

УДК 616.12 – 008.331.1 - 085

О. М. БАРНА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Місце комбінації лерканідипіну та еналаприлу в терапії артеріальної гіпертензії: ефективність, безпека, особливі можливості

### Резюме

З метою покращення ефективності антигіпертензивного лікування фахівці все частіше призначають фіксовані комбінації двох або трьох препаратів. У такому випадку сумарна дія препаратів сприяє кращому контролю артеріального тиску, покращується прихильність пацієнта до лікування та зменшується ризик виникнення побічних ефектів. Фіксована комбінація лерканідипіну з еналаприлом достатньо нова для українських лікарів, однак вона вже має доволі широку доказову базу щодо ефективності та безпечності терапії. Лерканідипін з еналаприлом дозволяють знизити показники систолічного та діастолічного артеріального тиску в хворих із помірною артеріальною гіпертензією, демонструючи при цьому високий рівень безпеки. Окрім цього, така комбінація є ефективною та безпечною для лікування артеріальної гіпертензії у коморбідних пацієнтів.

**Ключові слова:** лерканідипін, еналаприл, артеріальна гіпертензія, ефективність

У всьому світі приблизно 1,4 мільярда людей страждають на артеріальну гіпертензію (АГ), яка являє собою підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) > 140 мм рт. ст. або діастолічного АТ > 90 мм рт. ст. [1].

Комбінована терапія з використанням лікарських засобів, що містять фіксовані дози антигіпертензивних препаратів, усе частіше рекомендується для початкового або раннього лікування пацієнтів із АГ, адже вона сприяє спрощенню процесу лікування, потенційно зменшує терапевтичну інерцію та поліпшує контроль АТ у популяції.

Основні переваги комбінованої терапії, порівняно з монотерапією, полягають не лише в зменшенні дози, поліпшенні ефективності та зменшенні побічних ефектів, а й у цілеспрямованому захисті органів-мішеней та зниженні серцево-судинного ризику. Комбінація блокаторів кальцієвих каналів (БКК) та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) є особливо ефективною в терапії АГ завдяки взаємодоповнювальним механізмам дії цих двох класів антигіпертензивних засобів. Вона забезпечує ефективне зниження АТ із низьким рівнем побічних ефектів, таких як периферійні набряки, серцебиття, почервоніння, а також поліпшує прихильність пацієнтів до призначеної терапії [2, 3].

Результати дослідження ACCOMPLISH продемонстрували суттєву перевагу комбінації інгібіторів БКК та іАПФ при лікуванні пацієнтів, хворих на АГ, з високим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень [4]. Дані цього та багатьох інших досліджень стали основою для розробки комбінованих лікарських засобів, що поєднують БКК (здебільшого дигідропіридинового ряду) та блокатор ренін-ангіотензинової системи (РААС) у складі однієї таблетки. Фіксовані комбінації (ФК) лерканідипіну 10 мг та еналаприлу 10 або 20 мг з кожним роком все частіше

застосовуються для лікування пацієнтів із АГ, особливо за наявності у них супутнього цукрового діабету та (або) патології нирок. Перевага цієї ФК перед іншими, здавалось би, аналогічними комбінаціями, що містять БКК та блокатор РААС, переконливо продемонстрована саме у пацієнтів із супутньою патологією нирок [5]. Уперше в 2020 році було оприлюднено результати дослідження РАІТ [5], в якому доведено, що застосування саме комбінації лерканідипіну з еналаприлом зменшує ймовірність виникнення у пацієнтів альбумінурії, демонструючи значну різницю між різними ФК. Отримані дані мають сприяти використанню нових дигідропіридинових БКК, таких як лерканідипін, у поєднанні з інгібіторами РААС, для контролю альбумінурії у хворих на АГ із супутнім цукровим діабетом.

Оскільки українські лікарі ще не мають достатньо широкого власного досвіду застосування ФК лерканідипіну з еналаприлом, спочатку доцільно розглянути наявні дані щодо ефективності та безпеки застосування цієї комбінації для терапії АГ в цілому, незалежно від наявності чи відсутності супутньої патології. В європейському рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні вивчався вплив різних доз лерканідипіну та еналаприлу (Λ/Ε) в моно- і комбінованій терапії 1039 пацієнтів з АГ II ступеня. Метою цього масштабного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження було з'ясування ефективності та безпеки терапії комбінацією Λ/Ε для пацієнтів із АГ середньої тяжкості. Антигіпертензивний ефект оцінювали не тільки при візиті до лікаря, а й за показниками домашнього вимірювання АТ, оскільки встановлено, що домашній АТ має важливе прогностичне значення і тому все частіше використовується лікарями для перевірки ефекту призначеної схеми лікування в середовищі, більш наближеному до повсякденного життя, ніж кабінет лікаря.

