

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА А/АМЛОДИПИНА В УСЛОВИЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В.

В статье приведены результаты исследований эффективности и безопасности фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина (Престанс®) в условиях реальной российской и зарубежной клинической практики. Подробно рассмотрены полученные в них данные о том, что препарат оказывает быстрое и мощное антигипертензивное действие, обладает отличным профилем переносимости, повышает приверженность больных к лечению. Представлены основные выводы, позволяющие рекомендовать более широкое использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина для улучшения контроля артериального давления.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 44–49

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, антагонисты кальция, амлодипин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Первый московский государственный университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Остроумова О. Д.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, Гусева Т. Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Бондарец О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ostroumova.olga@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ФК — фиксированная комбинация, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонист кальция, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Рукопись получена 30.09.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Experience of using a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine in the clinical practice settings: a real-world opportunity to increase antihypertensive therapy effectiveness

Ostroumova O. D., Guseva T. F., Bondarets O. V.

The paper presents the results of the studies on effectiveness and safety of a fixed-dose combination of perindopril A and amlodipine (Prestans) in the real-world clinical practice settings in Russia and other countries. The focus is on the evidence of fast and strong antihypertensive action of this medication, its excellent tolerability, and increased therapy compliance. The evidence presented justifies a wider use of this fixed-dose combination of perindopril A and amlodipine in order to improve blood pressure control in hypertensive patients.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 44–49

Key words: arterial hypertension, fixed-dose combinations of antihypertensive agents, calcium antagonists, amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — лидирующий фактор риска преждевременной смерти. Она ответственна за 12,8% (7,5 миллионов) смертей во всем мире, а также является причиной 54% сердечно-сосудистых смертей, согласно докладу Всемирной организации здравоохранения [1]. С целью улучшения ведения пациентов с АГ в IV редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010г) подчеркивается важность достижения целевого уровня артериального давления (АД) [2]. В рекомендациях также определена стратегия антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений: им необходимо уже на старте лечения назначать комбинированную антигипертензивную терапию, независимо от степени повышения АД [2]. При этом приоритет отдается фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов [2].

В последние годы особый интерес вызвала комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридиновых антаго-

нистов кальция (АК), что, прежде всего, связано с выдающимися результатами исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Out comes Trial) [3]. В этом исследовании режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее АД снизилось, по сравнению с исходным уровнем, на 27,5/17,7 мм рт.ст.) и такое снижение было достоверно больше, чем в группе β-адреноблокатора и диуретика [3]. При этом в исследовании ASCOT терапия с применением амлодипина и периндоприла снизила риск общей смертности на 11%, сердечно-сосудистой смертности — на 24%, коронарных событий — на 14% и риск инсульта — на 23% по сравнению с другим активным лечением [3].

В исследовании ASCOT использовали свободную комбинацию амлодипина и периндоприла, но после его завершения, учитывая блестящие результаты, появилась фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина. В Российской Федерации данная комбинация имеет название Престанс® (лабора-

тории Сервье) и представлена 4 вариантами сочетания доз: периндоприл 5 мг/амлодипин 5 мг, периндоприл 10 мг/амлодипин 5 мг, периндоприл 5 мг/амлодипин 10 мг, периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг.

В настоящее время мы располагаем результатами ряда исследований об эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в условиях реальной клинической практики.

Прежде всего хотелось бы представить результаты 2-х российских исследований. В рамках крупнейшей программы «ПРОРЫВ» (Престанс в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии — реальный шанс в улучшении контроля артериального давления), инициированной Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии (РМОАГ) принимали участие 589 терапевтов и кардиологов амбулаторного звена лечебно-профилактических учреждений из 50 городов России с общим числом пациентов 4115 человек [4]. Это было открытое, многоцентровое, наблюдательное несравнительное исследование.

