.
3. Zhang Zhen-Yu Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy. *Controversies in Hypertension - Con Side of the Argument / Zhen-Yu Zhang, Yu-Ling Yu, Kei Asayama, Tine W. Hansen, Gladys E. Maestre, Jan A. Staessen* // *Hypertension*. 2021;77:789–799. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12858.
4. Oyunbileg Magvanjav, Rhonda M Cooper-Dehoff, Caitrin W McDonough, Yan Gong, William R Hogan, Julie A Johnson, Combination Antihypertensive Therapy Prescribing and Blood Pressure Control in a Real-World Setting, *American Journal of Hypertension*, Volume 33, Issue 4, April 2020, Pages 316–324, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz196>.
5. Ivor J Benjamin, Reinhold Kreutz, Michael H Olsen, Aletta E Schutte, Patricio Lopez-Jaramillo, Thomas R Frieden, Karen Sliwa, Daniel T Lackland, Michael Brainin. Fixed-dose combination antihypertensive medications, *The Lancet*, Volume 394, Issue 10199, P. 637-638, August 24, 2019, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31629-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31629-0).
6. Hong SJ, Sung KC, Lim SW, Kim SY, Kim W, Shin J, Park S, Kim HY, Rhee MY. Low-Dose Triple Antihypertensive Combination Therapy in Patients with Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Phase II Study. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5735-5746. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S286586>.
7. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, Jaffe MG, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019 Sep;37(9):1768-1774. doi: 10.1097/HJH.0000000000002096. PMID: 30986788.
8. Stergiou, George S.a; Palatini, Paolob; Parati, Gianfrancoc,d; O'Brien, Eoine; Januszewicz, Andrzejf; Lurbe, Emparg,h; Persu, Alexandrei; Mancia, Giuseppej; Kreutz, Reinholdk; on behalf of the European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement, *Journal of Hypertension*: July 2021 - Volume 39 - Issue 7 - p 1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.