

Комбинированная терапия больных с артериальной гипертензией

Н.Г. Потешкина, Ф.М. Хашиева, Е.В. Правдивцева

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, Москва, Россия

Городская клиническая больница № 81, Москва, Россия

Потешкина Н.Г. — заведующая кафедрой общей терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, профессор, доктор медицинских наук; Хашиева Ф.М. — ординатор кафедры общей терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; Правдивцева Е.В. — аспирант кафедры общей терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 81, ул. Лобненская, д. 10, корпус 12, каб. 225, Москва, Россия, 127644. E-mail: nat-pa@yandex.ru (Потешкина Наталья Георгиевна).

Резюме

Цель исследования. В статье рассматривается эффективность применения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (Престанс, Servier, Франция) у больных артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Обследовано 12 больных АГ II стадии, 2–3-й степени, средний возраст составил $56,3 \pm 11,8$ года. Исходно и на фоне лечения исследовали биохимические показатели крови, уровень «офисного» артериального давления (АД) по Короткову и проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Престанс назначался 1 раз в сутки. Срок наблюдения составил 4 недели. **Результаты.** Назначение Престанса больным АГ 2–3-й степени, среднего и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в течение четырех недель приводит к достоверному снижению офисного систолического АД (САД), индекса времени САД, скорости утреннего подъема диастолического АД. Кроме того, показана метаболическая нейтральность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (Престанс, Servier, Франция).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция.

Combined antihypertensive therapy

N.G. Poteshkina, F.M. Hashieva, E.V. Pravdivtseva

Russian State Medical University, Faculty of Advanced Medical Studies, Therapy Department, Moscow, Russia
Municipal Clinical Hospital № 81, Moscow, Russia

Corresponding author: Municipal Clinical Hospital № 81, 10–12 Lobnenskaya st., office 225, Moscow, Russia, 127644. E-mail: nat-pa@yandex.ru (Natalia G. Poteshkina, MD, PhD, Professor at Therapy Department at Russian State Medical University).

Abstract

Objective. To assess effectiveness of the fixed combination of perindopril and amlodipine (Prestans, Servier, France) in hypertensive patients. **Design and methods.** We examined 12 patients with 2–3 stage of arterial hypertension, average age was $56,3 \pm 11,8$ years. Biochemical blood tests, «office» blood pressure (BP) by Korotkov method and 24-hour BP monitoring were performed initially and after 4 weeks of Prestans (1 pill per day) therapy. **Conclusion.** Prestans decreased «office» systolic BP, systolic BP time index and level of morning diastolic BP elevation. Fixed combination of perindopril and amlodipine was shown to be metabolically neutral.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II converting enzyme inhibitors, calcium antagonists.

Статья поступила в редакцию: 07.06.11. и принята к печати: 22.06.11.

Введение

В современном обществе артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием. В РФ около 40 % взрослого населения имеют повышенный уровень артериального давления (АД) [1]. В соответствии с концепцией сердечно-сосудистого континуума, предложенной в 1991 г., АГ инициирует цепь патофизиологических изменений, приводящих к развитию основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), сердечная недостаточность (СН), хроническая по-

чечная недостаточность (ХПН), определяющих высокую смертность. Так, с ростом уровня АД повышается риск общей смертности до 40 %, МИ — до 69 %, коронарных событий — до 49 % [2, 3].

Согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОГ и Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2010), основная задача практикующего врача — снижение уровня АД до целевых значений — менее 140/90 мм рт. ст. (и менее 130/80 мм рт. ст. при ХПН). Это позволит не только замедлить, но и прервать патоло-

гическую цепь ССЗ как на ранних, так и на поздних этапах. Результаты крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что нормализация уровня АД ведет к снижению риска развития смертельного и несмертельного МИ на 42 %, смертности от ССЗ — на 21 %, смертности от всех причин — на 14 % [2].

