

СІРЕНКО Ю.М., РАДЧЕНКО Г.Д. від імені учасників дослідження*
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПІН У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ АМБУЛАТОРНО

Резюме. Метою даного дослідження було оцінити можливість і безпечність застосування фіксованої комбінації (ФК) периндоприл + амлодипін як стартової терапії для лікування хворих з уперше виявленою або неконтрольованою попереднім лікуванням артеріальною гіпертензією (АГ) та оцінити інтенсивність лікування, призначеного лікарями загальної практики.

У дослідження були включені 4424 пацієнти з різним ступенем підвищення артеріального тиску (АТ), які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення. Усі пацієнти лікувалися лікарями загальної практики амбулаторно. Середній вік хворих становив $60,0 \pm 11,4$ року (35,4/64,6 % — чоловіки/жінки). Всім пацієнтам проводили вимірювання офісного АТ та частоти серцевих скорочень на етапах спостереження. ФК призначалася у дозах 5/5, 10/5, 5/10 та 10/10 мг, за необхідності додавався індапамід ретард. Тривалість лікування становила 2 місяці.

Призначення ФК протягом двох місяців призводило до достовірного зниження систолічного АТ (САТ) і діастолічного (ДАТ) на 34,3 та 16,1 мм рт.ст. та досягнення їх цільових рівнів у 63 % хворих. Ефективність призначеного лікування залежала від початкового рівня АТ — чим вищим він був, тим більшим був ступінь його зниження та меншою частота досягнення цільового рівня — 25,9/14,2 мм рт.ст. та 78,6 %, 37,6/16,6 мм рт.ст. та 54,3 % і 56,4/21,4 мм рт.ст. та 33,7 % при початковому САТ 140–159, 160–179 та > 180 мм рт.ст. відповідно. Найбільша частота досягнення цільового рівня АТ на фоні прийому ФК була у хворих, які до цього не лікувалися, — 73,2 %, дещо меншою у тих, хто лікувався одним препаратом (від 63,8–68,2 %) та комбінацією (48,7–59 %). Дане дослідження продемонструвало існування деякої інерції серед лікарів у лікуванні хворих на АГ: незважаючи на відсутність досягнення цільового рівня АТ у половини пацієнтів не було збільшено дози компонентів ФК до максимальних та не призначався додатково третій антигіпертензивний препарат. Терапія ФК добре переносилася хворими, призводячи до виникнення побічних реакцій лише в 0,9 % хворих. Серед усіх побічних явищ найчастіше виникали кашель (0,2 %) та периферичні набряки (0,2 %). Не відмічено серйозних побічних явищ. Відміни ФК через побічні явища потребували лише 11 (0,25 %) пацієнтів.

Таким чином, підтверджено антигіпертензивну ефективність та безпечність застосування ФК периндоприл + амлодипін у широкій популяції хворих з АГ та продемонстровано існування інерції серед лікарів щодо інтенсивності ведення пацієнтів з АГ та особливо з тяжкою АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, контроль артеріального тиску, фіксована комбінація.

Згідно з останніми українськими рекомендаціями, які затверджені МОЗ України (Наказ № 384 від 24.05.2012), 50–75 % хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) потребують призначення комбінованої антигіпертензивної терапії [2]. Це пацієнти, які мають 2-й та 3-й ступінь підвищення артеріального тиску (АТ) або високого/дуже високого ризику [2]. Рациональними комбінаціями двох препаратів вважають наступні: діуретик + інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), діуретик + блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-адреноблокатор + дигідропіридиноний антагоніст кальцію (АК), інгібітор АПФ + АК, БРА + АК [2, 3, 15]. Якщо ж необхідно призначати три або більше антигіпертензивні препарати, то чітких

рекомендацій не існує, адже майже немає рандомізованих досліджень, у яких би вивчали та порівнювали ефективність потрібних комбінацій. У рекомендаціях також указується, що перевагу має призначення фіксованих комбінацій у режимі один прийом один раз на добу. Це дозволяє покращити прихильність хворого до лікування [5], усунути можливість призначення нерациональної комбінації (як правило, до фіксованих комбінацій входять компоненти, які довели свою ефективність при поєднаному застосуванні в клінічних дослідженнях та діють на різні ланки патогенезу АГ),

© Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., 2013

© «Артеріальна гіпертензія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

* Перелік учасників дослідження наведений у додатку.

знизити витрати на лікування (частіше вартість фіксованої комбінації менша, ніж сумарна вартість кожного компонента). Єдиним недоліком фіксованої комбінації є обмеження можливості у варіюванні дози на початку лікування. Проте цей недолік зменшується при створенні широкого ряду доз однієї й тієї самої фіксованої комбінації.

В Україні в останній рік виникли деякі штучні обмеження у призначенні фіксованих комбінацій через пілотний проект, що був створений на основі постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення пілотного проекту щодо запровадження системи державного регулювання цін на лікарські засоби для хворих на гіпертонічну хворобу» (№ 340 від 25.04.2012). Згідно з цим пілотним проектом на сім молекул препаратів для лікування АГ вводилося державне регулювання цін та часткове відшкодування вартості цих препаратів. Метою даного проекту було, по-перше, розробити механізм державного регулювання цін на лікарські засоби, по-друге, розробити шляхи можливого переходу на страхову медицину та рецептурне відпускання ліків. Для цього взяли найбільш уживані молекули антигіпертензивних препаратів (згідно зі статистикою продажів в Україні), ціни на які дуже коливаються від низьких до дуже високих. У даний перелік не були включені інші молекули, тому що вони або є дешевими і коливання цін мінімальне (наприклад, діуретики), або є менш уживаними (наприклад, БРА). Обмеження переліку були значною мірою обумовлені метою проекту — «розробка механізмів». Неможливо відразу проводити розробку на всіх препаратах, адже це дуже складно. При цьому розробники проекту наголошують, що лікування пацієнтів з АГ має здійснюватися на основі діючих рекомендацій та наказів і в першу чергу на основі Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012, де немає жодних вказівок щодо можливого використання винятково семи молекул для зниження АГ і чітко наголошується на ролі фіксованих комбінацій. Проте на практиці виявилось, що під впливом адміністративного втручання лікарі почали виписувати рецепти винятково на пілотні препарати. Дані препарати, безумовно, є ефективними засобами для лікування АГ, але більшість хворих потребує комбінованої терапії, як правило, половина з них характеризується низькою прихильністю, яку можна суттєво покращити призначенням ефективних фіксованих комбінацій.