Включали пациентов старше 18 лет с эссенциальной АГ с недостаточным контролем АД (систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) более 90 мм рт.ст.), несмотря на прием любых антигипертензивных препаратов, в том числе комбинации из 2 и 3 антигипертензивных препаратов [4]. Не рекомендовалось включение больных со второй АГ, принимающих 4 и более антигипертензивных препаратов; с инфарктом миокарда (ИМ) или нарушением мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев; с нестабильным течением стенокардии; с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса; сахарным диабетом (СД) 1 типа или декомпенсированным СД 2 типа; с любыми тяжелыми заболеваниями с развитием печеночно-почечной недостаточности; с наличием противопоказаний или отмеченной ранее непереносимостью иАПФ и/или АК [4].

В итоге средний возраст участвовавших в программе больных составил 58,1 года (старше 60 лет — 29,1% пациентов), из них женщин было 61,5%. Исходный уровень АД в среднем был равен 167,1/97,6 мм рт.ст., длительность АГ в среднем составила 10,8 года. При этом избыточный вес имели 56,2% больных, дислипидемию (общий холестерин >6,5 ммоль/л) — 43,1% пациентов, курили 25,4% больных, диагноз ИБС был поставлен у 41,9%, 7,1% ранее перенесли инсульт, 12,8% имели СД [4].

ФК периндоприл/амлодипин назначали со следующего дня после 1 визита. Рекомендовалось придерживаться следующей схемы: при неэффективной монотерапии — Престанс® 5/5 мг; при неэффективной комбинации 2-х препаратов — Престанс® 10/5 мг или 5/10 мг по решению врача; при неэффективной

комбинации 3-х препаратов — Престанс® 10/10 мг [4]. ФК в выбранной дозе (1 таблетка) назначалась утром. Продолжительность периода наблюдения в программе составила 3 месяца, во время которых было 4 визита с интервалом в один месяц и возможностью коррекции дозы препарата как в сторону увеличения, так и снижения, в зависимости от уровня АД. У всех больных, включенных в программу ПРОРЫВ, необходимо было достичь целевого АД 130–139/80–89 мм рт.ст. [4].

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что после назначения ФК Престанс® во всей группе включенных пациентов наблюдалось быстрое снижение АД в среднем со 167,1/97,6 до 130,0/80,1 мм рт.ст. (на -37,1/-17,5 мм рт.ст.), при этом антигипертензивная эффективность Престанса® была очень высокой независимо от пола, возраста больных, наличия у них ИБС и/или СД [4]. Авторы также отмечают прекрасную переносимость данной ФК: нежелательные явления в виде появления отеков нижних конечностей зафиксированы в среднем у 11–13% больных в зависимости от визита, несколько чаще — у женщин [4].

Представляет интерес анализ достижения целевого уровня АД в условиях реальной клинической практики, исходя из предшествующего режима лечения (моно- или комбинированная антигипертензивная терапия) [4]. Из общего количества больных при включении в исследование ПРОРЫВ на антигипертензивной монотерапии находились 23,5% больных, на комбинации 2-х препаратов — 42,7% и 3-х препаратов — 28,9% больных. Через 3 месяца терапии Престансом® целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) был достигнут у больных, ранее получавших монотерапию, в 88,5% случаев (в том числе 91,4% пациентов, переведенных с терапии сартанами, 90,1% больных — с терапии АК, 89,5% пациентов — с терапии иАПФ, 85,5% — с терапии диуретиками), а у лечившихся исходно комбинацией из 2-х и 3-х препаратов — в 80,8% и 70,2% случаев соответственно [4].

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что перевод с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин (Престанс®) в условиях реальной клинической практики обеспечивает быструю и мощную антигипертензивную эффективность всем пациентам, не достигшим целевого АД на любой предшествующей терапии, включая комбинации препаратов [4].

С целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Престанса® и его влияния на вариабельность АД (внутри- и межвизитную) у больных с АГ в реальной клинической практике была проведена российская программа КОНСТАНТА (Комбинированная терапия артериальной гипертензии Престансом — основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей тера-

пией), в которой приняли участие 830 врачей амбулаторного звена из 113 городов и населенных пунктов России [5]. Она была организована как открытое наблюдательное несравнительное исследование.

Проведение данной программы было обусловлено тем, что в упомянутом выше исследовании ASCOT у больных АГ выявлено высокое самостоятельное прогностическое значение трех видов вариабельности АД — вариабельности АД в рамках визита, суточной вариабельности АД и вариабельности АД между визитами [6]. В частности, обнаружено, что вариабельность САД между визитами была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и ИМ, независимо от уровня, возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД имела меньшее (хотя и достоверное) прогностическое значение, нежели вариабельность САД [6]. Вариабельность САД в рамках визита — также достоверный, хотя и более слабый, предиктор развития инсульта и ИМ по сравнению с вариабельностью АД между визитами [6].

В программу КОНСТАНТА включали пациентов с эссенциальной АГ в возрасте 18 лет и старше без противопоказаний для назначения иАПФ и АК [5]. Для включения в исследование средний уровень АД по данным трех измерений в положении сидя должен был составлять: САД ≥ 160 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. у нелеченных больных, САД ≥ 150 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 95 мм рт.ст. у пациентов, получающих монотерапию, САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. у пациентов, получающих комбинированную терапию. Не включали больных с симптоматической АГ, принимавших более 4 антигипертензивных препаратов, с постоянной формой фибрилляции предсердий, перенесших ИМ, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения за 3 месяца до начала участия в программе, страдающих ХСН III–IV функционального класса по NYHA или другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями [5].

Доза препарата Престанс® в исследовании КОНСТАНТА определялась врачом в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов. Рекомендовался следующий подход к выбору дозировок Престанса® при включении в исследование: 1) если пациент получал монотерапию, назначать Престанс® 5/5 мг, 2) если пациент получал двухкомпонентную комбинированную терапию — 5/10 или 10/5 мг, 3) если пациент получал трехкомпонентную комбинацию — Престанс® 10/10 мг [5]. Период наблюдения составил 3 месяца [5].

Всего в данной программе приняли участие 2617 больных АГ, 64% — женщины, средний возраст — $59,1 \pm 10,5$ лет, средняя длительность заболевания — $11,6 \pm 7,9$ лет [5]. Среди включенных в программу пациентов 62% имели абдоминальное ожирение, 24% курили, 78% были с сопутствующей дислипидемией, 14% — с СД, 40% — с ИБС, 24% — с ХСН, 15% перенесли инсульт и/или транзиторную ишемическую

атаку. В итоге все больные имели высокий/очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Сопутствующую терапию получали 54,1% пациентов [5].

На момент включения уровень АД соответствовал I степени повышения у 26,5%, II степени — у 52,8%, III степени — у 20,6%. Перед включением в программу 93,4% больных получали антигипертензивную терапию, причем 77,9% — комбинированную (у 62,8% она была представлена двухкомпонентными комбинациями, которые, в свою очередь, в 68% случаев были свободными, на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 30,1%) [5]. При включении в исследование в 34,8% случаев врачи назначали Престанс® 5 мг/5 мг, в 35,9% — 10 мг/5 мг, в 20,8% — 10 мг/10 мг, в 8,8% — 5 мг/10 мг. На момент окончания исследования пропорция пациентов, получавших препарат в минимальной дозе, составляла 27,5%, в максимальной — 30,7% [5].

