

# Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция

Артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором риска развития структурно-функциональных нарушений во всех отделах сосудистого русла – от микроциркуляторного звена до аорты.

Доказанное значение РААС для развития поражения сосудистой стенки как органа-мишени АГ определяет интерес к ангиопротективным свойствам препаратов, блокирующих эту систему. Однако большинству больных АГ для достижения и поддержания адекватного контроля уровня артериального давления (АД) требуется комбинированная антигипертензивная терапия. Дополнение блокатора РААС антагонистом кальция (АК) не только приводит к усилению антигипертензивного эффекта, но и позволяет добиться синергизма ангиопротективных свойств двух классов препаратов. Например, амлодипин, один из наиболее часто используемых препаратов группы АК, обладает рядом дополнительных благоприятных эффектов: уменьшает окислительный стресс, толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), ригидность артерий, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, активность матричной металлопротеазы-1 и коллагенолитическую активность, повышает экспрессию eNOS. Эти эффекты обуславливают выраженное протективное воздействие на органы-мишени.

В предлагаемом вашему вниманию обзоре суммированы данные о потенциальной эффективности комбинации блокатора РААС/дигидропиридиновый АК в отношении положительного влияния на разные отделы сосудистого русла.

## Микроциркуляторное русло

Нарушение микроциркуляции представляет собой ключевой механизм повышения общего периферического сопротивления при АГ. Клинически наиболее применимым маркером микрососудистого повреждения является оценка микроальбуминурии (МАУ).

Выраженная способность валсартана снижать экскрецию альбумина с мочой у пациентов с СД 2 типа и МАУ была продемонстрирована в исследовании MARVAL и в японском открытом сравнительном исследовании SMART.

**Доказана эффективность комбинации валсартана и амлодипина в снижении МАУ у больных АГ без СД с I-II стадией хронического заболевания почек: добавление амлодипина к терапии валсартаном привело к дальнейшему снижению этого показателя.**

## Артерии среднего калибра

Для сосудов мышечного и мышечно-эластического типа признаками ремоделирования при АГ является гипертрофия сосудистой стенки толщины интима-медиа (ТИМ). Прогностическое значение ТИМ сонных артерий в отношении риска сердечно-сосудистых исходов убедительно документировано.

Относительно АК и блокаторов РААС существует обширная доказательная база плацебо контролируемых и сравнительных исследований по изучению их способности замедлять атеросклеротические изменения, оцениваемые по прогрессированию ТИМ.

**Комбинация блокатора РААС и АК потенциально обладает более выраженным эффектом в отношении уменьшения ТИМ, чем монотерапия компонентами.**

В плацебо-контролируемом исследовании с включением 50 пациентов с АГ, получающих блокатор ангиотензиновых рецепторов (БРА, валсартан, лозартан или кандесартан), добавление амлодипина в течение 12 мес лечения привело к дальнейшему уменьшению ТИМ с 0,88±0,08 до 0,75±0,06 мм без дополнительного снижения уровня АД по данным суточного мониторинга АД.

## Аорта и центральное АД

Значение артериальной ригидности, оцененной по СРПВ, для риска

сердечно-сосудистых исходов продемонстрировано в ряде проспективных исследований как у больных АГ, так и в общей популяции. Начиная с 2007 г. оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артерией рекомендуется в качестве дополнительного метода исследования с целью выявления поражения органов-мишеней при АГ. С артериальной ригидностью тесно связано изучение прогностического значения центрального АД, для которого в ряде исследований установлено более высокое предсказывающее значение в отношении сердечно-сосудистых исходов по сравнению с уровнем АД, традиционно измеряемым на уровне плечевой артерии.

Центральное АД является характерной, интегрирующей изменения в разных отделах сосудистого русла.