При подборе антигипертензивной терапии уже с первых шагов врачу приходится решать проблему: можно ли в данном случае назначить один препарат (монотерапия) или применение даже самого эффективного лекарства окажется недостаточным? Достичь целевого уровня АД с помощью монотерапии любым антигипертензивным препаратом удается менее чем у половины пациентов. Комбинированная терапия потребовалась у 45 % пациентов в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), у 62 % в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), у 63 % в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), у 80 % в исследовании IN-VEST (Verapamil SR/Trandolapril Study), в исследовании LIFE (Losartan intervention For reduction in hypertension study) — у 92 % [4–8].

Согласно Рекомендациям РМОАГ и ВНОК (2008) лечение АГ можно начинать с низкодозовой комбинированной терапии при необходимости с последующим увеличением количества и/или дозы лекарственного средства. Полнодозовая лекарственная терапия может быть назначена на старте лечения пациентам с АД > 160/100 мм рт. ст. с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9–11].

В последние годы все больший интерес вызывает комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция. Этому в значительной мере способствовала публикация результатов исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT — BPLA) по применению комбинации амлодипина и периндоприла [12].

Цель исследования — изучить эффективность и переносимость фиксированной комбинации препаратов — периндоприл в дозе 5/10 мг и амлодипин в дозе 5/10 мг (Престанс, Servier, Франция) — у пациентов с АГ 2–3-й степени, среднего и высокого риска ССО.

Материалы и методы

Обследовано 12 больных АГ II стадии, 2–3-й степени, риск ССО 2–4, средний возраст $56,3 \pm 11,8$ года. Из них 7 мужчин (58,3 %) и 5 женщин (41,7 %). Сахарный диабет диагностирован у 5 больных (41,7 %), стенокардия напряжения I–III функционального класса (ФК) — у 9 больных (75,0 %). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $31,8 \pm 6,0$ кг/м².

Исходно 5 пациентов принимали 2 и более препарата, 4 получали монотерапию иАПФ, 3 пациента были без антигипертензивной терапии. У всех пациентов на момент включения в исследование не были достигнуты целевые уровни АД.

Критерии исключения: зависимость от алкоголя; психические заболевания или недееспособность; отсутствие приверженности к лечению; наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности I–IV ФК; нарушение ритма и проводимости; наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний.

Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Дизайн представлен открытым проспективным исследованием.

Пациенты обследованы исходно и через 1 месяц (4 недели) после лечения фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина (Престанс, Сервье, Франция): оценивали биохимический анализ крови, уровень «офисного» АД по методу Короткова [21] и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) (МнСДП-2, фирма BPLab).

Исходно пациенты получали Престанс 1 раз в сутки в дозе 5/5 или 5/10 мг (в зависимости от уровня АД по данным СМАД). Через 2 недели от начала лечения в случае недостижения целевого АД (< 140/90 мм рт. ст.) дозу препарата увеличивали до 5/10, или 10/5, или 10/10 мг 1 раз в сутки утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата анализировали через 4 недели лечения.

Статистическая обработка проводилась с использованием приложения Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Гипотезу о равенстве средних оценивали по t-критерию Стьюдента. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, рассматривалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех 12 больных (100 %), получавших Престанс в течение четырех недель, были достигнуты целевые уровни АД. Препарат хорошо переносился пациентами. Побочных эффектов, требующих его отмены, не отмечалось. При этом необходимо отметить удобный способ приема препарата — комбинация двух препаратов в одной таблетке.

К концу 4-й недели Престанс в дозе 5/5 мг принимали 2 больных (16,7 %), 5/10 мг — 6 больных (50,0 %), 10/5 мг — 1 больной (8,3 %), 10/10 мг — 3 больных (25,0 %). Таким образом, половина пациентов принимали Престанс в дозе 5/10 мг.

По данным СМАД (табл. 1) антигипертензивная терапия Престансом в течение 4 недель привела к достоверному снижению показателя «офисного» АД: САД снизилось на 24,8 мм рт. ст. ($p = 0,047$). Кроме этого, отмечено достоверное снижение скорости утреннего подъема ДАД на 30,8 мм рт. ст. ($p = 0,02$), а также индекса времени САД ($p = 0,05$). Показатели вариабельности АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), как в дневное, так и в ночное время, не изменились.

