

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЛМЕСАРТАНА И ЛЕРКАНИДИПИНА В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ И ПРИ ИХ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

А.Г. Евдокимова, Ю.В. Рыжова, Л.В. Жуколенко

*Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва*

Проведена оценка клинической эффективности и нефропротективных эффектов олмесартана и лерканидипина в виде монотерапии и при их комбинированном применении у больных с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени и микроальбуминурией (МАУ).

Установлено, что степень снижения артериального давления (АД) и корригирующее влияние на суточный профиль АД были сопоставимыми в группах монотерапии олмесартаном и лерканидипином. В группе комбинированного применения изучаемых препаратов целевых уровней АД удалось достичь в 88% случаев, в группах монотерапии - 78% (1гр.) и 76% (2гр).

Выявлен нефропротективный эффект олмесартана и лерканидипина как при применении в монотерапии, так и в комбинации у больных с АГ 1-2 степени и МАУ, проявившийся достоверным уменьшением МАУ. Наибольшего снижения МАУ удалось достичь в группе комбинированной терапии.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, олмесартан, лерканидипин, микроальбуминурия, нефропротекция.

## **CLINICAL EFFECTS AND RENOPROTECTIVE FACILITIES OF OLMESARTAN AND LERKANIDIPINE AS MONOTHERAPY AND WHEN COMBINED APPLICATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

A.G. Evdokimova, Yu.V. Ryzhova, L.V. Gukolenko

The evaluation of the clinical efficacy and renoprotective effects of olmesartan and lercanidipine as monotherapy and when combined application in patients with arterial hypertension (AH) 1-2 degrees and microalbuminuria (MAU).

It is established that the degree of blood pressure (BP) reduction and corrective influence on diurnal BP profile were similar in groups of monotherapy with olmesartan and lercanidipine. In the group of combined application of the studied drugs target BP levels were achieved in 88% of cases in the monotherapy group and 78% (1G) and 76% (2 G).

Revealed renoprotective effects of olmesartan and lercanidipine as when used in monotherapy and in combination in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees, and MAU, revealed reliable decrease in MAU. The greatest reduction in MAU was achieved in the combination therapy group.

*Key words:* hypertension, olmesartan, lercanidipine, microalbuminuria, nephroprotection.

Несмотря на усилия медицинского сообщества, артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из главных проблем современной медицины, самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и наиболее весомым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), инвалидизации и смертности [1, 2].

Прогноз и тяжесть клинических проявлений больных АГ определяются не только степенью повышения артериального давления (АД), но и в значительной мере поражением органов-мишеней, в частности - возникновением микроальбуминурии (МАУ) [3].

На сегодняшний день доказано, что наиболее ранним «субклиническим» маркером поражения почек как органа-мишени АГ является МАУ, представления о диагностическом значении которой претерпели в последние годы значительные изменения [4-8].

В многочисленных исследованиях убедительно показано, что МАУ строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ИБС, смертью и развитием сердечной недостаточности [5, 7] и в настоящее время не вызывает сомнений, что у больных АГ МАУ, даже не превышающая обычные пороговые значения, обладает высокой прогностической значимостью в развитии сердечно-сосудистых событий [3].

Благодаря большому количеству РКИ получены убедительные доказательства роли повышенной активности РААС в реализации повреждения органов-мишеней, в том числе в возникновении МАУ [6, 9].

Первым и обязательным условием успешной антигипертензивной терапии (АГТ) по-прежнему является достижение целевых уровней АД [10, 11]. В выполнении этой задачи не предполагается какого-либо универсального ранжирования антигипертензивных препаратов (АГП) в связи с отсутствием их предпочтительности [3, 12].

Тем не менее, необходимо учитывать особенности действия различных классов АГП, поскольку представители одного класса могут иметь особые свойства, которые делают их назначение в каждой конкретной клинической ситуации более обоснованным [7]. Таким образом, при выборе рациональной фармакотерапии АГ практикующий врач должен ставить своей первостепенной задачей не только эффективное снижение АД, но и улучшение

состояния органов-мишеней, тем самым нивелировать риск ССО и смерти от них [13, 14].

На сегодняшний день дискуссия об АД-независимых эффектах антигипертензивных препаратов продолжается. Такие эффекты обсуждаются в первую очередь у препаратов, снижающих активность РААС в связи с их доминирующей ролью в развитии поражения органов-мишеней и у антагонистов кальция (АК) в связи с их способностью тормозить процессы атерогенеза за счет коррекции эндотелиальной дисфункции и активации антиоксидативных механизмов [15].

Считается, что устранение МАУ при АГ - это самостоятельная терапевтическая цель и признак эффективной АГТ в целом [7]. Учитывая доминирующую роль РААС в развитии поражения органов-мишеней при АГ, и, в частности, почек - наиболее эффективные современные подходы, направленные на достижение регресса МАУ, ассоциированы с её фармакологической блокадой [10, 16].