**Способность блокаторов РААС и АК приводить к обратному ремоделированию микроциркуляторного русла и артерий мышечно-эластического типа, их вазодилатирующие свойства делают их комбинацию особенно привлекательной.**

Исследование ASCOT-CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) стало важным этапом в изучении эффектов комбинированной антигипертензивной терапии в отношении характеристик артериальной ригидности и центрального АД. В эту часть исследования ASCOT было включено 2199 больных, получавших комбинацию блокатора РААС/амлодипин или β-блокатор/тиазидный диуретик. При одинаковом контроле за уровнем АД в плечевой артерии у участников исследования ASCOT-CAFE расчетное систолическое и пульсовое давление в аорте было значительно ниже в группе больных, получавших лечение блокатором РААС/АК. Отсутствие различий в эффектах режимов терапии в отношении СРПВ позволяет сделать вывод о том, что более выраженное снижение центрального АД было достигнуто за счет разного влияния на характеристики отраженной волны. Аугментационный индекс, отражающий процент прироста систолического АД (САД) за счет волны отражения, был достоверно больше на 6,5% (95% ДИ 5,8-7,3;  $p < 0,0001$ ) на фоне терапии, основанной на β-блокаторе/тиазидном диуретике по сравнению с блокатором РААС/АК. Различия эффектов режимов терапии в отношении центрального АД обсуждались в качестве одного из объяснений результатов исследования ASCOT-BPLA, в котором комбинация блокаторов РААС/АК продемонстрировала свои преимущества в отношении снижения общей смертности над комбинацией β-блокатор/тиазидный диуретик.

Подтверждение преимуществ комбинации дигидропиридинового АК с блокатором РААС в отношении центрального АД было получено и в другом мультицентровом, проспективном рандомизированном исследовании EXPLOR, в котором комбинация амлодипина и валсартана использовалась в виде фиксированного комбинированного препарата Эксфорж (прим. ред.: препарат Эксфорж компании Новartis Фарма Сервисез АГ представлен также на фармацевтическом рынке Украины). Результаты этого исследования показали достоверно более значительное снижение центрального давления в группе, получающей валсартан/амлодипин (-13,7±1,15 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ), чем в группе ателолол/амлодипин (-9,7±1,1 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ) при равном эффекте в отношении АД в плечевой артерии. Различия между группами составили 4,0 мм рт. ст.,  $p = 0,013$ . Центральное пульсовое давление также более выраженно снижалось в группе валсартана/амлодипина, чем в группе ателолол/амлодипина: различие между группами составило 3,7 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ . Кроме того, комбинация амлодипин/валсартан была более эффективна в отношении

снижения индекса прироста центрального АД: различия показателей составили 6,5% в пользу комбинации блокатор РААС/АК. Снижение СРПВ составило 0,95 м/с в обеих группах. В отличие от ателолола добавление валсартана привело к увеличению амплификации ПД – феномену, ответственному за различия между уровнем центрального и периферического АД.

Диссоциацию между эффектами антигипертензивной терапии в отношении СРПВ и центрального АД, наблюдавшуюся во многих исследованиях (в том числе ASCOT-CAFE и EXPLOR), можно объяснить тем, что СРПВ является АД-зависимым показателем и режимы лечения с равным эффектом на уровень среднего АД одинаково эффективны в отношении нагрузки на сосудистую стенку, которая, в свою очередь, и определяет ее ригидность. Динамика центрального АД, как отмечалось выше, зависит не только от изменения артериальной ригидности, но и от эффектов препаратов в отношении периферического русла.

В контексте сравнения эффектов двух наиболее активно изучаемых комбинаций БРА – с тиазидным диуретиком и АК – в отношении артериальной ригидности и центрального АД представляются интересными результаты исследования J-CORE, в котором у пациентов с АГ, не контролируемой на фоне монотерапии олесартаном, добавление к проводимой терапии АК обеспечило достоверно более низкий уровень САД в аорте (на 5,2 мм рт. ст.) по сравнению с добавлением тиазидного диуретика.

Предварительные данные исследования, проводящегося в нашей клинике на базе лаборатории неинвазивной сердечно-сосудистой ультразвуковой диагностики и гемодинамических исследований с включением больных с неосложненной АГ ( $n = 14$ , средний возраст 47,5 года), показали, что перевод больных с АГ, контролируемой на фоне приема фиксированной комбинации телмисартан 80 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг (клиническое АД 132,5±4,2/83,5±3,2 мм рт. ст. и АД при самоконтроле 129,6±5,0/80,4±4,8 мм рт. ст.), на фиксированную комбинацию валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг (Эксфорж) через 12 недель сопровождается сохранением контроля АД по данным клинического измерения (134,1±6,2/84,7±4,1 мм рт. ст.) и самоконтроля (128,9±6,1/82,9±5,2 мм рт. ст.). При этом отмечается снижение центрального САД со 123,3±5,3 до 119,1±4,6 мм рт. ст., индекса прироста с 23,5±7,1 до 20,2±6,5%, увеличение амплификации ПД со 134,5±10,2 до 140,6±11,4%. Важно подчеркнуть, что переход на комбинацию БРА/дигидропиридиновый АК привел к снижению центрального АД у пациентов с уже достигнутым ранее контролем АД. Наиболее вероятным объяснением может служить дополнительная периферическая вазодилатация, достигнутая при переходе на комбинацию, содержащую дигидропиридиновый АК.