У розрізі результатів останніх двох досліджень ASCOT та ACOMPLISH на теперішній час перспективною для лікування АГ вважається комбінація дігдропіридинових АК та інгібіторів АПФ [12, 18]. У цих дослідженнях така комбінація виявилася більш ефективною у зниженні частоти серцево-судинних подій, ніж комбінації діуретик + бета-адреноблокатор та інгібітор АПФ + діуретик відповідно. Особливої уваги потребують результати дослідження ASCOT за участю більше 19 тис. пацієнтів з АГ без ІХС. Використання терапії на основі амлодипіну ± периндоприлу дозволило досягти контролю АТ у більшості пацієнтів. Оптимальний контроль АТ на фоні терапії амлодипі-

ном ± периндоприлом забезпечив статистично достовірне зниження частоти коронарних подій — на 13 %, серцево-судинної смертності — на 24 %, фатальної нефатального інсульту — на 23 % і загальної смертності — на 11 % порівняно з терапією атенололом ± бендрофлуметіазидом.

Особливістю дослідження ASCOT було те, що паралельно з основним проводилося багато додаткових субдосліджень, завдяки яким стало можливим визначити, чому ж одна комбінація більш ефективна, ніж інша. Так, було доведено, що комбінація амлодипіну + периндоприл забезпечувала кращий контроль нічного та центрального АТ (ЦАТ), значно зменшувала коливання (варіабельність) АТ як упродовж одного візиту, так і між візитами, характеризувалася значно кращим метаболічним профілем. В інших дослідженнях було доведено, що компоненти даної комбінації зменшують гіпертрофію лівого шлуночка, жорсткість артерій. У дослідженні EUROPA периндоприл зменшував частоту виникнення серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та зупинки серця у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [10]. Амлодипін же є ефективним препаратом для лікування вазоспастичної стенокардії, що дає можливість призначати дану комбінацію пацієнтам з АГ та ІХС. У тому ж дослідженні EUROPA при ретроспективному аналізі (post hoc) у пацієнтів зі стабільною стенокардією застосування комбінації периндоприл + АК супроводжувалося зниженням загальної смертності на 46 %, частоти виникнення комбінованої точки (серцево-судинна смерть + інфаркт міокарда + зупинка серця) — на 35 % порівняно з комбінацією плацебо + антагоніст кальцію [6].

Незважаючи на існування широкої доказової бази ефективності комбінації периндоприл + амлодипін та широкої ланки різних дозових комбінацій практичні лікарі часто побоюються призначати одразу два препарати. Особливі побоювання виникають при застосуванні амлодипіну — можливість виникнення аритмій або периферичних набряків. Проте більшість досліджень демонструє, що частота виникнення набряків на фоні комбінації (0,2–5,4 %) значно менша, ніж на фоні монотерапії амлодипіном (8–20 %) [4, 7–9, 11, 16, 17, 19, 20]. У дослідженні M. Drambayan зі співавторами додавання периндоприлу призводило до зменшення впливу амлодипіну на активність симпатoadреналової системи [14]. Тобто один компонент комбінації нівелює побічну дію іншого компонента.

Сьогодні сучасна концепція лікування АГ передбачає не просто зниження офісного АТ, але й забезпечення контролю АТ протягом доби, утримання цільового рівня офісного АТ на наступних візитах при тривалому спостереженні й ефективне зниження ЦАТ, що дозволить покращити прогноз. Саме завдяки відповідності цим критеріям, що було показано в дослідженні ASCOT, для проведення цього дослідження була обрана фіксована комбінація периндоприл + амлодипін.

На ринку України фіксована комбінація периндоприл + амлодипін представлена компанією «Серв'є» (Франція) та має назву Бі-Престаріум. Особливістю

даної раціональної комбінації є не тільки те, що вона довела свою ефективність у дослідженнях, але і те, що Бі-Престаріум має різні дози компонентів комбінації — 5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг і 10/10 мг. Таким чином, практичному лікарю надається можливість більш лабільно підходити до вирішення питання, з якої дози починати і дозу якого компонента збільшувати.

Можливість ефективного та безпечного призначення Бі-Престаріуму лікарями загальної практики широкому колу пацієнтів з АГ була підтверджена декількома дослідженнями, у тому числі і в Україні дослідженням ПЕРСПЕКТИВА [3, 11, 13, 14]. Дана стаття оцінює результати іншого дослідження «Лікувати артеріальну гіпертензію правильно», що було проведене в Україні у 2011–2012 роках. Метою даного дослідження було, поперше, оцінити можливість і безпечність застосування фіксованої комбінації периндоприл + амлодипін як стартової терапії для лікування хворих з уперше виявленою або неконтрольованою попереднім лікуванням АГ, а по-друге — оцінити інтенсивність та раціональність лікування, призначеного лікарями загальної практики.

Матеріали та методи

Матеріали. У дослідження були включені 4424 пацієнти з різним ступенем підвищення артеріального тиску, які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення. Усі пацієнти лікувалися лікарями загальної практики амбулаторно.

Критеріями включення були: вік понад 18 років, вперше виявлена або неконтрольована призначеним

раніше лікуванням АГ (АТ > 140/90 мм рт.ст.), письмова згода хворого на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: перенесене порушення мозкового або коронарного кровотоку в останні 6 місяців, наявність ниркової недостатності (ШКФ < 60 мл/хв), збільшення активності ферментів АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази, наявність психічних, онкологічних та інших захворювань у стадії декомпенсації, вагітність або лактація, наявність захворювань щитоподібної залози, вторинна АГ, наявність в анамнезі побічних реакцій на фоні прийому амлодипіну або інгібіторів АПФ, неможливість відміни попередньої антигіпертензивної терапії, рівень АТ вищий за 200/120 мм рт.ст., відмова підписати форму інформованої згоди. Пацієнт виключався з дослідження після рандомізації, якщо в нього виникали побічні явища, які потребували відміни фіксованої комбінації або спостерігалось значне погіршення загального стану, що було не пов'язане з терапією фіксованою комбінацією або потребувало додаткового обстеження або призначення препаратів.

Дизайн дослідження наведений на рис. 1. Усім пацієнтам, які відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, одразу, без періоду вимивання, призначали фіксовану комбінацію периндоприл + амлодипін (Бі-Престаріум, «Серв'є», Франція) відповідно до загальної клінічної практики. Було рекомендовано, якщо пацієнт мав вперше виявлену або не ліковану раніше АГ і рівень АТ був у межах 140–179/90–109 мм рт.ст., призначати Бі-Престаріум у дозі 5/5 мг 1 раз на добу, пацієнтам, які приймали до цього антигіпертензивні препарати і мали АТ в межах 140–179/90–109 мм рт.ст.,