Таблица 1

ДАННЫЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕСТАНСА

	До лечения (n = 12)	После лечения (n = 12)	p
Офисное САД, мм рт. ст.	150,27 ± 18,81	122,2 ± 24,76	0,047*
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90,18 ± 19,97	74,6 ± 20,75	0,13
ЧСС, уд. в мин.	74,25 ± 13,88	77,3 ± 8,67	0,48
Дневное			
Среднее САД, мм рт. ст.	135,83 ± 20,26	129,3 ± 11,25	0,08
Среднее ДАД, мм рт. ст.	84 ± 17,56	78,9 ± 10,96	0,11
Индекс времени САД, %	38,33 ± 37,11	21,8 ± 25,36	0,05*
Индекс времени ДАД, %	36,58 ± 38,66	17,0 ± 24,22	0,07
Вариабельность САД, мм рт. ст.	13,67 ± 3,94	14,4 ± 4,17	0,53
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	11,17 ± 2,92	10,9 ± 4,18	0,81
ЧСС, уд. в мин.	73,5 ± 12,06	74,5 ± 13,01	0,81
Ночное			
Среднее САД, мм рт. ст.	132,82 ± 16,07	126,5 ± 16,25	0,29
Среднее ДАД, мм рт. ст.	78,91 ± 10,83	78,0 ± 12,4	0,62
Индекс времени САД, %	63,45 ± 33,65	56,13 ± 42,05	0,75
Индекс времени ДАД, %	57,91 ± 36,9	45,5 ± 38,97	0,18
Вариабельность САД, %	12,18 ± 3,34	10,25 ± 3,33	0,11
Вариабельность ДАД, %	8,91 ± 1,92	9,25 ± 3,73	1,0
ЧСС, уд. в мин.	66,73 ± 7,03	72,5 ± 10,76	0,23
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	52,33 ± 9,03	50,3 ± 6,98	0,09
Суточный индекс САД, %	2,73 ± 10,56	3,5 ± 6,09	1,0
Суточный индекс ДАД, %	7,36 ± 9,52	3,38 ± 5,85	0,21
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	38,2 ± 13,25	32,88 ± 10,79	0,21
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	30,3 ± 14,19	32,88 ± 14,42	0,89
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст.	-2,5 ± 37,81	15,88 ± 17,28	0,4
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	-2,2 ± 19,07	27,0 ± 30,83	0,02*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — различие показателей до и после лечения, $p < 0,05$.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ

	До лечения (n = 12)	После лечения (n = 12)	p
Холестерин, ммоль/л	5,47 ± 1,35	5,78 ± 1,35	0,21
Триглицериды, ммоль/л	1,86 ± 0,59	1,7 ± 0,44	0,6
Креатинин, мкмоль/л	89,73 ± 18,88	82,11 ± 12,19	0,17
СКФ по Кокрофту-Голту, мл/мин	89,73 ± 18,88	96,39 ± 43,05	0,72
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	7,37 ± 1,35	7,47 ± 1,35	0,3

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

При лечении Престансом в течение 4 недель не получено достоверных данных об изменениях уровня липидов крови и гликемии крови, что свидетельствует о метаболической нейтральности данного препарата. Также отсутствовали изменения показателей креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 2).

Об антигипертензивной эффективности комбинации иАПФ и антагонистов кальция можно говорить по данным метаанализа 28 различных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 58000 пациентов.

Именно эти два класса препаратов оказывают наиболее сильное влияние на снижение смертности [18–20].

На сегодняшний день существует несколько клинических исследований, подтверждающих эффективность назначения Престанса больным умеренной или тяжелой АГ [13, 15, 16].