Долгое время лидирующие позиции в достижении этой цели занимали иАПФ, но в течение последнего десятилетия БРА прошли путь от их заведомо более дорогостоящей альтернативы, применение которой считали оправданным только при непереносимости последних, до АГП первого ряда, показания к назначению которых с каждым годом расширяются [3, 17, 11].

По мере изучения и накопления клинического опыта стало понятно, что, обладая мощным органопротективным действием, БРА улучшают выживаемость в первую очередь у больных АГ с высоким риском развития осложнений [18]. Этот результат достигается не только благодаря собственно антигипертензивному действию БРА, но и за счет нейтрализации органоповреждающего действия АТ II, т.е. в связи с наличием дополнительных (АД-независимых) органопротективных эффектов. Эти эффекты реализуются в основном благодаря селективной блокаде рецепторов к АТ II [19, 20].

Немаловажным фактом является то, что фармакологическое ингибирование АПФ (с помощью иАПФ) не обеспечивает полной блокады образования АТ II, это объясняет, почему в клинической практике именно БРА отводится ведущая роль [21].

Нефропротективное действие БРА у пациентов с АГ показано в ряде крупных РКИ, таких как RENAAL (лозартан), MARVAL (вал-

сартан), CALM (кандесартан), IDNT и IRMA-II (ирбесартан), AMADEO (телмисартан, лозартан), DETAIL (телмисартан), VIVALDI (телмисартан, валсартан), ROADMAP (олмесартан), а также мета-анализов, охватывающих большой объем наблюдений. Все исследования демонстрируют значительный нефропротективный эффект БРА, который заключается в предотвращении или уменьшении МАУ - интегрального маркера ССО и прогрессии ХБП [7, 22].

Наличие у БРА целого спектра органопротективных эффектов делает их препаратами выбора при АГ с поражением органов-мишеней, которые оценивают в том числе по влиянию на МАУ [11].

Особый интерес в этом отношении вызывает один из современных представителей класса БРА - олмесартан, бифениловый тетразол, применяемый в клинической практике для лечения пациентов с АГ [21]. Он характеризуется высоким уровнем тканевой активности, липофильностью, высоким объемом распределения в тканях, а также стойкой блокадой АТ1-рецепторов, медленной их диссоциацией, длительным периодом полужизни в плазме, что обуславливает продолжительный и надежный клинический эффект [17].

За период чуть более 10 лет, прошедших с момента появления олмесартана в широкой клинической практике, накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности [22-24]. В ряде РКИ при сравнении антигипертензивного эффекта олмесартана с другими БРА были получены сведения о его определенных преимуществах в лечении больных АГ [14, 22].

По данным исследований, олмесартан обладает нефропротективными свойствами, которые изначально удалось обосновать с патогенетических позиций в экспериментальных исследованиях: применение олмесартана сопровождалось заметным уменьшением распространенности гломерулосклероза и снижением экскреции белка с мочой [8, 25, 27].

После того, как была подтверждена способность олмесартана уменьшать МАУ, возник вопрос: удастся ли с помощью олмесартана предупредить появление МАУ у больных СД 2 типа? Ответ на этот вопрос был получен в рандомизированном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании ROADMAP [37], в котором было показано, что олмесартан

способен не только уменьшать выраженность МАУ, но и предупреждать ее появление как у пациентов с наличием, так и без АГ [27, 28].

Олмесартан также продемонстрировал более эффективное уменьшение ранних признаков нефропатии по сравнению с другими БРА. Доказательная база в отношении нефропротективной активности существует у лозартана (RENAAL), ирбесартана (IDNT, IRMA), валсартана (MARVAL). Олмесартан не просто пополнил этот перечень БРА - он доказал, что обладает наиболее мощным антипротеинурическим действием. У больных АГ и СД 2 типа с МАУ, получавших какой-либо другой сартан (валсартан, лозартан, кандесартан, телмисартан), после перевода на олмесартан через 3 месяца отмечено уменьшение степени МАУ (отношение альбумин/креатинин мочи снижалось на 28,4%) [8, 20, 28, 29].

Роль АК при заболеваниях почек, по сравнению с блокаторами РААС, менее обоснована. Длительные дискуссии вокруг блокаторов кальциевых каналов (БКК) во многом обусловлены отличным влиянием дигидро- и недигидропиридиновых представителей на структурно-функциональное состояние почек. Благодаря противоречивым данным опубликованных работ, некоторые исследователи придерживаются точки зрения об отсутствии нефропротективных свойств у всех дигидропиридиновых АК, что связано с их преимущественным воздействием на приносящую артериолу почечных клубочков. Это создает условия для повышения внутриклубочкового давления и прогрессирования нефроангиосклероза [30].

Учитывая различные фармакологические характеристики АК и их различное влияние на функцию почек (в эксперименте и клинических исследованиях), на сегодняшний день не представляется возможным говорить о нефропротективном действии АК как класс-эффекте [31].