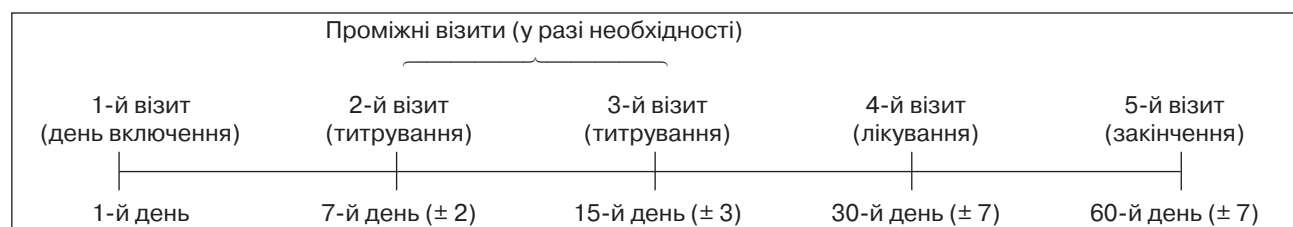


Рисунок 1. Дизайн дослідження

Таблиця 1. Протокол дослідження

Обстеження/період	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5
День лікування	Скринінг	7-й день	15-й день	30-й день	60-й день
Оцінка відповідно до критеріїв включення/виключення	+	–	–	–	–
Офісне вимірювання АТ та ЧСС	+	+	+	+	+
ЕКГ	+	–	–	–	–
Фізикальне обстеження	+	+	+	+	+
Збір анамнезу	+	–	–	–	–
Отримання від пацієнта письмової згоди на участь у дослідженні	+	–	–	–	–
Призначення Бі-Престаріуму	+	+	+	+	+
Реєстрація суб'єктивних скарг	+	+	+	+	+
Оцінка ефективності терапії	–	+	+	+	+

рекомендовано було призначати Бі-Престаріум у початковій дозі 10/5 мг 1 раз на добу. Якщо ж рівень АТ перевищував 180/110 мм рт.ст., то пацієнтам призначали Бі-Престаріум 10/10 мг 1 раз на добу. У подальшому протягом першого місяця доза могла бути збільшена або рекомендовано було до лікування додавати індапамід ретард 1,5 мг 1 раз на добу (Арифон ретард, компанія «Серв'є», Франція). Лікуючий лікар мав змогу сам вирішувати, яку дозу комбінації призначати. Протягом усього дослідження пацієнтам не дозволялося приймати інші антигіпертензивні препарати, за винятком хворих, які перенесли інфаркт міокарда або мали стенокардію і яким дозволялося приймати короткодійні нітрати або бета-адреноблокатори за умови, що дозування бета-блокаторів не змінювалось. Якщо виникала потреба призначати інші, ніж заявлені у протоколі, антигіпертензивні препарати, то такий пацієнт виключався з дослідження.

Методи дослідження. Протокол дослідження наведений у табл. 1. Як видно з табл. 1, усім пацієнтам після визначення відповідності критеріям включення та виключення проводили збір анамнезу, оцінку терапії, фізикальне обстеження, вимірювання офісного АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Протягом усього дослідження проводили реєстрацію суб'єктивних скарг та побічних явищ.

Офісне вимірювання АТ мембранними сфігмоманометрами проводилося лікарями згідно зі стандартами вимірювання АТ. У протокол вносили середній АТ. Контроль АТ та ЧСС проводився на всіх етапах спостереження.

Під час дослідження обов'язково реєстрували скарги хворих та наявність побічних явищ на фоні терапії Бі-Престаріумом. На кожне побічне явище заповнювалася стандартна, розроблена Фармакологічним центром України форма. Всі форми повинні були направлятися в український офіс спонсора дослідження — компанії «Серв'є» (Франція). У випадку виникнення серйозного побічного явища компанія мала інформувати про нього явище фармакологічний комітет України.

Оцінка ефективності лікування. Первинною кінцевою точкою дослідження було зниження АТ у включених у дослідження пацієнтів. Вторинною кінцевою точкою були: частка пацієнтів, у яких було досягнуто цільовий АТ менше 140/90 мм рт.ст.; частка пацієнтів, у яких виникли побічні реакції.

Статистична обробка. Статистичну обробку проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета даних у системах Microsoft Excel. Достовірність різниці середніх між групами визначали за допомогою незалежного t-тесту. При аналізі застосовувалися методи визначення середнього показника, медіани, стандартного відхилення, графічні методи, а також методи інтервального оцінювання (виконувалося будівництво довірчих інтервалів за методом Вілсона). Для аналізу конкордантності розподілу даних із нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро — Уїлка при рівні достовірності < 0,01.

Усі дані наведені у вигляді середнє (М) ± стандартне відхилення (SD) або в абсолютних (n) і відносних (%) одиницях.

Результати і їх обговорення

Як уже говорилося вище, у дослідження були включені 4424 пацієнти з АГ. Всі етапи дослідження пройшли 4342 пацієнти. З 82 пацієнтів, яким не проводилися дослідження на 2-му місяці лікування, лише 11 вибули через побічні явища, інші не прийшли на повторне обстеження через персональні причини. Середній вік хворих становив $60,0 \pm 11,4$ року, з них було 1568 (35,4 %) чоловіків та відповідно 2856 (64,56 %) жінок. Більшість хворих, включених у дослідження, приймали до цього антигіпертензивну терапію (табл. 2) — 3517 (79,5 %), інші або не приймали антигіпертензивну терапію або в них АГ була вперше виявленою — 907 (20,5 %). Серед тих, які приймали препарати для зниження АТ, 1557 (44,3 %) були на монотерапії та 1960 (55,7 %) — на комбінованій терапії.

Вплив терапії на офісний АТ. Динаміка АТ на етапах лікування наведена на рис. 2. На початку дослідження середній рівень САТ/ДАТ становив $167,9 \pm 14,9/96,8 \pm 9,5$ мм рт.ст., ЧСС — $76,6 \pm 9,1$ уд. за 1 хвилину. Більшість пацієнтів, відповідно 43,6 та 42,9 %, мали рівень САТ 141–160 та 161–180 мм рт.ст. та лише 13,5 % мали рівень САТ понад 180 мм рт.ст.

На початку дослідження Бі-Престаріум у добовій дозі 5/5 мг був призначений 1668 (37,7 %) пацієнтам, 486 (11 %) отримували даний препарат у дозі 5/10 мг, 1479 (33,4 %) — у дозі 10/5 мг та 791 (17,9 %) — у дозі 10/10 мг. На кінець дослідження з 4342 хворих 1381 (31,8 %) отримували Бі-Престаріум у добовій дозі 5/5 мг, 355 (8,2 %) — 5/10 мг, 1178 (27,1 %) — 10/5 мг та 1428 (32,9 %) — 10/10 мг. Окрім того, майже кожен четвертий пацієнт, включений у дослідження (1173, тобто

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів залежно від антигіпертензивної терапії до рандомізації

Антигіпертензивна терапія	N (%)
Приймали	3517 (79,5)
Монотерапія:	1557 (44,3)
— інгібітори АПФ	1211 (77,8)
— блокатори рецепторів ангіотензину II	146 (9,4)
— діуретики	83 (5,3)
— антагоністи кальцію	117 (7,5)
Комбінована терапія:	1960 (55,7)
— інгібітор АПФ + діуретик	1010 (51,5)
— блокатори рецепторів ангіотензину II + діуретик	244 (12,5)
— інгібітор АПФ + антагоністи кальцію	285 (14,5)
— інші комбінації	421 (21,5)
Не приймали	907 (20,5)

