

## Амлодипин/периндоприл или ателолол/тиазид в лечении гипертонии?

С момента появления антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а позднее блокаторов рецепторов ангиотензина II не прекращаются попытки доказать преимущества новых препаратов перед стандартными антигипертензивными средствами - тиазидными диуретиками и  $\beta$ -адреноблокаторами. Долгое время сторонники новых подходов в качестве доводов в пользу их применения использовали результаты экспериментальных и небольших клинических исследований, демонстрировавших дополнительные благоприятные свойства антагонистов кальция и ингибиторов АПФ, а также отмечали неблагоприятные метаболические эффекты диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов. Однако потребовалось много лет, чтобы провести крупные клинические исследования, которые позволили объективно судить о возможных достоинствах и недостатках препаратов разных групп. Наиболее важное значение имеют результаты исследования ALLHAT, которое не подтвердило превосходство антагониста кальция амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприла над тиазидным диуретиком хлорталидоном у больных артериальной гипертонией. Недостаток этого исследования заключался в том, что дизайн его не предполагал изучение эффективности современных стратегий комбинированной антигипертензивной терапии. Этот вопрос имеет крайне важное значение, так как сегодня больные артериальной гипертонией редко получают монотерапию, а для адекватного контроля АД обычно требуется назначение по крайней мере 2-3 антигипертензивных препаратов. Восполнить этот пробел было призвано исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), которое по объему практически не уступало ALLHAT. Одной из целей этого исследования было сравнение двух стратегий лечения артериальной гипертонией. Первая предполагала применение амлодипина (Норваск, "Pfizer") на первой ступени лечения и периндоприла (Престариум, "Servier") на второй, в то время как у пациентов контрольной группы терапию начинали с ателолола, к которому при необходимости присоединяли тиазидный диуретик. Исследо-

вание было завершено досрочно, учитывая явное преимущество "новой" стратегии по влиянию на общую смертность [1].

В исследование ASCOT включали больных артериальной гипертонией в возрасте 40-79 лет, у которых имелись еще по крайней мере три сердечно-сосудистых фактора риска. Это исследование состояло из двух частей - "гиполипидемической" (ASCOT-LLA) и "антигипертензивной" (ASCOT-BPLA). В "гиполипидемической" части были рандомизированы 10305 больных, у которых уровень общего холестерина составлял  $\leq 6,5$  ммоль/л ( $\leq 250$  мг/дл), т.е. был близким к норме [2]. Больным основной группы проводили терапию аторвастатином (Липримар, "Pfizer") в дозе 10 мг/сут, а пациентам контрольной группы назначали плацебо. Среди них преобладали мужчины (81%) в возрасте старше 60 лет (64%). Исходный уровень общего холестерина составлял в среднем 5,5 ммоль/л (около 210 мг/дл), холестерина ЛНП - 3,4 ммоль/л (около 130 мг/дл). Средний уровень АД был сравнительно невысоким - 164/95 мм рт. ст.

Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС. Лечение предполагалось продолжать в течение около 5 лет, однако "гиполипидемическая часть" исследования была завершена через 3,3 года, так как к этому сроку было продемонстрировано достоверное преимущество аторвастатина перед плацебо. В течение первого года применение статина привело к достоверному снижению уровней общего холестерина и холестерина ЛНП по сравнению с плацебо (на 24 и 35% соответственно). Кроме того, в группе аторвастатина выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов на 17% по сравнению с контролем, в то время как содержание холестерина липопротеидов высокой плотности практически не изменилось. Суммарный риск нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС при лечении аторвастатином снизился на 36% (относительный риск 0,64; 95% доверительный интервал 0,50-0,83;  $p=0,0005$ ). Результаты лечения не зависели от исходного уровня общего холестерина. У пациентов с его значениями  $\leq 5,6$  ммоль/л и  $>5,6$  ммоль/л снижение риска первичной конечной точки было сопоставимым (на 35%,  $p=0,012$ , и 37%,  $p=0,012$ , соответственно). При анализе ряда вторичных конечных точек было выявлено достоверное снижение риска любых нежелательных

сердечно-сосудистых исходов, включая вмешательства на коронарных артериях (на 21%), любых коронарных осложнений (на 29%), а также фатального и нефатального инсульта (на 27%). У 2416 больных в возрасте старше 70 лет было достигнуто даже большее снижение риска инсульта, чем у пациентов более молодого возраста (на 31 и 24% соответственно). Следует отметить, что в исследовании ASCOT-LLA аторвастатин применяли в фиксированной дозе 10 мг/сут, а исследование было завершено раньше намеченного срока. Теоретически увеличение дозы препарата и длительности терапии могло бы способствовать еще большему снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, исследование ASCOT-LLA продемонстрировало эффективность аторвастатина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией, сочетавшейся с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе при нормальном уровне общего холестерина.