В этом отношении интерес представляет лерканидипин - один из современных представителей класса БКК III поколения, который занимает особую нишу в своей группе. Несмотря на короткий период полужизни в плазме крови (2-5 ч), он медленно проникает в липидный биослой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях и взаимодействует с кальциевыми каналами [33]. Высокое содержание лерканидипина в клеточных мембранах (в 10-15 раз выше, чем у амлодипина) и медленное вымывание их из липидного слоя опреде-

ляют его длительное действие [31]. Эти положительные эффекты обусловлены наличием липофильной «якорной группы», что позволяет лерканидипину формировать концентрационное «депо», эффективно связываться с рецепторами сосудистой стенки и обеспечивать более длительное гипотензивное действие за счет tissue compartment controlled – «мембранная» фармакокинетика [30, 32].

Высокая тканевая селективность лерканидипина также обеспечивается наличием в его составе двух типов изомеров – это R- и S-энантиомеры, которые имеют разные уровни аффинности к кальциевым каналам: S-изомер лерканидипина в 100–200 раз активнее блокирует L-тип кальциевого канала, чем R-изомер. Наличие изомеров определяет более высокую тканевую селективность лерканидипина в сосудистом русле и обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с амлодипином и лацидипином, у которых аналогичных изомеров нет [28, 32–34].

Сегодня появляется все больше публикаций о нефропротективном влиянии лерканидипина. Механизмы нефропротективного действия лерканидипина достаточно хорошо изучены в эксперименте. По данным M. Sabbatini и соавт. (2000), в отличие от большинства АК, лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы, предупреждая повреждение клубочков и собирательных трубочек у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, именно этим эффектом объясняется наличие у лерканидипина нефропротективного действия, которое было убедительно доказано в клинических исследованиях DIAL и ZAFRA [20, 31]. В слепом контролируемом исследовании DIAL [35] на примере 180 больных АГ, имеющих сахарный диабет 2 типа и персистирующую микроальбуминурию, было показано, что лерканидипин (10 мг/сутки) и рамиприл (5 мг/сутки) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось [20, 28, 30].

В исследовании ZAFRA продемонстрировано, что у больных с нефропатией различной этиологии (протеинурия более 500 мг/сут) добавление лерканидипина в дозе 10 мг/сутки поверх продолжающейся терапии эналаприлом

позволяет дополнительно уменьшить протеинурию на 23% в течение 1-го месяца, на 37% – в течение 3 месяца, и на 33% – через 6 мес [28, 36].

Таким образом, в РКИ демонстрируется выраженный нефропротективный эффект лерканидипина, который исследователи связывают со снижением внутривисочкового давления и устойчивой вазодилатацией не только афферентных (как у «классических» АК), но и эфферентных (как у иАПФ и БРА) артериол клубочков почек [30–32].

При прочих равных условиях и возможностях в степени снижения АД наличие максимального органопротективного эффекта препарата является предпочтительным в стартовой терапии. Кроме того, согласно современным рекомендациям, при наличии признаков поражения органов-мишеней чаще всего применяется комбинированная антигипертензивная терапия, причем наиболее заметного кардиопротективного эффекта следует ожидать от комбинации АК с блокаторами РААС.

На сегодняшний день в распоряжении клинициста имеется два современных лекарственных вещества с органопротективными свойствами: БКК – лерканидипин и БРА – олмесартан. В многочисленных работах подчеркивается, что каждый из них имеет преимущества в нефропротекции среди препаратов своего класса. С учётом вышеизложенного представляется особенно актуальным изучить гипотензивную активность и нефропротективное действие олмесартана, лерканидипина и их комбинаций у пациентов с АГ 1–2 степени с наличием МАУ, что и явилось целью нашей работы.

**Материалы и методы.** В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 90 пациентов, среднего возраста  $50,3 \pm 4,3$  лет, из них 42 мужчины (46,7 %) и 48 женщин (53,3 %), с АГ 2 степени – 50 (55,6 %) человек, с АГ 1 степени – 44 (44,4 %) человека. Средняя длительность АГ составила  $6,8 \pm 1,5$  лет.

Отбор больных для включения в исследование проводился по результатам жалоб, данных анамнеза, полного клинического осмотра и показателей лабораторно-инструментальных методов обследования. Наличие добровольного письменного информированного согласия на участие пациента в исследовании являлось обязательным условием для включения в него. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

**Критерии включения в исследование:**

мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет с АГ 1-2 степени (АД более 139/89 мм рт.ст. и менее 180/110 мм рт.ст.) и наличием МАУ (>20 мг/л по данным экспресс-метода).

Диагноз АГ был предварительно установлен на основании анамнеза и результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования, в том числе, согласно данным предшествующей медицинской документации. Таким образом, в исследование были включены пациенты с гипертонической болезнью II стадии, АГ 1-2 степени.

**Критериями не включения являлись:** несоответствие возрастным характеристикам критериев включения; симптоматические артериальные гипертензии; наличие противопоказаний к приему лекарственных препаратов, используемых в работе или известная гиперчувствительность к ним; протеинурия >300 мг/л, гиперкалиемия >5,6 ммоль/л; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; хронические заболевания, требующие постоянной медикаментозной терапии; беременность, лактация, женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; психические заболевания или недееспособность; отсутствие мотивации и готовности к сотрудничеству; одновременное участие пациента в исследовании других препаратов; наличие вредных привычек (употребление психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем).