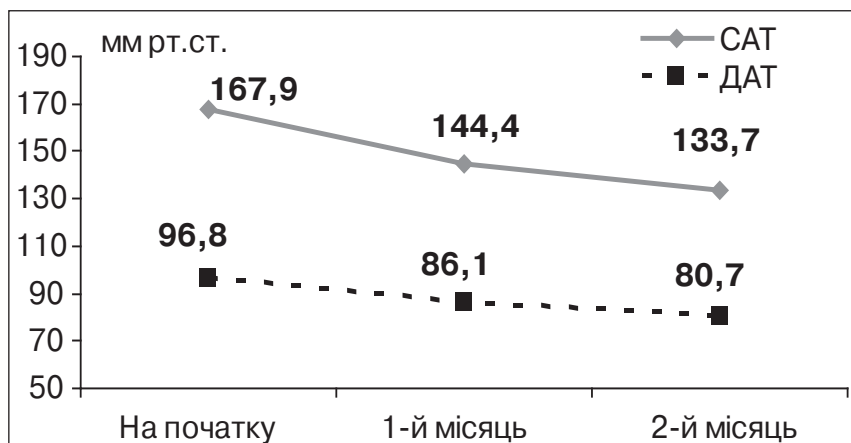


Рисунок 2. Динаміка систолічного і діастолічного артеріального тиску на етапах лікування

26,8 %), на кінець дослідження отримували індапамід ретард.

На фоні призначеного лікування рівні САТ/ДАТ достовірно знизилися з $167,9 \pm 15,0/96,8 \pm 9,5$ мм рт.ст. до $144,4 \pm 12,9/86,1 \pm 8,5$ мм рт.ст. ($P < 0,001/0,001$) на етапі 1 місяць та до $133,7 \pm 9,5/80,7 \pm 6,9$ мм рт.ст. ($P < 0,001/0,001$) на етапі 2 місяці. Середнє зниження САТ і ДАТ становило відповідно $34,3 \pm 14,1$ та $16,1 \pm 9,3$ мм рт.ст. Цільовий АТ було досягнуто у 63 % пацієнтів, які пройшли всі етапи дослідження.

Наступним етапом нашої роботи була оцінка ефективності терапії залежно від початкового рівня АТ. Ступінь зниження САТ і ДАТ залежно від початкового рівня АТ наведений на рис. 3.

Як видно з рис. 3, чим вищим був САТ на момент включення в дослідження, тим більшим був ступінь зниження і САТ, і ДАТ під впливом призначеного лікування фіксованою комбінацією. Проте частота досягнення цільового АТ, навпаки, була тим меншою, чим вищим був САТ на початку: 78,6, 54,3 та 33,7 % відповідно при початковому САТ 140–159, 160–179 та > 180 мм рт.ст. ($P < 0,001$ при порівнянні всіх груп). Тобто чим тяжчою була АГ, тим важче було досягнути цільового АТ.

Ефективність лікування залежно від тої терапії, яку пацієнт приймав до включення у дослідження, подана у табл. 3. Як видно з табл. 3, пацієнти, які на початку дослідження приймали комбіновану антигіпертензив-

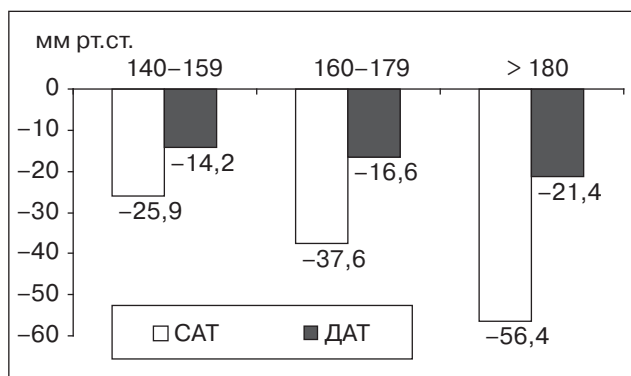


Рисунок 3. Ступінь зниження САТ і ДАТ залежно від початкового рівня САТ (мм рт.ст.)

ну терапію, мали достовірно вищий рівень САТ і ДАТ як на початку, так і в кінці дослідження. Тобто це була більш тяжка категорія хворих. Відповідно до того, як було показано вище (чим вищий АТ, тим більший ступінь його зниження), ступінь зниження САТ у пацієнтів, які раніше лікувалися комбінацією, був достовірно більш високим, ніж у хворих, які не лікувалися або приймали лише один антигіпертензивний препарат. Серед усіх пацієнтів достовірно ($P < 0,001$) частіше цільовий АТ досягався в групі хворих, які не лікувалися до цього, — 73,2 % (рис. 4) та найрідше у хворих, які до рандомізації лікували-

ся іншими комбінаціями антигіпертензивних препаратів, — 48,7 % ($P < 0,001$ порівняно з усіма групами). Як видно з рис. 4, пацієнти, які були на монотерапії, достовірно не відрізнялися між собою за відсотком досягнення цільового АТ та мали достовірно ($P < 0,001$) більш високий цей показник порівняно з пацієнтами, які до цього лікувалися комбінацією.

Ефективність терапії в групі з індапамідом ретард. Як уже згадувалося вище, індапамід ретард призначався лише 1173 (27 %) пацієнтам. Це були пацієнти, у яких початково був більш високим АТ ($178,1 \pm 15,5/101,0 \pm 10,1$ мм рт.ст. проти $162,7 \pm 11,8/94,6 \pm 8,5$ мм рт.ст. у тих, які не приймали індапамід, $P < 0,001$) і, відповідно, в них не було досягнуто цільового АТ на етапі один місяць лікування. При цьому це додавання сприяло покращенню контролю АТ — із 1173 пацієнтів, у яких на фіксованій комбінації не вдалося досягнути цільового АТ, прийом потрібної комбінації супроводжувався зниженням АТ до цільового рівня у 487 (41,5 %) хворих через місяць. Якщо ж говорити про всіх хворих, то додавання індапаміду ретард збільшило частку хворих, які досягли цільового рівня АТ, на 17,1 %. Додаткове середнє зниження САТ/ДАТ становило $16,4 \pm 9,3/7,6 \pm 7,2$ мм рт.ст. До-