Программа КОНСТАНТА так же, как и программа ПРОРЫВ, позволила констатировать быстрый и мощный антигипертензивный эффект Престанса®: уже через 2 недели после начала терапии было отмечено достоверное снижение АД в положении сидя и стоя [5]. Так, через 2 недели абсолютное снижение САД/ДАД в положении сидя составило $18,3 \pm 12,7 / 9,0 \pm 7,4$, через 1 мес — $27,0 \pm 14,1 / 13,2 \pm 8,6$, через 2 мес — $32,5 \pm 14,2 / 15,8 \pm 9,1$, через 3 мес — $36,0 \pm 14,1 / 17,2 \pm 9,4$ мм рт.ст. [5]. При этом уже через 2 недели после начала лечения Престансом® целевого АД достигла почти четверть пациентов, через 1 мес — половина, а в конце периода наблюдения частота достижения целевого АД превысила 80% [5]. Через 3 мес лечения целевого АД достигли 95% больных с исходной первой степенью повышения АД, 87% — со второй и 69% — с третьей. Частота достижения целевого АД составила 76% среди больных с СД, 79% — в подгруппе больных ИБС [5].

Особый интерес представляют результаты изменения вариабельности АД на фоне терапии Престансом®. Так, отмечено достоверное уменьшение внутривизитной вариабельности АД в положении сидя в первый месяц лечения (от визита 1 к визиту 3) с достижением плато при дальнейшем наблюдении. Динамика межвизитной вариабельности АД, рассчитанная для визитов с неизменной терапией, составила $4,2 \pm 2,1$ мм рт.ст. для САД и $2,6 \pm 1,4$ мм рт.ст. для ДАД [5].

В программе КОНСТАНТА терапия Престансом® хорошо переносилась пациентами. Из 2617 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли в связи с нежелательными явлениями всего 24 человека. Отеки нижних конечностей зафиксированы в 4,4% случаев, кашель — в 1,8% случаев [5].

В заключении авторы делают вывод о том, что оптимизация терапевтического режима с использованием ФК Престанс®, снижая АД на $32/17$ мм рт.ст., позволяет достигать целевого АД у более чем 80% больных с ранее

неконтролируемой АГ в реальной клинической практике. Назначение Престанса®, согласно полученным результатам, эффективно во всем диапазоне повышения АД и сопровождается уменьшением внутри- и межвизитной вариабельности [5].

В украинском открытом исследовании ПЕРСПЕКТИВА (антигипертензивная эффективность и переносимость Би-Престариума у пациентов с АГ, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией) приняли участие 732 пациента с эссенциальной АГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст — $56,3 \pm 0,4$), которые ранее не принимали антигипертензивную терапию, с уровнем АД $>160/100$ мм рт.ст., но $<200/120$ мм рт.ст., или которые ранее принимали монотерапию (кроме периндоприла) с уровнем АД $>140/90$ мм рт.ст., но $<200/120$ мм рт.ст. или которые принимали два антигипертензивных препарата (исключая периндоприл) [7]. Период наблюдения составил 60 дней.

В исследование не включались пациенты, которые перенесли сосудистые мозговые события в течение последних 3 месяцев, ИМ в течение последних 6 месяцев, принимали антиангинальную терапию по поводу стенокардии и не могли от нее отказаться, имевшие клапанные пороки сердца, неконтролируемые тахи- или брадиаритмии, ХСН II ФК и более по NYHA, страдающие хроническими неспецифическими заболеваниями легких, СД в стадии декомпенсации, почечной (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) или печеночной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы и других эндокринных органов, стенозом почечных артерий, онкологическими и психическими заболеваниями, беременные и лактирующие, а также пациенты с уровнем АД выше $200/120$ мм рт.ст. и/или ранее имевшие побочные действия, связанные с использованием АК и иАПФ [7].