**Критерии исключения:** развитие аллергических реакций или значимых побочных эффектов при приеме используемых в работе препаратов; наступление беременности; нежелание пациента продолжать участие в исследовании; обострение сопутствующих заболеваний, требующих назначения дополнительных медикаментозных средств; несоблюдение протокола исследования.

Вошедшие в исследование пациенты ранее не получали постоянную антигипертензивную терапию, либо целевые уровни АД на фоне проводимого лечения не достигались. Больные с АГ 1-2 степени, ранее не получавшие постоянной гипотензивной терапии, при соответствии критериям включения, сразу же рандомизировались в одну из групп, и им назначалась терапия исследуемыми препаратами. Пациенты, ранее получавшие постоянную терапию, но без достижения целевых значений АД, в течение 5-7 дней от момента первого контакта проходили «отмывочный» период, гипотензивные препа-

раты не назначались. В случае субъективно значимого повышения АД использовался каптоприл 25-50 мг сублингвально. По истечению срока «отмывочного» периода они также рандомизировались в одну из групп, согласно дизайну исследования.

Перед включением в исследование проводили сбор жалоб и анамнеза, полный клинический осмотр и общеклинические анализы крови и мочи, измеряли офисное АД, регистрировали ЭКГ, ОАК, ОАМ, определяли МАУ качественно (с помощью тест-полосок). В дальнейшем, после включения в исследование, проводили количественное определение МАУ по отношению Ал/Кр в утренней порции мочи, выполняли биохимический анализ крови (креатинин с подсчетом СКФ), проводили СМАД, оценивали качество жизни пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) опросника EuroQol. При получении результатов первичного обследования пациенты распределялись в 3 группы лечения в зависимости от степени АГ по данным суточного мониторирования АД и показателей офисных измерений АД. Пациенты с 1 степенью АГ рандомизировались в группы монотерапии олмесартаном или лерканидипином. Пациенты с 2 степенью АГ включались в группу комбинированной терапии двумя изучаемыми препаратами: олмесартан + лерканидипин.

В нашей работе использовались препараты фармацевтической компании «Берлин-Хеми/MenariniPharma», Германия: олмесартан медоксомил – «Кардосал» в таблетках по 10, 20 и 40 мг и лерканидипин гидрохлорид – «Леркамен» в таблетках по 10 и 20 мг.

Таким образом, на начальном этапе лечения были сформированы 3 стартовые терапевтические группы:

- монотерапия олмесартаном 10 мг в сутки;
- монотерапия лерканидипином 10 мг в сутки;
- группа комбинированной терапии: олмесартан 20 мг + лерканидипин 10 мг.

Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась при каждом визите с помощью офисных измерений АД, а также путем оценки показаний дневников АД, регистрируемого пациентами самостоятельно на дому, результатам СМАД до и после 6 месяцев лечения. В случае недостижения целевых уровней АД на контрольных визитах, проводилась титрация доз исследуемых препаратов до клинически эффективных (по достижению целевых уровней АД). В группах монотерапии увеличивались суточ-

ные дозы изучаемых препаратов до максимально допустимых: 40 мг для олмесартана и 20 мг для лерканидипина. В группе комбинированной терапии дозы препаратов также еженедельно титровались до достижения целевых уровней АД.

Таким образом, обязательная регистрация всех изучаемых в работе показателей производилась в двух временных точках: до начала лечения и через 6 месяцев терапии.

Для статистической обработки и анализа полученных результатов был применен пакет статистических программ STATISTICA 7.0, Statsoft (США). Использовали метод вариационной статистики путём вычисления среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными значениями (%). Парные групповые сравнения проводились параметрическими методами с помощью гипотезы о равенстве средних. Достоверность различий определяли при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Основные клинико-демографические характеристики больных при включении в исследование по группам представлены в таблице 1.

Значимых различий по демографичес-

ким показателям, жалобам, анамнестическим данным, сопутствующей патологии, данным лабораторно-инструментальных методов исследования между группами монотерапии олмесартаном и лерканидипином выявлено не было, что дало возможность их сравнительной оценки в дальнейшем. В группе комбинированной терапии исходные анамнестические и лабораторно-инструментальные показатели несколько статистически недостоверно отличались от групп монотерапии, что обусловлено включением в эту группу пациентов преимущественно с АГ 2 степени и её более длительным «стажем».

Изначально включенные в исследование пациенты наиболее часто предъявляли жалобы на эпизодическую головную боль преимущественно затылочной локализации (34%), головокружение при повышении АД (18%), у 48% больных жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствовали.