В первое крупное исследование STRONG, в котором изучалось антигипертензивное действие комбинации периндоприла и амлодипина у больных с умеренной или тяжелой АГ в дозировке 5/5 мг, вошли более 800 паци-

ентов. Было показано, что у подавляющего большинства пациентов, вне зависимости от того, какую терапию они получали ранее, отмечалось достоверное снижение САД на 35 мм рт. ст., ДАД — на 17 мм рт. ст. [12–14].

В нашем исследовании 50 % больных получали Престанс в дозе 5/10 мг. Отмечалось достоверное снижение САД на 24,8 мм рт. ст. ($p = 0,047$), снижение скорости утреннего подъема ДАД на 30,8 мм рт. ст. ($p = 0,02$), а также индекса времени САД на 25,4 ($p = 0,05$).

В другом исследовании, в котором изучалась эффективность комбинации периндоприла и амлодипина, — исследовании SYMBIO — пациенты отличались большим числом сопутствующих заболеваний, одним из которых являлся сахарный диабет. Было отмечено отсутствие каких-либо нежелательных эффектов на фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных сахарным диабетом. Это объясняется тем, что представитель группы липофильных иАПФ — аргининовая соль периндоприла, по результатам нескольких исследований, является не только эффективным антигипертензивным препаратом, но и имеет благоприятные метаболические и органопротективные свойства. К их числу следует отнести уникальный сосудопротективный профиль, кардио-, нефро-, церебропротекцию и максимальное отношение конечного эффекта к наибольшему, что обеспечивает надежный контроль АД в течение 24 ч после однократного приема препарата [15, 16].

В нашем исследовании отмечено отсутствие изменений показателей холестерина, триглицеридов и уровня гликемии на фоне четырехнедельной терапии Престансом.

Заключение

Таким образом, у больных АГ II стадии, 2–3 степени, 2–4 риска ССО лечение Престансом (Servier, Франция) привело к достоверному снижению «офисного» САД, индекса времени САД, скорости утреннего подъема ДАД. Кроме этого, показана метаболическая нейтральность Престанса, что подтверждалось отсутствием изменений уровня липидов и уровня гликемии после четырехнедельной терапии. При этом фиксированная комбинация двух препаратов в одной таблетке является удобной для больных и увеличивает приверженность пациентов к постоянному лечению.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–27.
2. Национальные клинические рекомендации ВНОК. — М., 2008. — С. 512.
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 121, № 4, Pt. 1. — P. 1244–1263.
4. Savage P.N., Pressel S.L., Curb D. et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158, № 7. — P. 741–751.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel

blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.

6. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.

7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351, № 9118. — P. 1755–1762.

8. Pepine C., Handberg E.M., Cooper-deHoff R.M. et al. A calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 290, № 21. — P. 2805–2816.

9. Engel B.T., Talan M.I. Diurnal variations in central venous pressure // *Acta Physiol. Scand.* — 1991. — Vol. 141, № 2. — P. 273–278.

10. Viswanathan M., Laitinen J.T., Saavedra J.M. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1990. — Vol. 87, № 16. — P. 6200–6203.

11. Stankov B., Capsoni S., Lucini V. et al. Autoradiographic localization of putative receptors in the brains of two old world primates: *cercopithecus aethiops* and *papio ursinus* // *Neuroscience.* — 1993. — Vol. 52, № 2. — P. 459–468.

12. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.

13. Bahl V.K., Jadhav U.M., Thacker H.P. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG Prospective, Observational, Multicenter Study // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 136–142.

14. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9455. — P. 217–223.

15. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1206–1252.

16. Hatala R., Bachanov K., Jidlo 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. — P. 2417–2428.

17. Opie L.H., Messerli F.H. Combination drug therapy for hypertension. — Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — № 359. — P. 1903–1907.

18. Вилкинсон Я.Б., Уоринг С., Кокрофт Д.П. Артериальная гипертензия. — Churchill Livingstone, 2003. — № 5. — С. 1–4.

19. Чазова И.Е., Патова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. — М.: Midia Medica, 2007. — С. 74–85.

20. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120, № 8. — P. 713–719.

21. World Health Organization-International Society of Hypertension, Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 2. — P. 151–183.