В итоге в исследовании ПЕРСПЕКТИВА приняли участие практически одинаковое число мужчин и женщин, почти у половины из которых было ожирение (46,2%), у 74,3% отмечено повышение уровня общего холестерина, 18,4% курили, 4,2% перенесли инсульт, 6% — ИМ, 6,1% страдали СД, 3,3% имели в анамнезе фибрилляцию предсердий [7]. Только 17% пациентов имели ранее нелеченную АГ, остальные находились на антигипертензивной терапии, при этом средний уровень АД при первичном осмотре составил $169,5 \pm 0,6/101,3 \pm 0,3$ мм рт.ст. Монотерапия проводилась у 30,3% пациентов, причем наиболее часто назначаемой группой были иАПФ (65,6%). Комбинированную антигипертензивную терапию из двух препаратов получали 40,3% больных (наиболее распространенной была комбинация иАПФ и диуретика — 44,7% случаев) и у 12,4% пациентов — комбинация из трех антигипертензивных препаратов [7].

Если пациенты имели нелеченную АГ, то им назначалась ФК периндоприла 5 мг/амлодипин 5 мг — 1 таблетка в сутки [7]. Если больной до этого принимал антигипертензивную терапию и уровень АД у него был ниже $180/110$ мм рт.ст., то назначали ФК периндоприла 10 мг/амлодипин 5 мг — 1 таблетка в сутки. Если же уровень АД у такого пациента превышал $180/110$ мм рт.ст., то тогда назначалась ФК периндоприла 10 мг/амлодипин 10 мг — 1 таблетка в сутки. В дальнейшем на этапах 7, 15, 30 дней лечения лечащие врачи имели возможность сами решать, какую дозовую комбинацию необходимо назначить [7].

Как следует из представленных данных [7], уже на 7-й день приема ФК периндоприла/амлодипина наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД, и к этому сроку целевой уровень АД уже был достигнут у 14,1% пациентов в целом по группе и у 14,5% пациентов, которые исходно имели тяжелую АГ [7]. Следовательно, в исследовании ПЕРСПЕКТИВА, так же, как и в исследованиях ПРОРЫВ и КОНСТАНТА, зафиксирован быстрый и мощный антигипертензивный эффект ФК периндоприла/амлодипина [4, 5, 7]. В дальнейшем наблюдалось последующее достоверное снижение уровня АД и к концу наблюдения среднее снижение САД составило $38,8 \pm 0,6$ мм рт.ст., ДАД — $20,5 \pm 0,34$ мм рт.ст., а целевой уровень АД был достигнут у 70,9% пациентов [7]. Среди пациентов с тяжелой АГ целевого уровня АД удалось достичь у 56% к концу наблюдения. При этом примерно треть больных принимали ФК периндоприла/амлодипина в дозе 5/5 мг, треть — в дозе 10/5 мг и еще треть — в дозе 10/10 мг [7].

Также отмечена хорошая переносимость данной терапии — побочные реакции имели место лишь у 6% пациентов. Наиболее часто регистрировались следующие: покраснение лица — 1,2%, сердцебиение — 1,1%, отечность нижних конечностей — 1,0%, сухой кашель — 0,5%. Не отмечено серьезных побочных действий, требующих отмены терапии [7].

В исследовании ПЕРСПЕКТИВА оценивали также приверженность пациентов к лечению и ее изменение при переводе на ФК периндоприла/амлодипина. Исходно большинство пациентов (64,2%), включенных в исследование, характеризовались очень низкой приверженностью к лечению [7]. Лечение же ФК периндоприла/амлодипина сопровождалось достоверным увеличением приверженности пациентов к лечению: доля пациентов с высокой приверженностью увеличилась с 13,8 до 54,8% [7].

Следовательно, данное многоцентровое исследование ПЕРСПЕКТИВА подтвердило преимущества назначения ФК периндоприла/амлодипина — ее высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость наряду с улучшением приверженности пациентов к лечению.