У всех пациентов наблюдалась отличная переносимость назначенной антигипертензивной терапии исследуемыми препаратами, как в монотерапии, так и в виде комбинаций. Через 6 месяцев терапии во всех группах у больных, ранее предъявлявших жалобы (52%), отмечено улучшение самочувствия. Субъективно,

Таблица 1

### Общая характеристика больных с АГ 1-2 степени при включении в исследование

Показатель	Олмесартан 10-40 мг	Лерканидипин 10-20 мг	Олмесартан 20-40 мг + лерканидипин 10-20 мг
	1 группа	2 группа	3 группа
Число включенных больных, n	20	20	50
Мужчины, n (%)	12 (60%)	9 (45%)	21 (42%)
Женщины, n (%)	8 (40%)	11 (55%)	29 (58%)
Возраст, годы	47,5±4,7	47,8±4,8	52,5±5,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8±3,6	27,1±3,8	27,8±4,1
Длительность АГ, годы	5,8±1,4	6,1±1,2	7,4±1,6
Степень АГ, n			
1 степень	20 (100%)	20 (100%)	4 (8%)
2 степень	-	-	46 (92%)
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	147,2±9,6	147,4±9,7	162,1±10,6
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	86,2±8,2	86,4±8,3	94,6±9,2
ЧСС, уд. в мин	74,2±5,3	74,8±5,6	76,0±6,1
Отношение Ал/Кр, мг/ммоль	6,8±1,3	6,6±1,7	7,5±1,6
Креатинин плазмы, мкмоль/л	мужчины	86,2±7,7	85,9±7,3
	женщины	72,5±7,1	72,8±7,4
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/ мин/1,73 м <sup>2</sup>	мужчины	93,1±10,4	92,9±10,1
	женщины	91,8±10,2	92,0±10,6

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении групп монотерапии между собой.

как правило, при достижении целевых уровней АД, купировались головные боли и головокружение, возникавшие ранее на фоне повышения АД. Пациенты, ранее получавшие гипотензивную терапию с плохой переносимостью отметили исчезновение прежних симптомов: сухого кашля и першения в горле, возникавших ранее на фоне приема эналаприла; учащенного сердцебиения, гиперемии лица на фоне приема ретардных форм нифедипина.

За шестимесячный период наблюдения не было зарегистрировано сердечно-сосудистых осложнений АГ (острого коронарного синдрома, инсульта, острой сердечной недостаточности, осложненного гипертонического криза) и обострения сопутствующих заболеваний.

Кроме того, оценивалась динамика качества жизни пациентов до и после шестимесячной гипотензивной терапии с помощью второй части наиболее популярного многоаспектного международного опросника EuroQoL - визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) «Термометр здоровья».

ВАШ «Термометр здоровья», как часть опросника EuroQoL, чрезвычайно проста в применении и позволяет пациенту легко и быстро оценить свое самочувствие. ВАШ представляет собой вертикальный градуированный отрезок, напоминающий термометр, на котором начальная точка отрезка соответствует отсутствию симптомов, а конечная – наибольшим проявлениям. Наблюдаемым пациентам предлагали оценить свое самочувствие в момент анкетирования, поставив отметку на градуированном отрезке, внешне напоминающем термометр, на шкале которого «0» соответствовал самому плохому, а «100» – самому хорошему состоянию здоровья. Наглядность графического варианта «термометра здоровья» позволяет пациенту объективно, доступно и просто оценить свое качество жизни.

Результаты количественной оценки пациентами своего состояния через 6 месяцев антигипертензивной терапии суммированы в табл. № 2.

Как видно из таблицы, согласно ВАШ «Термометр здоровья» опросника EuroQoL, по окончании периода наблюдения во всех группах лечения отмечалось достоверное улучшение общего самочувствия ( $p < 0,05$ ).

Переносимость терапии оценивалась на каждом визите путем опроса и осмотра пациента. За весь период исследования больных, получающих олмесартан и лерканидипин как в монотерапии, так и в составе разнородных комби-

Таблица 2

**Динамика качества жизни у пациентов в группах лечения, согласно ВАШ «Термометр здоровья» опросника EuroQoL**

Группы	Общее самочувствие, ВАШ, мм	
	Исходно	Через 26 недель
Монотерапия олмесартаном 10-40 мг/сут (n=20)	65,3±17,4	78,3±19,2*
Монотерапия лерканидипином 10-20 мг/сут (n=20)	64,5±17,3	77,8±18,9*
Комбинированная терапия олмесартаном 10-40 мг/сут и лерканидипином 10-20 мг/сут (n=50)	63,2±16,8	76,3±17,2*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения.

наций, выбывших по причине непереносимости препаратов, не было.

Клиническая эффективность изучаемых препаратов оценивалась по достижению целевых уровней АД (ниже 140/90 мм рт.ст.) по данным СМАД (до и через 6 месяцев терапии) и показателям офисных измерений АД при каждом визите. В табл. 3 представлены данные о динамике основных параметров СМАД по группам через 6 месяцев терапии исследуемыми препаратами.

На фоне шестимесячной терапии во всех трех группах лечения произошла достоверная нормализация суточного профиля АД, снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД, ночной и дневной вариабельности САД и ДАД, ВГИ САД и ДАД (днем и ночью).

Степень выраженности достигнутых положительных сдвигов различна. В группах монотерапии олмесартаном и лерканидипином динамика была сопоставимой: к завершению исследования на фоне терапии обоими препаратами среднесуточные показатели САД и ДАД достоверно снизились и между собой достоверно не различались: -14,7% на фоне лечения олмесартаном и -14,0% – лерканидипином.