**Таблиця 1.** Зміни офісного та домашнього артеріального тиску в кінці лікування у пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, порівняно з базовими показниками

Показник	Плацебо (N=111)	Л10 мг (N=116)	Л20 мг (N=109)	Е10 мг (N=118)	Е20 мг (N=111)	Л10+Е10 мг (N=116)	Л10+Е20 мг (N=118)	Л20+Е10 мг (N=110)	Л20+Е20 мг (N=116)
Офісний САТ, мм рт. ст. (N=1025)	-9.6	-11.0	-13.0	-14.7**	-15.3**	-15.8**	-16.2**	-17.1*	-19.2*
Офісний ДАТ, мм рт. ст. (N=1025)	-8.8	-10.4	-13.0**	-13.8**	-11.3	-14.2*	-12.8**	-14.0*	-15.2*
Показник	Плацебо (N=89)	Л10 мг (N=96)	Л20 мг (N=87)	Е10 мг (N=96)	Е20 мг (N=91)	Л10+Е10 мг (N=102)	Л10+Е20 мг (N=103)	Л20+Е10 мг (N=91)	Л20+Е20 мг (N=99)
Домашній САТ, мм рт. ст. (N=854)	-2.4	-8.8*	-7.7**	-9.1*	-9.2*	-11.2*	-10.6*	-9.6*	-13.2*
Домашній ДАТ мм рт. ст. (N=854)	-1.5	-4.6**	-5.5**	-6.2*	-5.3**	-6.4*	-6.5*	-6.8*	-7.5*

Примітка. Різниця даних САТ та ДАТ між отриманими показниками при вимірюванні на останньому відвідуванні порівняно з базовим рівнем САТ та ДАТ (\* $P < 0,001$  проти плацебо, \*\* $P < 0,05$  проти плацебо).

До дослідження входили пацієнти з АГ чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років, які до того не лікувались або мали непереносимість раніше призначених препаратів чи недостатньо контролювали АТ за допомогою попередньої антигіпертензивної терапії. Пацієнтів включали в дослідження, якщо в них показники діастолічного артеріального тиску (ДАТ) становили від 100 до 109 мм рт. ст., а показники систолічного артеріального тиску (САТ) були нижче 180 мм рт. ст. після двох тижнів прийому плацебо. Окрім цього, необхідно було, щоб середній рівень домашнього ДАТ становив хоча б 85 мм рт. ст. за тиждень до рандомізації. Такі жорсткі критерії відбору були застосовані для виключення осіб із гіпертензією «білого халата». Іншими ключовими критеріями виключення були вторинна або тяжка АГ (пацієнти з ДАТ  $\geq 110$  мм рт. ст., або САТ  $\geq 180$  мм рт. ст.), а також наявність у пацієнта на момент проведення дослідження або в анамнезі серцево-судинних захворювань (транзиторна ішемічна атака, гостре порушення мозкового кровообігу, гіпертензивна енцефалопатія, стенокардія, інфаркт міокарда, процедури міокардіальної реваскуляризації, серцева недостатність). Окрім цього, до критеріїв виключення належали гемодинамічно значуща хвороба клапанів, клінічно значущі шлуночкові або надшлуночкові аритмії, частота серцевих скорочень більше 100 уд./хв, тяжка ниркова або печінкова недостатність та діабет, що потребують корекції лікарськими засобами.

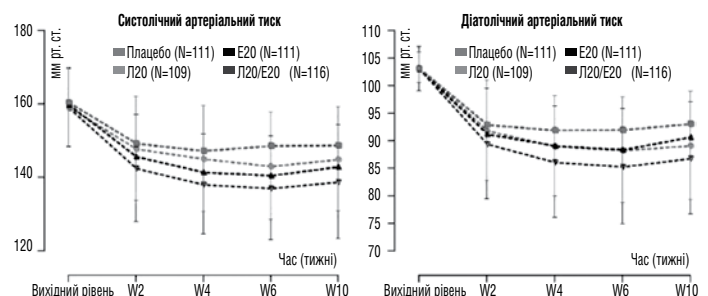
АТ в офісі вимірювали при всіх візитах за допомогою перевіреного напівавтоматичного приладу (Omron 705 IT; Omron Matsusaka Co. Ltd., Японія) з використанням манжети відповідного розміру. АТ удома вимірювали за допомогою MicroLife WatchBP Home (Widnau, Швейцарія), пристрою, який був перевірений відповідно до міжнародних протоколів Європейського товариства артеріальної гіпертензії.