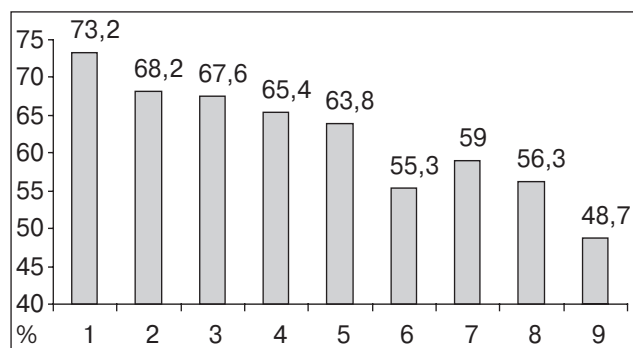


Рисунок 4. Частота досягнення цільового АТ залежно від терапії на момент включення у дослідження: 1 — без терапії; 2 — інгібітори АПФ; 3 — сартани; 4 — діуретики; 5 — антагоністи кальцію; 6 — інгібітор АПФ + діуретик; 7 — сартан + діуретик; 8 — інгібітор АПФ + АК; 9 — інші комбінації

стовірно більшим було зниження у пацієнтів, яким призначали більші дози компонентів фіксованої комбінації, — $12,3 \pm 8/-7,4 \pm 8,6$; $12,6 \pm 7,7/-5,0 \pm 5,97$; $15,6 \pm 8,4/-7,5 \pm 7,4$ та $17,8 \pm 9,7/-8,0 \pm 7,1$ відповідно для пацієнтів, які протягом останнього місяця дослідження приймали дози Бі-Престаріуму 5/5, 5/10, 10/5 та 10/10 мг ($P < 0,02$ для тенденції).

Таким чином, призначення фіксованої комбінації периндоприл + амлодипін та індапамід ретард пацієнтам з АГ призводило до ефективного зниження АТ та досягнення його цільового рівня в переважній більшості включених у дослідження хворих. Чим більшим був початковий рівень САТ, тим меншою була частота досягнення цільового рівня АТ та більшим ступінь зниження і САТ, і ДАТ. Окрім того, більша ефективність даної комбінації була в пацієнтів, які до цього не лікувалися або приймали один антигіпертензивний препарат, ніж у пацієнтів, які лікувалися комбінацією антигіпертензивних препаратів, що, імовірно, було пов'язано з більш високим початковим рівнем АТ у групах комбінованого лікування. Додаткове призначення індапаміду ретард сприяло покращенню контролю АТ та загалом збільшило частку пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ, на 17 %.

Безпечність призначеного лікування. На фоні призначеного лікування побічні явища були зареєстровані в 40 (0,9 %) випадках серед 4424 пацієнтів (табл. 4), включених у дослідження. 11 (0,25 %) було виключено

Таблиця 4. Кількість побічних явищ та пацієнтів, у яких виникли побічні явища, на фоні призначеного лікування, n (%)

Побічні явища	Кількість побічних явищ	Кількість пацієнтів
Всього	40 (100)	40 (0,9)
Кашель	9 (22,5)	9 (0,2)
Периферичні набряки	9 (22,5)	9 (0,2)
Тахікардія	6 (15)	6 (0,14)
Головний біль	3 (7,5)	3 (0,07)
Відчуття закладеного носа	2 (5)	2 (0,05)
Нудота	2 (5)	2 (0,05)
Запаморочення	2 (5)	2 (0,05)
Біль у ногах	1 (2,5)	1 (0,02)
Загальна слабкість	1 (2,5)	1 (0,02)
Загострення псоріазу	1 (2,5)	1 (0,02)
Гіперемія лиця	1 (2,5)	1 (0,02)
Почуття жару в кінцівках	1 (2,5)	1 (0,02)
Підвищення АТ	1 (2,5)	1 (0,02)
Шум у голові	1 (2,5)	1 (0,02)

Таблиця 3. Рівень АТ на початку дослідження та ступінь його зниження залежно від терапії, яку пацієнт отримував до включення у дослідження

АТ, ступінь зниження	Не приймали, n = 907	Інгібітори АПФ, n = 1211	БРА, n = 146	Діуретики, n = 83	АК, n = 117	Інгібітори АПФ + Д, n = 1010	БРА + Д, n = 244	Інгібітори АПФ + АК, n = 285	Інші, n = 421
САТ, мм рт.ст.	$164,8 \pm 15,2$ 0,23	$165,9 \pm 13,4$ 0,2	$165,1 \pm 13,8$ 0,2	$166,3 \pm 16,7$ 0,25	$165,4 \pm 14,0$ 0,21	$170,4 \pm 14,9^*$ 0,23	$171,1 \pm 14,0^*$ 0,21	$170,3 \pm 15,8^*$ 0,24	$173,3 \pm 16,6^*$ 0,25
ДАТ, мм рт.ст.	$96,4 \pm 9,6$ 0,14	$96,2 \pm 8,9$ 0,14	$94,7 \pm 9,7$ 0,15	$96,9 \pm 9,39$ 0,14	$94,9 \pm 9,6$ 0,15	$97,4 \pm 9,4^*$ 0,14	$97,9 \pm 10,1^*$ 0,15	$97,3 \pm 8,9^*$ 0,14	$98,7 \pm 10,8^*$ 0,11
САТ _{2mic} , мм рт.ст.	$130,9 \pm 8,7$ 0,13	$132,7 \pm 8,5$ 0,13	$131,9 \pm 9,2$ 0,14	$132,0 \pm 9,3$ 0,14	$133,1 \pm 8,3$ 0,13	$135,4 \pm 10,0^*$ 0,15	$134,3 \pm 8,9^*$ 0,13	$135,5 \pm 10,2^*$ 0,13	$137,8 \pm 10,3^*$ 0,2
ДАТ _{2mic} , мм рт.ст.	$79,4 \pm 6,8$ 0,12	$80,3 \pm 6,6$ 0,12	$80,1 \pm 6,5$ 0,11	$81,3 \pm 7,1$ 0,12	$80,3 \pm 7,5$ 0,12	$81,8 \pm 7,0^*$ 0,12	$80,9 \pm 6,8^*$ 0,12	$81,0 \pm 7,1^*$ 0,1	$82,3 \pm 7,5^*$ 0,14
Δ САТ, мм рт.ст.	$33,8 \pm 14,6$ 0,22	$33,3 \pm 13,1$ 0,2	$33,2 \pm 13,7$ 0,2	$32,3 \pm 12,4$ 0,19	$32,3 \pm 12,4$ 0,19	$35,1 \pm 13,9^*$ 0,2	$36,8 \pm 14,0^*$ 0,21	$35,1 \pm 14,7^*$ 0,22	$35,5 \pm 15,0^*$ 0,23
Δ ДАТ, мм рт.ст.	$16,9 \pm 9,4$ 0,14	$15,9 \pm 8,8$ 0,13	$14,6 \pm 10,2$ 0,15	$14,7 \pm 8,7$ 0,13	$14,7 \pm 8,7$ 0,13	$15,5 \pm 9,4$ 0,14	$16,9 \pm 10,4$ 0,16	$16,6 \pm 8,8$ 0,13	$16,4 \pm 9,5$ 0,14

Примітка: * — достовірно більш високі показники порівняно з групами монотерапії та групою тих, які не приймали антигіпертензивні препарати до включення в дослідження.