Наибольшего снижения среднесуточных показателей САД (на 20,7%) по данным СМАД удалось достичь в 3-й группе (группа комбинированной терапии) ( $p < 0,05$ ). ВГИ САД и ДАД днём и ночью между тремя группами достоверно не различался ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Сравнительная оценка динамики показателей СМАД в группах монотерапии  
олмесартаном и лерканидипином и их комбинации в процессе лечения ( $\Delta$ , %)**

Группы		Олмесартан в монотерапии		Лерканидипин в монотерапии		Олмесартан+ Лерканидипин	
		Исходно/ Через 6 мес	$\Delta$ , %	Исходно/ Через 6 мес	$\Delta$ , %	Исходно/ Через 6 мес	$\Delta$ , %
Среднее САД	Сутки	147,2 $\pm$ 9,6/ 125,6 $\pm$ 5,6*	-14,7	147,4 $\pm$ 9,7/ 126,8 $\pm$ 5,7*	-14,0	162,1 $\pm$ 10,6/ 128,5 $\pm$ 5,3*	-20,7
	День	152,2 $\pm$ 8,4/ 130,8 $\pm$ 3,8*	-14,1	152,6 $\pm$ 8,5/ 131,0 $\pm$ 3,6*	-14,2	171,8 $\pm$ 9,8/ 135,9 $\pm$ 6,1*	-20,9
	Ночь	137,1 $\pm$ 7,8/ 118,4 $\pm$ 4,2*	-13,6	136,8 $\pm$ 7,4/ 118,6 $\pm$ 4,5*	-13,3	145,6 $\pm$ 8,3/ 121,1 $\pm$ 7,6*	-16,8
Среднее ДАД	Сутки	86,2 $\pm$ 8,2/ 69,8 $\pm$ 6,4*	-19,0	86,4 $\pm$ 8,3/ 70,0 $\pm$ 4,8*	-19,0	92,6 $\pm$ 9,2/ 72,4 $\pm$ 6,3*	-21,8
	День	90,1 $\pm$ 8,5/ 72,6 $\pm$ 6,9*	-19,4	89,8 $\pm$ 8,1/ 72,1 $\pm$ 6,7*	-19,7	93,8 $\pm$ 9,4/ 76,6 $\pm$ 8,1*	-18,3
	Ночь	80,2 $\pm$ 7,6/ 63,4 $\pm$ 5,4*	-20,9	80,1 $\pm$ 7,4/ 62,9 $\pm$ 5,3*	-21,5	85,4 $\pm$ 7,8/ 68,2 $\pm$ 6,8*	-20,1
Среднесуточная ЧСС		74,2 $\pm$ 8,3/ 72,2 $\pm$ 8,1	-2,7	74,8 $\pm$ 7,9/ 73,5 $\pm$ 7,8	-1,7	76,0 $\pm$ 7,8/ 74,1 $\pm$ 7,6*	-2,5
ВГИ САД	День	71,2 $\pm$ 19,2/ 11,4 $\pm$ 3,9**	-84,0	70,3 $\pm$ 21,4/ 12,3 $\pm$ 3,1**	-82,5	74,8 $\pm$ 22,1/ 12,1 $\pm$ 4,5*	-83,8
	Ночь	65,5 $\pm$ 21,6/ 9,1 $\pm$ 3,2**	-86,1	64,7 $\pm$ 20,3/ 10,1 $\pm$ 3,9**	-84,4	66,8 $\pm$ 20,8/ 11,1 $\pm$ 4,6*	-83,4
ВГИ ДАД	День	64,6 $\pm$ 22,0/ 13,1 $\pm$ 4,1**	-79,7	64,9 $\pm$ 21,4/ 12,2 $\pm$ 3,0**	-81,2	65,1 $\pm$ 24,2/ 12,2 $\pm$ 5,1*	-81,3
	Ночь	52,9 $\pm$ 23,5/ 10,2 $\pm$ 4,5**	-80,7	51,3 $\pm$ 22,9/ 11,3 $\pm$ 3,9**	-78,0	55,2 $\pm$ 27,6/ 10,6 $\pm$ 5,1*	-80,8
Вариабельность САД	днем	17,1 $\pm$ 3,1/ 11,8 $\pm$ 2,6*	-31,0	17,4 $\pm$ 3,6/ 12,1 $\pm$ 2,4*	-30,5	18,4 $\pm$ 5,1/ 12,1 $\pm$ 4,0*	-34,2
	ночью	15,3 $\pm$ 3,4/ 11,2 $\pm$ 2,1*	-26,8	15,1 $\pm$ 4,2/ 11,3 $\pm$ 1,9*	-25,2	16,1 $\pm$ 5,4/ 11,5 $\pm$ 3,2*	-28,6
Вариабельность ДАД	днем	14,9 $\pm$ 4,6/ 10,8 $\pm$ 1,9*	-27,5	14,6 $\pm$ 3,9/ 11,0 $\pm$ 2,4*	-24,7	15,2 $\pm$ 6,2/ 10,6 $\pm$ 2,1*	-30,3
	ночью	13,7 $\pm$ 3,9/ 11,2 $\pm$ 2,1*	-18,2	14,1 $\pm$ 3,5/ 11,5 $\pm$ 2,7*	-18,4	14,3 $\pm$ 5,8/ 10,4 $\pm$ 2,3*	-27,3
Суточный индекс САД		8,4 $\pm$ 1,7/ 14,8 $\pm$ 3,1**	76,2	8,5 $\pm$ 1,9/ 14,9 $\pm$ 3,5**	75,3	5,8 $\pm$ 6,7/ 12,4 $\pm$ 13,1	113,8
Суточный индекс ДАД		8,2 $\pm$ 1,6/ 15,1 $\pm$ 3,4**	84,1	8,2 $\pm$ 1,8/ 15,0 $\pm$ 3,3**	82,9	5,6 $\pm$ 7,3/ 12,1 $\pm$ 15,1*	116,0
ВУП САД		42,4 $\pm$ 5,7/ 40,1 $\pm$ 7,4	-5,4	44,3 $\pm$ 4,9/ 42,1 $\pm$ 6,1	-5,0	47,6 $\pm$ 8,2/ 45,1 $\pm$ 7,9*	-5,3
ВУП ДАД		31,2 $\pm$ 6,1/ 29,6 $\pm$ 2,3*	-5,1	32,4 $\pm$ 5,2/ 30,7 $\pm$ 5,4*	-5,2	36,1 $\pm$ 7,7/ 33,8 $\pm$ 7,4*	-6,4
СУП САД		11,9 $\pm$ 7,2/ 9,4 $\pm$ 6,1*	-21,0	12,1 $\pm$ 7,8/ 9,6 $\pm$ 5,4*	-20,7	15,7 $\pm$ 9,3/ 10,4 $\pm$ 6,1*	-33,8
СУП ДАД		7,5 $\pm$ 6,7/ 5,4 $\pm$ 5,4*	-28,0	8,1 $\pm$ 6,2/ 5,9 $\pm$ 4,1*	-27,2	10,4 $\pm$ 8,1/ 6,6 $\pm$ 5,1*	-36,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