Учасники дослідження методом рандомізації були поділені на 9 груп відповідно до запланованого лікування. Це були групи плацебо, монотерапії лерканідипіном (Л) у дозі від 10 до 20 мг/добу, монотерапії еналаприлом (Е) у дозі від 10 до 20 мг/добу, терапії комбінацією лерканідипіну та еналаприлу в таких дозуваннях: Л10/Е10 мг, Л10/Е20 мг, Л20/Е10 мг та Л20/Е20 мг. З метою безпеки пацієнти, яким було призначено лікування Л20 мг, Е20 мг, Л10/Е20 мг, Л20/Е10 мг або Л20/Е20 мг, отримували нижчу дозу в перші два тижні лікування, з наступним титру-

ванням призначення до цільової дози. Крім цього, пацієнтів, у яких офісні показники ДАТ були вищими за 110 мм рт. ст. або САТ вищими за 180 мм рт. ст., вилучали з дослідження, незалежно від часу фіксації показників. Контрольні візити проводилися через 2 тижні після початку періоду плацебо, наприкінці періоду плацебо та через 2, 4, 6 та 10 тижнів після рандомізації. Побічні ефекти перевіряли під час кожного візиту. Лабораторні тести, фізичний огляд та електрокардіографію проводили під час скринінгу, перед рандомізацією до призначення терапії, в кінці дослідження або при передчасному припиненні участі в ньому.

## Результати дослідження

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, абсолютні значення АТ були достовірно нижчими, ніж ті, що спостерігались у пацієнтів груп плацебо або монотерапії. Результати дослідження, наведені в таблиці 1, демонструють статистично значуще зменшення офісного ДАТ в усіх групах після 10-тижневої терапії. Порівняно з показниками до рандомізації, зниження офісного ДАТ було більш вираженим у групах, у яких застосовували комбінації Л/Е (Л10/Е10 мг, Л10/Е20 мг, Л20/Е10 мг та Л20/Е20 мг), ніж при лікуванні плацебо ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,003$ ,  $P < 0,001$  та  $P < 0,001$ ). Як видно з таблиці 1, ефект плацебо був набагато меншим при домашньому вимірюванні АТ, ніж при офісному. В усіх групах активної терапії, включаючи монотерапію, ефект зниження АТ значно перевищував плацебо.



**Рис. 1.** Значення офісного САТ і ДАТ на початку дослідження та впродовж усього періоду лікування в групах, що отримували різну терапію (Л – лерканідипін, Е – еналаприл).

Таблиця 2. Побічні дії, що виникли під час лікування в період подвійного сліпого дослідження<sup>a</sup>

Побічні дії (ПД)	Плацебо (N=113)	Е10 мг (N=119)	Л10 мг (N=117)	Е20 мг (N=111)	Л20 мг (N=113)	Л10+Е10 мг (N=117)	Л10+Е20 мг (N=118)	Л20+Е10 мг (N=112)	Л20+Е20 мг (N=116)	Загалом (N=1036)
Будь-які ПД (кількість)	36	34	39	43	39	30	50	35	42	348
Будь-які ПД, к-сть (% пацієнтів)	27 (23,9)	23 (19,3)	26 (22,2)	30 (27,0)	29 (25,7)	20 (17,1)	30 (25,4)	26 (23,2)	29 (25,7)	240 (23,2)
Пов'язані з лікуванням ПД <sup>b</sup> , абсолютна к-ть	8	11	13	14	13	14	16	14	12	115
Пов'язані з лікуванням ПД, к-сть (% пацієнтів)	6 (5,3)	9 (7,6)	7 (6,0)	12 (10,8)	10 (8,8)	10 (8,5)	12 (10,2)	10 (8,9)	10 (8,6)	86 (8,3)
ПД, що призвели до припинення терапії, кількість	2	3	2	2	2	3	1	4	2	21
ПД, що призвели до припинення терапії, к-сть (% пацієнтів)	2 (1,8)	2 (1,7)	2 (1,7)	2 (1,8)	2 (1,8)	2 (1,7)	1 (0,8)	3 (2,7)	2 (1,7)	18 (1,7)

Примітка. <sup>a</sup> – побічні дії, що виникли або посилювалися в будь-який час після прийому першої дози протягом всього періоду дослідження або в період до 30 днів після прийому останньої дози.

<sup>b</sup> Слід також підкреслити, що велика кількість пацієнтів у цьому дослідженні мали надлишкову вагу (середній ІМТ 29,9 кг/м<sup>2</sup>) або навіть ожиріння. Це має клінічне значення, оскільки ожиріння – це стан, що часто асоціюється з артеріальною гіпертензією [6], при якому зниження АТ та його подальший контроль є особливо складними [7]. В таких випадках теж варто розглядати комбінацію двох або більше препаратів (лерканідипіну та еналаприлу зокрема).

На рисунку 1 наочно відображені динаміка зниження АТ та різниця показників САТ і ДАТ відповідно до призначеної терапії.