з дослідження через побічні явища. Серед усіх найчастіше реєстрували кашель — 9 випадків (22,5 %), периферичні набряки — 9 випадків (22,5 %) та тахікардію — 6 випадків (15 %), які виникали у 9 (0,2 %), 9 (0,2 %) та 6 (0,14 %) пацієнтів відповідно.

Таким чином, лікування на основі фіксованої комбінації периндоприл + амлодипін (Бі-Престаріум) було достатньо безпечним.

Аналіз отриманих даних. Наше дослідження підтвердило високу антигіпертензивну ефективність Бі-Престаріуму, яка раніше демонструвалася в інших дослідженнях [3, 4, 11, 13, 14, 18]. Так, у дослідженні STRONG за участю 1250 пацієнтів, які раніше лікувалися неефективно або зовсім не лікувалися, цільового рівня АТ вдалося досягнути в 66,1 % у загальній групі та в 62,1 % у групі з тяжкою АГ [4]. У середньому САТ/ДАТ знизилися на 41,9/23,2 мм рт.ст. у всіх пацієнтів та на 63,2/29 мм рт.ст. у підгрупі з тяжкою АГ. У дослідженні R. Natala зі співавторами зниження САТ/ДАТ становило 25,9/13 мм рт.ст., а цільовий рівень АТ було досягнуто в 74 % пацієнтів, у тому числі в 52 % із тяжкою АГ [11]. У дослідженні ПЕРСПЕКТИВА цільовий рівень АТ було досягнуто в 70,9 % у загальній групі та у 56 % у групі хворих із тяжкою АГ [3]. Середнє зниження САТ/ДАТ становило — 38,8/20,5 та 48,2/25,3 мм рт.ст. у відповідній групі. Ці дані є близькими до наших результатів — 34,3/16,1 та 56,4/21,4 мм рт.ст. зниження АТ у загальній групі та пацієнтів із тяжкою АГ, частота досягнення цільового АТ в загальній групі — 63 %. Проте частка хворих із досягнутим цільовим рівнем АТ серед осіб із тяжкою АГ у нашому дослідженні була дещо меншою — лише 33,7 %, що, імовірно, було пов'язано з меншою інтенсивністю лікування та малим строком спостереження. Окрім того, початковий рівень САТ у пацієнтів із тяжкою АГ у нашому дослідженні був значно вищим, ніж у дослідженні ПЕРСПЕКТИВА — 197,2 проти 181,8 мм рт.ст., а, як відомо, чим вищий початковий рівень АТ, тим важче досягнути його цільового рівня.

Частота виникнення побічних явищ у наведеному дослідженні була дуже малою — лише 0,9 %. В інших спостереженнях даний показник коливався — 2,76 % у дослідженні V. Bahl зі співавторами, 5,4 % (тільки периферичні набряки) у дослідженні R. Natala зі співавторами, 6 % — у дослідженні ПЕРСПЕКТИВА [3, 4, 11]. Це можна пояснити, з одного боку, не дуже інтенсивним лікуванням пацієнтів (менші дози — менше побічних реакцій) та рандомізацією пацієнтів (не включалися хворі, які в анамнезі мали побічні реакції на прийом амлодипіну або периндоприлу), а з іншого боку — різнонаправленою дією компонентів комбінації, коли окремі компоненти нівелюють негативний вплив один одного. Так, периферичні набряки виникають на фоні прийому амлодипіну та пов'язані з його вираженим периферичним вазодилатуючим ефектом. Точкою прикладення дії є прекапілярні судини, що розширюються, і завдяки цьому збільшується приток крові, а відтік при цьому не змінюється. На фоні ж прийому інгібіторів АПФ відбувається додаткове роз-

ширення посткапілярних судин і, таким чином, зменшується внутрішньокапілярний тиск та ймовірність виникнення периферичних набряків [8, 9, 16, 17].

Частота виникнення кашлю в нашому дослідженні становила 0,2 %, що значно менше, ніж у дослідженні V. Bahl зі співавторами (1,5 %), дослідженні EUROPA (2,7 %) та дослідженні ПЕРСПЕКТИВА (0,5 %), що лише частково пояснюється рандомізацією хворих. Можливо, все ж таки існують якісь механізми, через які саме амлодипін сприяє зменшенню ймовірності кашлю.

Обмеження дослідження. Основним обмеженням даного дослідження було те, що, незважаючи на надані рекомендації, лікарі, які брали участь у дослідженні, призначали фіксовану комбінацію та індапамід ретард так, як вони вважали за потрібне. Тому повнодозова комбінація 10/10 мг використовувалася лише у 1428 (32,9 %) хворих, а індапамід ретард — у 1173 (27 %). Серед тих, хто не досягнув цільового АТ ($n = 1608$), повну дозу отримували тільки половина пацієнтів — 815 (50,7 %), а індапамід ретард додавався лише 705 (43,8 %) пацієнтам. Можливо, інша половина досягнула б цільового рівня АТ, якщо б доза компонентів фіксованої комбінації була максимальна та/або до лікування додали третій антигіпертензивний препарат індапамід. Тобто лікування включених у дослідження пацієнтів було недостатньо агресивним.

Окрім того, інші обмеження дослідження такі: дослідження було відкритим, без препаратів порівняння та відносно коротким (невідомо, чи утримався або посилювався ефект при більш тривалому спостереженні).

Таким чином, українське багатоцентрове дослідження «Лікувати артеріальну гіпертензію правильно» підтвердило переваги призначення фіксованої комбінації Бі-Престаріум, а саме його високу антигіпертензивну ефективність та добру переносимість пацієнтами. Даний препарат призначався звичайними лікарями загальної практики, що говорить про простоту та безпечність його використання. Тому даний препарат можна рекомендувати для більш широкого використання у пацієнтів з АГ для покращення ситуації в Україні з контролем АТ у популяції.

Висновки

1. Призначення Бі-Престаріуму протягом двох місяців пацієнтам з уперше виявленою або неконтрольованою попереднім лікуванням АГ призводило до достовірного зниження САТ і ДАТ на 34,3 та 16,1 мм рт.ст. та досягнення їх цільових рівнів у 63 % хворих.

2. Ефективність призначеного лікування залежала від початкового рівня АТ — чим вищим він був, тим більшим був ступінь його зниження та меншою частота досягнення цільового рівня — 25,9/14,2 мм рт.ст. та 78,6 %, 37,6/16,6 мм рт.ст. та 54,3 % і 56,4/21,4 мм рт.ст. та 33,7 % при початковому САТ 140–159, 160–179 та > 180 мм рт.ст. відповідно. Окрім того, найбільша частота досягнення цільового рівня АТ на фоні прийому Бі-Престаріуму була у хворих, які до цього не лікувалися, — 73,2 %, дещо меншою у тих, хто лікувався

одним препаратом (від 63,8–68,2 %) та комбінацією (48,7–59 %).