При включении в исследование проводился скрининг пациентов на наличие микроальбуминурии с помощью тест-полосок Micral-Test, компании «Roche», Германия. В дальнейшем нефропротективные свойства изучаемых препаратов оценивались путем определения сте-

пени МАУ, определенной по отношению Ал/Кр в утренней порции мочи.

Кроме того, до и после шестимесячной терапии изучаемыми препаратами оценивалась рСКФ по формуле СКД-ЕРІ, модификации 2011 года.

Таблица 4

**Динамики показателей Ал/Кр и СКФ в группах наблюдения(Δ, %)**

Группы		Олмесартан в монотерапии		Лерканидипин в монотерапии		Олмесартан+ лерканидипин	
		Исходно/ Через 6 мес	Δ, %	Исходно/ Через 6 мес	Δ, %	Исходно/ Через 6 мес	Δ, %
Структурно-функциональные показатели почек							
Ал/Кр, мг/ммоль		6,8±1,3/ 5,0±1,4**	-26,5	6,6±1,7/ 4,9±1,5**	-25,8	7,5±1,6/ 4,9±1,8**	-34,7
Креатинин крови, мкмоль/л	муж	86,2±7,7/ 82,6±7,1	-4,1	85,9±7,3/ 81,4±7,0	-4,5	92,1±9,8/ 87,6±7,5	-4,9
	жен	72,5±7,1/ 69,2±6,5	-4,6	72,8±7,4/ 69,2±6,8	-4,9	74,2±7,7/ 70,7±6,9	-4,7
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	жен	93,1±10,4/ 96,4±10,1	3,5	92,9±10,1/ 96,1±10,7	3,4	88,2±9,8/ 91,8±11,2/	4,0
	муж	91,8±10,2/ 94,9±10,4	3,4	92,0±10,6/ 95,0±10,6	3,3	87,9±8,6/ 91,4±10,4	3,9

Примечание:\*\*-  $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными.

Динамика изучаемых в работе показателей под влиянием антигипертензивной терапии в трех группах наблюдения отражена в табл. 4.

Как видно из таблицы, во всех группах лечения через 6 месяцев антигипертензивной терапии изучаемыми препаратами произошло достоверное уменьшение альбуминурии, определенной по отношению Ал/Кр мочи.