Полученные нами результаты подтверждают взаимное усиление эффектов при использовании блокаторов РААС и дигидропиридиновых АК в комбинации для снижения уровня центрального АД. В рандомизированном двойном слепом исследовании по изучению влияния представителей разных классов антигипертензивных препаратов у больных ИСАГ, средний возраст которых составлял 68 лет, в отношении характеристик центральной пульсовой волны именно блокатор РААС (-12 мм рт. ст.) и дигидропиридиновый АК (-23 мм рт. ст.) оказались наиболее эффективными для снижения центрального АД, опередив тиазидный диуретик (-11 мм рт. ст.) и β-адреноблокатор (-6 мм рт. ст.).

Данные о более выраженном эффекте комбинации БРА/АК, чем БРА/ТД, в отношении характеристик артериальной ригидности были получены и коллегами из Волгоградского государственного медицинского университета. В открытом сравнительном

исследовании у пациентов с АГ, нарушенной толерантностью к глюкозе и высокой скоростью распространения пульсовой волны (исследование САКСЕС) фиксированная комбинация амлодипин/валсартан 5/80 мг (Эксфорж) при использовании в течение 12 нед оказалась эффективнее фиксированной комбинации лозартан/гидрохлоротиазид 50/12,5 мг в отношении АД в плечевой артерии и снижения СРПВ на каротидно-фemorальном участке (с 13,1±2,1 до 10,7±1,6 м/с в группе амлодипин/валсартан и с 12,9±2,2 до 11,3±1,6 м/с в группе лозартан/гидрохлоротиазид). Кроме того, в этом исследовании было отмечено достоверно большее увеличение потокзависимой вазодилатации при применении комбинации с АК, свидетельствующее о более отчетливом улучшении функции эндотелия. Таким образом, результаты российских исследователей согласуются с международными данными о высоком ангиопротективном потенциале комбинации блокатора РААС и АК.

На сегодня имеются экспериментальные данные клинических исследований о защитных эффектах валсартана в отношении клинически явных изменений аортальной стенки. В исследовании JIKET Heart Study 3081 пациент высокого риска был рандомизирован для получения валсартана 40-160 мг или стандартной терапии, не включающей БРА. В группе наблюдения 67% пациентов получили АК, 35% – ИАПФ, 32% – β-блокатор, 10% – диуретик. Добавление валсартана значительно (на 39%) снизило риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности), на 40% – риск инсульта, на 65% – стенокардии и на 47% – хронической сердечной недостаточности. Кроме того, было отмечено 80% снижение риска расслоения аорты по сравнению с контрольной группой (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04-0,94,  $p = 0,0293$ ).

В исследовании KYOTO HEART STUDY было оценено дополнительное влияние валсартана на заболеваемость и смертность при присоединении его к стандартному лечению АГ в группах высокого риска. Пациенты были рандомизированы в группу приема валсартана или препарата, не относящегося к БРА (55% – АК, 20% – ИАПФ, 18% – β-блокаторы). Валсартан назначался в дозе 40-160 мг/сут. В группе валсартана отмечалось достоверное уменьшение частоты первичной точки (впервые возникшее сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие или ухудшение течения имеющихся заболеваний) на 45% по сравнению с группой стандартной терапии. Частота расслоения аневризмы аорты была на 40% ниже в группе валсартана, однако это снижение не было статистически значимым ввиду малого числа событий. Эти два исследования подтвердили высокий ангиопротективный потенциал валсартана у больных АГ высокого риска. При этом более чем в половине случаев валсартан использовался в комбинации с АК.

**Таким образом, комбинация блокатора РААС с дигидропиридиновым АК обеспечивает эффективную защиту сосудистой стенки на всем протяжении сосудистого русла в диапазоне от субклинических до клинически выраженных изменений.**



Статья напечатана в сокращении. «Русский медицинский журнал», 2010, том 18, №10

UKR0072/2011 – SILWGX1