Исследование AVANT'AGE (The Age Vasculaire et risqué résiduel chez l'hypertendu Traité vu en médecine

GénéralE) было еще одним открытым клиническим исследованием в реальной практике с изучением контроля АД у пациентов с АГ, у которых целевые уровни АД ранее не были достигнуты [8]. В нем приняли участие 710 врачей общей практики, которые включали пациентов с АГ и неконтролируемым АД или плохой приверженностью к лечению и/или его переносимостью (т.е. пациентов с АГ, у которых врач решил изменить назначенную ранее антигипертензивную терапию из-за отсутствия контроля АД (91%) и/или плохой приверженности к лечению или его переносимости (46%)). В итоге в исследование было включено 7032 пациента (58% мужчин), в возрасте от 21 до 98 (!) лет (средний возраст — $62,4 \pm 11,5$ года). Курящих среди них было 15%, больных с СД — 23%, дислипидемия констатирована у 35%, ИБС — у 8% [8]. Ранее антигипертензивное лечение с приемом одного, двух, трех и четырех или более препаратов получали 74,4%, 19,9%, 4,8% и 0,9% пациентов соответственно. Дозы ФК периндоприла А/амлодипина составляли 5/5 мг (46,4%), 5/10 мг (11,7%), 10/5 мг (24,6%), 10/10 мг (17,3%) соответственно, при этом выбор дозы для каждого пациента оставался привилегией врача в зависимости от уровня АД пациента [8].

В конце периода наблюдения уровни САД и ДАД достоверно снизились на $20,3 \pm 12,4$, и $11,3 \pm 9,6$ мм рт.ст. соответственно [8]. При этом 76,4% пациентов достигли контроля как САД, так и ДАД. У больных с ожирением или избыточной массой тела АД также достоверно снизилось (САД — на $20,6 \pm 11,9$ и $20,5 \pm 11,3$ мм рт.ст., ДАД — на $11,7 \pm 8,9$ и $11,9 \pm 8,7$ мм рт.ст., соответственно), сходные результаты отмечены у пациентов с СД — снижение АД было достоверным (САД — на $19,9 \pm 11,6$ мм рт.ст., ДАД — на $11,4 \pm 8,6$ мм рт.ст.) [8].

В проспективном открытом исследовании IV фазы SYMBIO (StudY of optimized Blood pressure lowering therapy with fixed cOmbination perindopril/amlodipine) приняли участие 2132 пациента (средний возраст — $60,8 \pm 11,9$ лет, 49% женщин, средний индекс массы тела — $29,7 \pm 5,1$ кг/м²) с неконтролируемой АГ (САД / ДАД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или $\geq 130/80$ мм рт.ст. при наличии СД и/или высокого риска сердечно-сосудистых осложнений) [9]. При включении в исследование пациенты, получавшие иАПФ (77% пациентов) и/или АК (59%), отдельно или в комбинации, были переведены на лечение с использованием ФК периндоприла А/амлодипина (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг, или 10/10 мг). Дозировки назначались лечащим врачом и титровались им, чтобы нормализовать АГ. Период наблюдения составил 3 месяца [9].

Исходно САД и ДАД составляли $158,5 \pm 17,5$ и $93,6 \pm 9,8$ мм рт.ст., соответственно. Из сопутствующих заболеваний и факторов риска у пациентов имели место дислипидемия (70%), курение (24%), СД (23%), ИБС (34%), ИМ в анамнезе (8%), инсульт в анамнезе (8%). Через 3 месяца АД достоверно снизилось до $132,9 \pm 10,6$ /

$80,6 \pm 6,3$ мм рт.ст. (ДАД: $-25,9/-13$ мм рт.ст.), при этом 74% пациентов достигли целевого АД. Среди пациентов с АГ 1 степени целевое АД зафиксировано в 84% случаев, среди больных со 2 степенью АГ — в 72%, а с 3-ей степенью — в 52% случаев [9]. Переносимость ФК периндоприла А/амлодипина также была отличной: отеки нижних конечностей отмечены всего у 5,4% пациентов, кашель — у 1%. Всего один пациент был исключен из исследования в связи с астенией [9]. Авторы данного исследования также констатируют в заключении, что ФК периндоприла А/амлодипина является очень эффективной и хорошо переносимой и рекомендуют ее для широкого использования в реальной клинической практике [9].