Максимальный нефропротективный эффект, оцениваемый по динамике снижения отношения Ал/Кр, получен в группе комбинированной терапии - 34,7%. При сравнении динамики МАУ в группах монотерапии олмесартаном и лерканидипином выявлено, что оба исследуемых препарата достоверно привели к снижению данного показателя в практически равной степени: -26,5% и -25,8% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Несмотря на то, что средние значения СКФ в группах монотерапии не выходили за пределы референсных значений, была отмечена тенденция к ее увеличению во всех группах. В группе комбинированной терапии исходные значения СКФ были незначительно снижены. Через 6 месяцев терапии СКФ в этой группе увеличи-

лась на 4,0% и 3,9% у мужчин и женщин соответственно, но не достигла статистической значимости. Вероятно, для получения достоверных результатов требуется больший период наблюдения.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что олмесартан и лерканидипин в монотерапии и при совместном применении у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и наличием МАУ оказывают достоверное корректирующее влияние на суточный профиль АД и позволяют достичь целевых уровней АД в большом проценте случаев. При этом отмечается их отличная переносимость, уменьшение субъективных симптомов и положительное влияние на качество жизни. Выявлено, что олмесартан и лерканидипин в монотерапии и при совместном применении у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и наличием МАУ оказывают достоверное нефропротективное воздействие, проявляющееся уменьшением отношения Ал/Кр мочи, максимально выраженное при их комбинированном использовании.

**Литература:**

1. Евдокимова А.Г. Современное лечение артериальной гипертонии дигидропиридами III поколения с учетом доказанных преимуществ: фокус на лерканидипин. *Consilium Medicum*. 2010; 10: 18-22.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации 2010 г. (четвертый пересмотр). РМОАГ, ВНОК. М., 2010.
3. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2013; 1: 9-62.
4. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертонией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики. *Качество жизни. Медицина*. 2005; 3: 22-27.
5. Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Особенности поражения почек при артериальной гипертонии с наличием и отсутствием метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 6: 4-5.
6. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертонии. *Российский медицинский журнал*. 2008; 11:1517-23.
7. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертонией: значение для клинической практики. *Consilium Medicum*. 2009; 5: 29-33.
8. Чазова И.Е., Фомин В.В. Управление кардиоренальным синдромом: возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Фарматека*. 2011; 15: 10-14.
9. Дзяк Г.В., Каплан П.А. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. *Почки*. 2012; 1: 9-19.
10. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченков И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертонии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1): 79-85.
11. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Галицкий А.А. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: обзор эффективности и безопасности. *Consilium Medicum*. 2013; 1:С.25-29.
12. Гиляревский С.Р. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(6): 664-671.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? *Системные гипертонии*. 2010; 4: 5-9.
14. Морозова Т.Е., Гурова А.Ю. Место сартанов в лечении артериальной гипертонии. Акцент на олмесартан. *Системные гипертонии*. 2011; 2: 22-27.
15. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция. *Болезни сердца и сосудов*. 2010;4: 22-27.
16. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия - интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертонии. *Consilium Medicum*. 2007; 5: 13-19.
17. Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и защита органов-мишеней: роль лозартана. *Consilium Medicum*. 2009; 10: 14-18.
18. Карпов Ю.А. Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований. *Русский мед. журнал*. 2011; 26: 1614-1618.
19. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии: фокус на лерканидипин. *Кардиология*. 2007; 9: 707-711.
20. Барышникова Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. и др. Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертонии. *Трудный пациент*. 2012; 12: 4-9.
21. Евдокимова А.Г., Юнко С.А., Евдокимов В.В. и др. Подходы к лечению больных с артериальной гипертонией в сочетании с нейросенсорной тугоухостью с применением олмесартана в комплексной терапии. *Кардиологический вестник*. 2015; 1: 44-50.
22. Fabia M.J., Abdilla N., Oltra R., Fernandez C., Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2007; 25:1327-36.
23. Smith D.H., Dubiel R., Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (1): 41-50. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs*.2005; 5 (3): 209.
24. Zannad F., Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007; 21 (2): 181-90.
25. Ideura H., Hiromura K., Hiramatsu N., et al. Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal* 2007; 293(4):1214-21.
26. Ihara G., Kiyomoto H., Kobori H., et al. Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade. *J Hypertens*. 2010; 28 (11):2289-98.

27. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Роль олмесартана в клинической практике. Трудный пациент. 2013; 11: 10-16.

28. Родионов А.В. Комбинированная фармако-терапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. Системные гипертензии. 2013; 2: 5-8.

29. Ikeda H., Hamamoto Y. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 83 (1): 117-8.

30. Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: место лерканидипина. Consilium Medicum. 2013; 5: 5-8.

31. Бубнова М.Г. Антагонисты кальция и нефро-протекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина. Кардиосомастика. 2011; 3: 46-50.

32. Шилов А.М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гиперто-

нии. Системные гипертензии. 2013; 3: 38-43.

33. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vascular Health and Risk Management. 2005; 1 (3): 173-82.

34. Минушкина Л.О., Иосава И.К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 12: 70-74.

35. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabetes, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). Diabetes Nutr Metab. 2004; 17 (5): 259-66.

36. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. Ren Fail. 2005; 27 (1): 73-80.

37. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364: 907-17.

Информация об авторах

Евдокимова Анна Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Заслуженный врач РФ  
Тел.: 8-903-961-44-19, e-mail: aevdokimova@ramler.ru

Рыжова Юлия Валерьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ  
Тел.: 8-965-270-54-94; e-mail: dr-makieva@mail.ru

Жуколенко Людмила Витальевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