3. Дане дослідження продемонструвало існування деякої інерції серед лікарів у лікуванні хворих: незважаючи на відсутність досягнення цільового рівня АТ у половини пацієнтів не було збільшено дози компонентів Бі-Престаріуму до максимальних та не призначався додатково третій антигіпертензивний препарат.

4. Терапія Бі-Престаріумом добре переносилася хворими, призводячи до виникнення побічних реакцій лише у 0,9 % хворих. Серед усіх побічних явищ найчастіше виникали кашель (0,2 %) та периферичні набряки (0,2 %). Не відмічено серйозних побічних явищ. Відміни Бі-Престаріуму через побічні явища потребували лише 11 (0,25 %) пацієнтів.

5. Результати нашого дослідження довели ефективність стратегії призначення пацієнтам з АГ фіксованої комбінації периндоприл + амлодіпін у щоденній клінічній практиці в Україні, що дозволить цим пацієнтам уникнути значного числа серцево-судинних ускладнень, як було доведено в дослідженні ASCOT.

Список літератури

1. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журнал. — 2007. — № 2. — С. 21-26.
2. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української Асоціації кардіологів. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — Київ, 2012. — 108 с.
3. Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Дзяк Г.В., Целуйко В.И., Багрий А.Э., Андриевская С.А., Иванив Ю.А. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и Переносимости Би-Престариума у пациентов с артериальной гипертензией, вновь диагностированной или не Контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА) // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 4. — С. 7-19; 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
4. Bahl V., Jadhav U., Thacker H. Management of Hypertension with the Fixed Combination of Perindopril and Amlodipine in Daily Clinical Practice // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2009. — Vol. 9. — P. 135-142.
5. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120. — P. 713-719.
6. Bertrand M., Ferrari R., Remme W., Simoons M., Deckers J., on behalf of the EUROPA Investigators. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in prevention of cardiac events and death in coronary artery disease patients: analysis from the EUROPA study // Am. Heart J. — 2010. — Vol. 159. — P. 795-802.
7. Fogari R., Malamani G., Zoppi A. et al. Effect on the development of ankle edema of adding delapril to amlodipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a three-way crossover study // Clin. Ther. — 2007. — Vol. 29. — P. 413-418.
8. Fogari R., Malamani G.D., Zoppi A. et al. Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. — 2003. — Vol. 17. — P. 207-212.
9. Fogari R., Mugellini A., Derosa G. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide and amlodipine in patients with poorly controlled mild-to-moderate essential hypertension // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. — 2007. — Vol. 8. — P. 139-144.
10. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 782-788.
11. Hatala R., Bachanova K., Šidlo R. SYMBIO: results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine // Abstracts of 20th European hypertension society meeting, Oslo, 2010.
12. Jamerson K.A., on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
13. Julius S., Cohn J.N., Neutel J. et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial // J. Clin. Hypertens. — 2004. — Vol. 6 — P. 10-17.
14. Drambyan M., Fljyan N., Makaryan Y., Ter-Margaryan A. The influence of Prestans 10/5 (perindopril + amlodipine) on arterial hypertension and heart rate variability in elderly patients with isolated systolic hypertension // Abstracts of 20th European hypertension society, Oslo, 2010.
15. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // Journal of Hypertension. — 2009. — Vol. 27. — P. 1-38.
16. Naidu M., Usha P., Ramesh Kumar Rao T., Shobha J. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76. — P. 350-353.
17. Neutel J., Germino F., Smith D. Comparison of Monotherapy with Irbesartan 150 mg or Amlodipine 5 mg for Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. — 2005. — Vol. 6. — P. 84-89.
18. Poulter N.R., Chang C.L., Dahlof B. et al. Evaluating the efficacy of the stepped-care anti-hypertensive strategies used in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial BP Lowering Arm (ASCOT) [abstract no. OS11/1] // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S10.
19. Weber M., Julius S., Kjeldsen S. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 2047-2049.
20. Weir M.R. Calcium channel blockers: their pharmacologic and therapeutic role in hypertension // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2007. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 5-15.

Додаток

Учасники дослідження: Абдуразакова Н.Ш., Аболмасова Н.К., Абрамкина Т.А., Агатій С.І., Адамовська О.Г., Аєдінова Ф.Ш., Альохіна І.П., Альошина О.В., Артиш С.Б., Арутюнян В.І., Афоні-

на Ю.Б., Балацька О.Р., Баранова Т.А., Баркар Н.В., Барсукова Я.С., Басараб Л.Б., Бахлицька Н.М., Белявська Є.Г., Бережна О.Г., Беспала Г.Н., Бобрук Л.В., Богданова Л.В., Бойко Л.Л., Бойчук М.А., Болібок М.С., Бондаренко Н.І., Бондарь О.М., Борисенко Л.М., Бочарова Л.І., Бродовська Л.І., Бубон О.П., Бурлака Н.П., Валиахметова Л.М., Васильев В.О., Висоцька-Головня О.А., Гайдай С.І., Ганчева О.А., Геращенко Н.Л., Глуха М.В., Гнатів А.З., Головань А.В., Головенко О.Є., Горденко Н.М., Граждан А.В., Гресь А.А., Гринь С.А., Грисюк О.С., Грицаєнко Т.Ф., Губіна А.А., Дембовська Г.І., Димич О.І., Дідорук Н.І., Довидович О.М., Докутіна Л.І., Дорохова В.А., Дранішнікова С.М., Дрозд М.М., Дубова І.В., Дубова С.О., Дудко Х.Р., Дудник Т.М., Дяків І.В., Ерченко Н.В., Желаннікова С.Б., Закревська Ж.І., Заславська О.Є., Зворикіга І.І., Землянська О.П., Золотухіна І.І., Івжич А.В., Казмерчук К.Г., Калякіна О.В., Кальдяєва О.М., Катілова Т.О., Ківатицька Л.В., Ключіна В.Л., Ключніков Є.В., Ковалик І.С., Ковальчук В.Д., Кожара Н.А., Козубенко Л.І., Колеснік Н.М., Конопелько І.Е., Копилова В.Ю., Коробська С.Г., Кострицина С.М., Кохан О.Ф., Кравченко О.М., Кравчук Г.В., Кременна К.М., Крипка Ю.В., Кузів У.В., Куцай О.М., Куценко Н.М., Лазарь І.В., Лактіонова Л.О., Лапчинський А.А., Лебедева І.А., Литвинова І.М., Лобанова М.О., Луцик Л.М., Мазіна О.В.,