### ASCOT-BPLA

Целью антигипертензивной части исследования ASCOT было сравнение эффектов двух стратегий лечения на комбинированную конечную точку, включавшую в себя нефатальный инфаркт миокарда и смерть от ИБС. Кроме того, изучали влияние антигипертензивной терапии на различные вторичные конечные точки, в том числе общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту коронарных и сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета.

В исследование ASCOT были включены 19257 больных артериальной гипертонией в возрасте от 40 до 79 лет, у которых отсутствовали инфаркт миокарда или другие проявления ИБС, но имелись по крайней мере три из следующих сердечно-сосудистых фактора риска:

- мужской пол;
- возрасте старше 55 лет;
- курение;
- гипертрофия левого желудочка;
- изменения на ЭКГ;
- отягощенный наследственный анамнез по ИБС;
- микроальбуминурия/протеинурия;
- сахарный диабет типа 2
- поражение периферических сосудов;
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- отношение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности  $\geq 6$ .

Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы. Подбор антигипертензивной терапии осуществляли в 6 этапов (табл. 1). Лечение в основной и контрольной группах начинали с амлодипина и атенолола соответственно. Целевое АД составляло  $<140/90$  мм рт. ст. (у больных сахарным диабетом  $<130/80$  мм рт. ст.). Если монотерапия не позволяла добиться указанных значений, то увеличивали дозы двух препаратов, а

**ТАБЛИЦА 1. Схемы антигипертензивной терапии в исследовании ASCOT-BPLA**

Этапы лечения	Амлодипин/периндоприл	Атенолол/тиазид
1	Амлодипин 5 мг	Атенолол 50 мг
2	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
3	Амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг	Атенолол 100 мг + диуретик 1,25 мг
4	Амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг	Атенолол 100 мг + диуретик 2,5 мг
5	Амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг + доксазозин ГИТС 4 мг	Атенолол 100 мг + диуретик 2,5 мг + доксазозин ГИТС 4 мг
6	Амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг + доксазозин ГИТС 8 мг	Атенолол 100 мг + диуретик 2,5 мг + доксазозин ГИТС 8 мг

**ТАБЛИЦА 2. Результаты антигипертензивной терапии в исследовании ASCOT-BPLA (в мм рт. ст.)**

АД, мм рт. ст.	Амлодипин/периндоприл		Атенолол/тиазид	
	Исходно	Конец исследования	Исходно	Конец исследования
Систолическое	164,1	135,5	163,9	136,3
Диастолическое	94,8	71,1	94,5	78,4

затем добавляли периндоприл или тиазидных диуретик соответственно. При недостаточной эффективности комбинации двух препаратов пациентам обеих групп разрешалось назначить  $\pm$ -адреноблокатор - доксазозин пролонгированного действия. Если и на этом этапе АД не снижалось до целевых значений, то врачи могли использовать препараты других классов (за исключением исследуемых, а также блокаторов рецепторов ангиотензина II).

В целом 9639 больных получали амлодипин/периндоприл, а 9618 - атенолол/тиазидный диуретик. К концу исследования около 53% больных получали комбинацию  $\geq 2$  антигипертензивных препаратов. Примерно 18% пациентов в начале исследования принимали аспирин, а 10% - гиполипидемические средства. Доля последних в последующем возросла до 60%, в основном за счет рандомизации в "гиполипидемическую" часть исследования (ASCOT-LLA).

#### Антигипертензивная эффективность

Медиана длительности наблюдения в исследовании ASCOT-BPLA составила 5,4 года. Антигипертензивная терапия в обеих группах позволила добиться адекватного контроля АД (табл. 2). Следует отметить, что комбинация амлодипина/периндоприла обеспечивала несколько более выраженное снижение АД, чем комбинация стандартных средств (разница между двумя группами составила 2,9/1,8 мм рт. ст.).

*Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность*  
Как указано выше, исследование ASCOT-BPLA было

**ТАБЛИЦА 3. Результаты анализа конечных точек в исследовании ASCOT-BPLA**

	Отн. риск	95% ДИ	p
<i>Первичная:</i>			
Нефатальный инфаркт миокарда + смерть от ИБС	0,90	0,78-1,03	0,12
<i>Вторичные:</i>			
Все коронарные осложнения	0,86	0,78-0,96	0,0048
Фатальный и нефатальный инсульт	0,77	0,66-0,90	0,0007
Все сердечно-сосудистые исходы	0,84	0,77-0,90	<0,0001
Общая смертность	0,86	0,78-0,96	0,005
Сердечно-сосудистая смертность	0,76	0,65-0,91	0,0017
Новые случаи диабета	0,68	0,60-0,77	<0,00101

завершено раньше срока, так как при промежуточном анализе результатов лечения было выявлено достоверное различие общей смертности между двумя группами в пользу амлодипина/периндоприла. В связи с этим дальнейшее продолжение исследования было признано неэтичным. Относительный риск первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда + смерть от ИБС) в основной группе снизился на 10% по сравнению с контролем (табл. 3). Этот эффект не достиг статистической значимости. По-видимому, это было связано с тем, что в связи с досрочным прекращением исследования не было зарегистрировано планируемое число неблагоприятных исходов.

Тем не менее, авторы обнаружили достоверное снижение риска развития ряда вторичных конечных точек. Например, суммарная частота коронарных осложнений (нефатальный инфаркт миокарда, смерть от ИБС, стенокардия, фатальная и нефатальная сердечная недостаточность) снизилась на 14% ( $p=0,005$ ). Еще более в большей степени снизились риск фатального и нефатального инсульта (на 23%), любых сердечно-сосудистых осложнений (на 26%) и сердечно-сосудистая смертность (на 24%). Риск развития фатальной и нефатальной сердечной недостаточности в группе амлодипина/периндоприла также был ниже, хотя и недостоверно.

Частота новых случаев сахарного диабета при применении амлодипина/периндоприла была значительно ниже (на 32%), чем при применении  $\beta$ -адреноблокатора/диуретика. Кроме того, в основной группе было отмечено снижение частоты развития поражения периферических артерий и нарушения функции почек.

Результаты лечения не зависели от пола, возраста, наличия ожирения, сахарного диабета, гипертрофии левого желудочка, нарушения функции почек, метаболического синдрома или сосудистых заболеваний. Степень снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении амлодипином/периндоприлом существенно не менялась на протяжении всего исследования, хотя разница антигипертензивного эффекта была более выраженной в течение первых 6 месяцев.

### Безопасность

Частота нежелательных явлений достоверно не отличалась между двумя группами (табл. 4).

### Комментарии

Таким образом, в исследовании ASCOT-BPLA комбинированная терапия амлодипином/периндоприлом по эффективности имела явные преимущества перед комбинацией атенолола и тиазидного диуретика у больных артериальной гипертензией и обладала сопоставимой безопасностью. Наиболее привлекательной гипотезой, объясняющей полученные результаты, является прямой антиатеросклеротический эффект антагониста кальция и ингибитора АПФ, не связанный с их антигипертензивным действием. Подтверждением этой точки зрения могут служить как экспериментальные данные, так и результаты ряда клинических исследований. Например, в исследовании CAMELOT длительная терапия амлодипином у больных с коронарным атеросклерозом, подтвержденным при ангиографии, и нормальным АД привела к достоверному снижению относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (на 31%) по сравнению с плацебо [3]. По данным внутрисосудистой эхографии, амлодипин задерживал прогрессирование коронарного атеросклероза. Эффективность периндоприла в профилактике сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована в плацебо-контролируемом исследовании EUROPA у 13655 больных со стабильной ИБС [4]. В этом исследовании терапия ингибитором АПФ в течение около 4 лет привела к достоверному снижению риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или успешная реанимация после остановки сердца) на 20% ( $p=0,0003$ ) по сравнению с плацебо. Следует отметить, что артериальная гипертензия имела лишь у трети пациентов, включенных в это исследование, а благоприятный эффект препарата не зависел от ее наличия. В исследовании ASCOT несомненным преимуществом комбинации “новых” препаратов была более

**ТАБЛИЦА 4. Частота серьезных нежелательных явлений (%) в исследовании ASCOT-BPLA**

	Амлодипин/ периндоприл	Атенолол/ тиазид
Желудочно-кишечные нарушения	5,2	5,3
Опухоли	4,4	4,9
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	4,6	4,3
Инфекции	3,8	4,2
Неврологические расстройства	3,2	4,1
Нежелательные явления со стороны сердца	2,9	2,9
Травмы, отравления и осложнения вмешательств	2,9	2,8
Изменения со стороны легких и средостения	2,5	2,7
Хирургические вмешательства	2,4	2,6

низкая частота развития сахарного диабета, который является одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Данный результат, вероятно, отражает негативное влияние тиазидных диуретиков на углеводный обмен, которое может нивелировать их благоприятные эффекты, связанные со снижением АД.