Исследование PEARL (PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level) — 3-месячное наблюдательное исследование антигипертензивной эффективности ФК периндоприла/амлодипина у 10 335 амбулаторных пациентов (5483 — женщины, 4852 — мужчины; средний возраст — 61,0 год), которое проводилось в повседневной клинической практике в Венгрии [10]. У всех пациентов имелась неконтролируемая эссенциальная АГ.

Из 10 335 участников исследования PEARL оценка уровней АД с помощью СМАД была проведена у 262 (от 18 до 90 лет, средний возраст — $60,4 \pm 11,7$ лет, примерно одинаковое количество мужчин и женщин). Среднее офисное АД на исходном этапе в данной подгруппе составило $159,8/94,3$ мм рт.ст., средняя длительность АГ — $9,4 \pm 7,5$ лет. В ходе исследования СМАД проводили трижды (исходно, через 1 и 3 месяца лечения), в рабочие дни. Во время СМАД регистрировали АД каждые 15 минут в течение дня (интервал с 06.00 до 22.00) и каждые 20 минут в течение ночи (интервал с 22.00 до 06.00) [10].

Было обнаружено, что среднесуточное АД достоверно ($p < 0,001$) уменьшилось — на $18,5/-8,4$ мм рт.ст. (с $146,1/84,3$ мм рт.ст. исходно до $127,6/75,9$ мм рт.ст. через 3 месяца). В подгруппе пациентов, которым проводили СМАД, также наблюдалось достоверное уменьшение уровней общего холестерина (с 5,71 до 5,25 ммоль/л), холестерина ЛНП (с 3,21 до 2,85 ммоль/л) и триглицеридов (с 2,25 до 1,99 ммоль/л) (для всех 3-х показателей $p < 0,001$), тогда как уровень холестерина ЛВП увеличился с 1,32 до 1,37 ммоль/л ($p = 0,013$). Кроме того, достоверно ($p < 0,001$) снизился уровень глюкозы крови натощак (с 6,24 до 6,02 ммоль/л). При оценке безопасности каких-либо неожиданных, серьезных или угрожающих жизни нежелательных явлений, связанных с лечением ФК периндоприла А/амлодипина, не отмечено [10].

Таким образом, в исследовании PEARL в условиях реальной практики и с проведением СМАД впервые данные по эффективности ФК периндоприла А/амлодипина в снижении 24-часового АД были получены в крупной выборке пациентов с АГ и отсутствием

контроля уровней АД на фоне предшествующего лечения, репрезентативной для пациентов с АГ, которые получают лечение в повседневной клинической практике. Это исследование также подтверждает отличную переносимость данной ФК и наличие положительного влияния последней на липидный и углеводный обмены [10].

M. Ahmod [11] представил результаты анализа эффективности и безопасности ФК периндоприл А/амлодипин у 2845 больных с нелеченной АГ (САД более 160 и/или ДАД более 100 мм рт.ст.) или неконтролируемой АГ (САД более 140 и/или ДАД более 90 мм рт.ст.) на фоне монотерапии любым антигипертензивным препаратом. Первоначально всем больным назначили ФК периндоприл А 5 мг/амлодипин 5 мг, а затем, через 2–4 недели, по усмотрению лечащих врачей, доза могла быть изменена на периндоприл А 10 мг/амлодипин 5 мг, периндоприл А 5 мг/амлодипин 10 мг, периндоприл А 10 мг/амлодипин 10 мг. Титрация дозы была произведена у 57% больных [11]. Через 2 месяца целевое АД (менее 140/90 мм рт.ст., менее 130/85 мм рт.ст. при наличии СД) зафиксировано в 73% случаев. В общей группе АД достоверно снизилось со 159,5/99,3 мм рт.ст. до 132,7/83,2 мм рт.ст. (на -26,8/-16,1 мм рт.ст.). Представляют особый интерес данные об эффективности ФК периндоприл А/амлодипин при переводе с предшествующей монотерапии. Так, при переводе с монотерапии сартанами (n=660 больных, в том числе лозартан у 200 пациентов, валсартан — у 171 больного) достигнуто дополнительное достоверное снижение АД на -28,8/-20 мм рт.ст., с монотерапии иАПФ (n=516, в том