Малишев Г.М., Марчук Л.І., Марьян І.О., Матушинська О.В., Машкіна О.В., Миркіна О.І., Михайлова І.П., Морозова О.В., Моторін Е.Г., Мотренко Л.В., Мотрич С.М., Настобурко В.В., Негодаєва І.О., Некляев С.Є., Немченко В.С., Нестеренко Н.О., Нестерчук О.В., Німак У.М., Овчаренко Н.П., Овчиннікова Н.В., Олійник В.М., Олійник Т.М., Остренко Г.М., Паранчак О.Я., Пивненко К.П., Подольська Т.П., Половинка Т.В., Помилуйко А.О., Постольнік А.О., Прядко Ю.П., Ремешевська Т.В., Рижова О.І., Романів М.І., Румянцев О.П., Рябчевська Т.О., Саченко Т.П., Сиротіна О.В., Скорік О.В., Співаковська А.А., Степаненко Г.В., Столбовська О.В., Стрилко О.В., Суббота В.В., Суслі Н.В., Сушкіна В.М., Тамарлі Ю.Н., Тарасенко О.Є., Тимко Л.Л., Тихонова Н.П., Ткач Р.І., Ткаченко І.І., Ткаченко Ю.С., Топалова Г.М., Торба Т.О., Тригуб В.О., Трубінова І.В., Українська Л.Є., Уманець О.О., Фарбішевська Л.І., Федів І.С., Федотова З.І., Харічева Н.М., Хачатрян А.В., Химич І.Б., Хрустінська Ж.Г., Худик Л.Я., Чекарева Е.В., Чепінога Г.І., Черватюк В.І., Черненко О.В., Черницька А.Ю., Чичерина М.І., Чорній Л.Б., Шаповал Т.О., Шевченко Л.І., Шевчук К.Ф., Ширкова Т.О., Шкурпська М.В., Щербакова Н.О., Яворська М.І., Якимів Н.Б., Янушко В.О., Яременко О.Л., Ярошик Н.Я., Ясинська Л.О., Ясинський В.В.

Отримано 13.02.13 □

Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д. от имени участников исследования

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ЛЕЧАТСЯ АМБУЛАТОРНО

Резюме. Целью данного исследования было оценить возможность и безопасность применения фиксированной комбинации (ФК) периндоприл + аmlодипин как стартовой терапии для лечения пациентов с впервые выявленной или неконтролируемой предыдущим лечением артериальной гипертензией (АГ) и оценить интенсивность лечения, назначаемого врачами общей практики.

В исследование было включено 4424 пациента с различной степенью повышения артериального давления (АД), которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Все пациенты лечились врачами общей практики амбулаторно. Средний возраст больных составил $60,0 \pm 11,4$ года (35,4/64,6 % — мужчины/женщины). Всем пациентам проводили измерение офисного АД и частоты сердечных сокращений на этапах наблюдения. ФК назначалась в дозах 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг, при необходимости добавлялся индапамид ретард. Длительность лечения составила 2 месяца.

Назначение ФК на протяжении 2 месяцев приводило к достоверному снижению систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) на 34,3 и 16,1 мм рт.ст. и достижению их целевых уровней у 63 % пациентов. Эффективность назначенного

Sirenko Yu.N., Radchenko A.D. et al; on behalf of the investigators

State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after Academician M.D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIXED-DOSE COMBINATION PERINDOPRIL + AMLODIPINE IN HYPERTENSIVE PATIENTS RECEIVED TREATMENT OUTPATIENTLY

Summary. The aim of this study was to evaluate the possibility and safety of fixed-dose combination (FDC) perindopril/amlodipine as initial therapy for treatment of patients with newly onset or hypertension uncontrolled by previous treatment (HT) and to assess the intensity of treatment prescribed by doctors in general practice.

The study included 4,424 patients with varying degrees of high blood pressure (BP), which met the inclusion criteria and had no exclusion criteria. All patients were treated by general practitioners outpatiently. The mean age was 60.0 ± 11.4 years (35.4/64.6 % — male/female). All patients underwent measurement of office BP and heart rate in the monitoring phase. FDC was administered in doses of 5/5, 10/5, 5/10 and 10/10 mg, if necessary indapamide retard has been added. The duration of treatment was 2 months.

Prescription of FDC for 2 months resulted in a significant decrease in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) by 34.3 and 16.1 mmHg and achievement of their target levels in 63 % of patients. Efficiency of treatment depended on the

лечения зависела от начального уровня АД — чем выше он был, тем больше была степень его снижения и меньше частота достижения целевого уровня — 25,9/14,2 мм рт.ст. и 78,6 %, 37,6/16,6 мм рт.ст. и 54,3 %, 56,4/21,4 мм рт.ст. и 33,7 % при начальном уровне САД 140–159, 160–179 и > 180 мм рт.ст. соответственно. Наибольшая частота достижения целевого уровня АД на фоне приема ФК была у пациентов, которые до этого не лечились, — 73,2 %, несколько меньше у тех, кто лечился одним препаратом (от 63,8–68,2 %) и комбинацией (48,7–59 %). Данное исследование продемонстрировало существование некоторой инерции среди врачей в лечении больных АГ: несмотря на отсутствие достижения целевого уровня АД у половины пациентов не были увеличены дозы компонентов ФК до максимальных и не назначался дополнительно третий антигипертензивный препарат. Терапия ФК хорошо переносилась пациентами, приводя к возникновению побочных реакций только у 0,9 % больных. Среди всех побочных явлений чаще возникал кашель (0,2 %) и периферические отеки (0,2 %). Не отмечено серьезных побочных явлений. Отмена ФК из-за побочных явлений проводилась только у 11 (0,25 %) пациентов.

Таким образом, подтверждена антигипертензивная эффективность и безопасность применения ФК периндоприл + амлодипин у широкой популяции больных АГ и продемонстрировано существование инерции среди врачей относительно интенсивности ведения пациентов с АГ и особенно с тяжелой АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль артериального давления, фиксированная комбинация.

initial level of BP — the higher it was, the greater was the degree of reduction and fewer target level — 25.9/14.2 mmHg and 78.6 %, 37.6/16.6 mmHg and 54.3 %, 56.4/21.4 mmHg and 33.7 % in initial SBP level 140–159, 160–179, and > 180 mmHg respectively. The highest frequency of achieving target BP against FDC were in patients who had not been treated previously — 73.2 %, slightly lower in those treated with one drug (from 63.8–68.2 %) and with combination (48.7–59 %). This study demonstrated the existence of some inertia among physicians in the treatment of hypertensive patients — despite the lack of achievement of target levels of blood pressure in half of the patients have not been increased doses of FDC components or indapamide retard has not been added. Treatment with FDC was well tolerated, leading to adverse reactions only in 0.9 % of patients. Of all adverse events cough (0.2 %) and peripheral edema (0.2 %) were more common. There were no serious adverse events. FDC withdrawal due to adverse events was only in 11 patients (0.25 %) patients.

Thus, the antihypertensive efficacy and safety of FDC perindopril + amlodipine has been confirmed in a broad range of hypertensive patients and demonstrated the existence of a certain inertia among physicians in the intensity of managing patients with hypertension and especially with severe hypertension.

Key words: hypertension, blood pressure control, fixed-dose combination.