К сожалению, исследование ASCOT-BPLA не позволяет однозначно подтвердить или опровергнуть высказанную гипотезу, учитывая разницу антигипертензивного действия двух схем терапии (к концу исследования АД при лечении амлодипином/периндоприлом было на 2,9/1,8 мм рт. ст. ниже, чем при применении ателолола/тиазидов). Хотя подобная разница может показаться незначительной, тем не менее, для крупных исследований она весьма существенна и могла способствовать более выраженному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в основной группе. В пользу этого может свидетельствовать более значительное снижение риска инсульта, а не коронарных осложнений при лечении амлодипином/периндоприлом. Следует отметить, что в последние годы многие эксперты полагают, что благоприятные эффекты антигипертензивной терапии в первую очередь определяются степенью снижения АД, а не потенциальными дополнительными свойствами используемых препаратов. Однако и эта точка зрения может быть оспорена. Так, недавно были получены неожиданные данные при мета-анализе результатов плацебоконтролируемых (n=6825) и сравнительных (n=17671) исследований ателолола у больных артериальной гипертонией [5]. Хотя в плацебо-контролируемых исследованиях лечение ателололом (в среднем в течение 4,6 лет) привело к значительному снижению АД, тем не менее, общая и сердечно-сосудистая смертность и частота инфаркта миокарда достоверно не отличались между группами ателолола и плацебо. В сравнительных исследованиях ателолол по гипотензивной активности был сопоставим с другими антигипертензивными средствами, однако при его применении были отмечены более высокая общая смертность (на 13%), а также тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смертности и частоты инсульта. Публикация этого мета-анализа напоминает историю с антагонистами кальция, которые долгое время критиковали именно на основании обобщения результатов разных исследований. Тем не менее, в исследовании MAPHY терапия липофильным метопрололом привела к достоверному снижению относительного риска коронарных осложнений (на 24%) по сравнению с тиазидными диуретиками у 3234 больных артериальной гипертонией [6].

Необходимо отметить, что в исследовании ASCOT изучалась профилактическая эффективность не только антигипертензивной, но и гиполипидемической терапии. Соответственно, более половины больных в этом исследовании получали статины. В связи этим результаты ASCOT могут объясняться благоприятным взаимодей-

ствием между амлодипином/периндоприлом и статином или, наоборот, нежелательным взаимодействием между ателололом/тиазидом и статином. Имеющиеся сегодня данные не позволяют сделать какой-либо вывод, поэтому вопрос о выборе антигипертензивных средств у больных, получающих гиполипидемическую терапию, нуждается в дополнительном изучении.

## Заключение

Таким образом, в исследовании ASCOT-BPLA длительная терапия амлодипином/периндоприлом обеспечивала достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с комбинацией ателолола и тиазидного диуретика. Для практического врача более важен конечный результат, а не его возможные объяснения. Поэтому даже если полученные данные были частично связаны с более адекватным контролем АД в основной группе, то все равно они отражают преимущества изученной стратегии лечения артериальной гипертонии. Результаты ASCOT, конечно, не следует рассматривать как основание для сокращения применения β-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков для лечения артериальной гипертонии, однако заставляют все же усомниться в адекватности ателолола как препарата первой линии.

1. Sever P., Dahlöf B., Poulter N., Wedel H. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Morbidity-mortality outcomes in the blood pressure lowering arm of the trial (ASCOT-BPLA). American College of Cardiology Annual Scientific Session 2005, March 6-9, Orlando, Florida. Late Breaking Clinical Trials 2.
2. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361, 1149-1158.
3. Niessen S., Murat Tuzen E., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292, 2217-2226.
4. The European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362, 782-788.
5. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*, 2004, 364, 1684-1689.
6. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Am. J. Hypertens.*, 1991, 4 (2 Pt. 1), 151-158.