## Дані щодо профілю безпеки та переносимості лікування

З 1039 пацієнтів 72 (6,9 %) припинили дослідження, найчастішою причиною стала недостатня ефективність терапії (23 особи, 2,2 %), що в основному спостерігалася у групах плацебо та монотерапії. На другому місці – припинення участі в дослідженні через побічні ефекти (18 осіб, 1,7 %). Як показано в таблиці 2, 240 осіб (23,2 %) повідомили в цілому про 348 побічних ефектів, 8,3 % з яких вважалися можливо, ймовірно або безумовно пов'язаними з досліджуваними препаратами. Найпоширенішими побічними діями були кашель, тахікардія та головний біль.

Відсоток пацієнтів, які повідомили про тахікардію або серцебиття, був найвищим у групі Л20 (7 осіб; 6,2 %); однак комбінована терапія Л20/Е20 мг зменшила цей побічний ефект лише до однієї особи (0,9 %). Кашель траплявся переважно лише при застосуванні Е20 та в групі Л10/Е20 мг. Не було зареєстровано клінічно значущих змін лабораторних показників, частоти серцевих скорочень, різниці між показниками АТ стоячи та сидячи або ЕКГ у жодній з груп.

## Висновки

1. Сьогодні переконаливо доведено, що фіксована комбінація лерканідипіну з еналаприлом є ефективною і добре переноситься широким колом пацієнтів з АГ. Ця комбінація забезпечує вищу ефективність (за рахунок синергізму дії), порівняно з монотерапією.

2. Порівняно з монотерапією, комбінація Л/Е має сприятливіший профіль переносимості: реєструвалося менше випадків

кашлю, тахікардії, відчуття серцебиття, набряків ніг, запаморочення та гіпотензії.

3. Призначення ФК лерканідипіну з еналаприлом для лікування пацієнтів із АГ та супутнім цукровим діабетом має переваги перед іншими аналогічними комбінаціями, оскільки ця комбінація має набагато потужніший позитивний вплив на ризик розвитку мікроальбумінурії.

3. Контроль домашнього АТ є корисним інструментом для оцінки антигіпертензивного ефекту лікарських засобів, оскільки, на відміну від офісного АТ, він в основному позбавлений незрозумілого ефекту падіння АТ при прийомі плацебо.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 / Mohammad H. Forouzanfar [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317 (2). – P. 165–182.
2. McInnes G. T. Antihypertensive drugs in combination: additive or greater than additive? / G. T. McInnes // J. Hum. Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 914–916.
3. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies / M. Burnier, R. E. Brown, S. H. Ong [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 63. – P. 790–798.
4. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial / G. L. Bakris, P. A. Sarafidis, M. R. Weir [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1173–1181.
5. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease / F. Fici, E. Ari Bakir, E. Ilkay Yüce [et al.] // High Blood Press Cardiovasc. Prev. – 2020. – Vol. 27. – P. 43–49.
6. Impact of body mass index and waist circumference on the cardiovascular risk and all-cause death in a general population: data from the PAMELA study / M. Bombelli, R. Facchetti, D. Fodri [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 23. – P. 650–656.
7. 2013ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / Mancia G., Fagard R., Krzysztof N. [et al.] // J. Hypertens. 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

## Резюме

### Место комбинации лерканидипина и эналаприла в терапии артериальной гипертензии: эффективность, безопасность, особые возможности

О. Н. Барна

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

С целью повышения эффективности антигипертензивного лечения специалисты все чаще назначают фиксированные комбинации двух или трех препаратов. В таком случае суммарное действие препаратов способствует лучшему контролю артериального давления, улучшается приверженность пациента к лечению и уменьшается риск возникновения побочных эффектов. Фиксированная комбинация лерканидипина с эналаприлом является достаточно новой для украинских врачей, однако она уже имеет довольно широкую доказательную базу по эффективности и безопасности терапии. Лерканидипин с эналаприлом позволяют снизить показатели систолического и диастолического артериального давления у больных с умеренной артериальной гипертензией, демонстрируя при этом высокий уровень безопасности. Кроме того, такая комбинация является эффективной и безопасной для лечения артериальной гипертензии у коморбидных пациентов.

**Ключевые слова:** лерканидипин, эналаприл, артериальная гипертензия, эффективность

## Summary

### The place of combination of lercanidipine – enalapril in the treatment of hypertension: efficacy, safety, special features

O. M. Barna

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In order to improve the effectiveness of antihypertensive treatment, doctors more often prescribe fixed dose combinations of two or three antihypertensive products. In this case, the concomitant effects of these products contribute to better control of blood pressure, improve patient's adherence to treatment and reduce the risk of side effects. The fixed dose combination of lercanidipine and enalapril is quite new for Ukrainian physicians; however, there is already a sufficient evidence base for the efficacy and safety of such combination therapy. Lercanidipine – enalapril combination reduce systolic and diastolic blood pressure in patients with moderate hypertension without severe side effects. In addition, this combination is effective and safe in patients with comorbidities.

**Key words:** lercanidipine, enalapril, hypertension, efficacy