числе рамиприл у 104 пациентов, лизиноприл — у 100 больных) — на -26,7/-16,2 мм рт.ст., с монотерапии АК (n=356) — на -29/-18 мм рт.ст. При этом автор сообщает о крайне низкой частоте исключения из исследования из-за развития побочных эффектов — всего 3% больных из-за кашля и 2% — из-за отеков лодыжек. Приверженность к терапии ФК периндоприл А/амлодипин составила в среднем 94,4%. Все вышеперечисленные результаты позволили сделать вывод о высокой антигипертензивной эффективности и отличной переносимости ФК периндоприл А/амлодипин [11].

Таким образом, в настоящее время мы располагаем результатами ряда исследований ФК Престанс®, проведенных в условиях реальной как российской, так и зарубежной клинической практики, охватывающих опыт применения препарата более чем у 10 тысяч пациентов. Все полученные данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности Престанса®, в том числе у пациентов с СД, ИБС, тяжелой АГ, ранее неконтролируемой АГ и т.д. Обращает на себя внимание способность Престанса® быстро и мощно снижать АД, в том числе в течение суток, по данным СМАД, уменьшать внутри- и межвизитную вариабельность АД, положительно влиять на параметры углеводного и липидного обменов, повышать приверженность больных к лечению. Во всех исследованиях подтверждена отличная переносимость препарата. Все вышеперечисленные факты позволяют рекомендовать Престанс® для широкого использования в клинической практике с целью улучшения контроля АД и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth edition). Systemic hypertension 2010; 3:5–26. (Диагностика и лечение артериальной гипертензии 2010; 3:5–26). Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
- 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 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895–906.
- Karpov Yu. A., Deev A.D. on behalf of doctors — participants of the program PRORYV. Uncontrolled Arterial Hypertension — New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. Cardiology 2012; 2:29–35. (Карпов Ю. А., Деев А. Д. от имени врачей — участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертензия — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012; 2:29–35.)
- Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Lukyanova E. A. on behalf of doctors — participants of the program CONSTANTA. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Cardiology 2013; 6:25–34. (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология 2013; 6:25–34.)
- Rothwell P.M., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010; 375:895–905.
- Sirenko Yu. N., Radchenko A.D., Dzyak G.V. et al. on behalf of doctors — participants of the program. Results of open study on evaluation of HT efficacy and tolerance of By-Prestarium in patients with newly diagnosed or uncontrolled on previous therapy hypertension. (Primary results of PERSPECTIVA study). Arterial hypertension 2010; 4 (12):7–19. (Сиренко Ю. Н., Радченко А. Д., Дзяк Г. В., от имени участников исследования. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Би-Престариаума у пациентов с артериальной гипертензией, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА). Артериальная гипертензия 2010; 4 (12):7–19).
- Zhang Yi., Ly C., Yannoutsos A., et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. Journal of the American Society of Hypertension 2013; 7:163–9.
- Hatala R., Pella D., Hatalova K., Sidlo R. Optimization of Blood Pressure Treatment with Fixed-Combination Perindopril/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension. Clin Drug Investig 2012; 32 (9):603–12.
- Nagy V. 24 hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed dose combination (PEARL-ABPM study). J Hypertens. 2011; 29 e-supplement A: e280.
- Ahmod M. Efficacy and safety of a perindopril/amlodipine-based titration regimen on blood pressure goal achievement in hypertensive untreated patients or uncontrolled on monotherapy. J Hypertens. 2012; 30: e 439.