

Опыт применения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных острым коронарным синдромом в сочетании с артериальной гипертензией

А.А. Подольская¹, В.Ф. Ахметзянов², Э.И. Аглуллина²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Казань, Россия

Подольская А.А. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 Казанского государственного медицинского университета; Ахметзянов В.Ф. — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7»; Аглуллина Э.И. — врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением № 2 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7».

Контактная информация: Казанский государственный медицинский университет, ул. Бултерова, д. 49, Казань, Россия, 420012. Тел.: 8 (905) 318–34–60. E-mail: alla.podolsckaya@yandex.ru (Подольская Алла Анатольевна).

Резюме

Цель исследования. В статье отражены результаты изучения эффективности и переносимости фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин (Престанс) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) III стадии 2-й и 3-й степени. **Результаты.** Показано, что препарат обеспечивает высокую гипотензивную эффективность в течение суток, назначение периндоприла в комбинации с амлодипином в дозе 10/5 мг приводило к значительному снижению артериального давления и частоты сердечных сокращений. Препарат хорошо переносится больными, и не требовалось отмены антигипертензивной терапии до конца наблюдения. **Выводы.** Таким образом, исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость, улучшение приверженности пациентов к лечению при назначении фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин при ОКС в сочетании с АГ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, контроль артериального давления, периндоприл, амлодипин.

A fixed combination of perindopril and amlodipine in hypertensive patients with acute coronary syndrome: a clinical experience

A.A. Podolskaya¹, V.F. Ahmetzyanov², E.I. Aglullina²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia

Corresponding author: Phone: 8 (905) 318–34–60. E-mail: alla.podolsckaya@yandex.ru (Alla A. Podolskaya, MD, PhD, an Associate Professor at the Department of Internal Diseases № 2 at Kazan State Medical University).

Abstract

Objective. To assess the efficacy and tolerability of a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with acute coronary syndrome and hypertension III stage 2 and 3 degree. **Results and conclusion.** The drug (perindopril plus amlodipine 10/5 mg) was shown to provide a high 24-hour antihypertensive efficacy, leading to a significant decrease in blood pressure and heart rate. The drug was well tolerated, and the drug withdrawal was not required.

Key words: acute coronary syndrome, hypertension, the fixed combination, blood pressure control, perindopril, amlodipine.

Статья поступила в редакцию: 09.07.13. и принята к печати: 01.08.13.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — часто сосуществующие состояния, так как АГ является одним из главных факторов риска развития ИБС и ускоряет развитие атеросклероза. Неслучайно около 2/3 пациентов с ИБС имеют сопутствующий диагноз АГ [1–3].

В Российской Федерации, по данным Национальной программы ПРЕМЬЕРА, стабильную ИБС в разных формах (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз) диагностируют на амбулаторном этапе у 66 % больных АГ, причем у мужчин в 73 % случаев. Среди пациентов с диагностированной ИБС более чем у 70 % мужчин и 50 % женщин регистрируют повышенный уровень артериального давления (АД) [1].

В результате крупномасштабного исследования MRFIT была выявлена четкая связь между повышенным как систолическим (САД), так и диастолическим АД (ДАД) и частотой кардиальных осложнений, а также получены бесспорные доказательства того, что снижение повышенного АД уменьшает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [1].

Важность контроля уровня АД у больных ИБС была доказана в *post-hoc*-анализе данных исследования INVEST. Показано, что независимо от типа лечения у больных АГ в сочетании с ИБС частота сердечно-сосудистых событий резко снижалась по мере достигнутого снижения АД и была значительно меньше у лиц с контролируемым АД по сравнению с теми, у кого подобный контроль не был достигнут. В Европейских рекомендациях по лечению АГ указывается, что АД следует поддерживать на уровне 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом (СД) и у пациентов с высоким или очень высоким риском, а также с ассоциированными клиническими состояниями (инсульт, инфаркт миокарда, почечная дисфункция, протеинурия) [2].

Наряду со специфическими задачами терапии АГ и ИБС, лечение пациентов с сочетанием этих заболеваний преследует общие цели — улучшение качества жизни и прогноза. Достижение этих целей возможно путем применения антигипертензивных препаратов с доказанной клинической эффективностью, влияющих на общие звенья патогенетических механизмов прогрессирования АГ и ИБС. Поскольку оба заболевания характеризуются хроническим течением, их лечение направлено на длительное (пожизненное) применение лекарственных препаратов [3]. Согласно рекомендациям по АГ РМОАГ/ВНОК 2010 года, важнейшим условием обеспечения высокой приверженности к лечению является уменьшение количества принимаемых

пациентом препаратов при сохранении желаемого эффекта лечения. Основным способом решения этой задачи — применение фиксированных комбинаций лекарственных средств. Арсенал антигипертензивных препаратов недавно пополнился новой фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и антагониста кальция (АК) дигидропиридинового ряда амлодипина [2].

Каждый из классов препаратов, входящих в комбинацию, обладает своим уникальным спектром действия. ИАПФ и АК являются классическими вазодилататорами и обладают натрийуретическим действием, но они кардинально различаются механизмами реализации гипотензивного действия, благодаря чему их совместное использование обеспечивает потенцирование действия, эффективное снижение уровня АД и контроль за АГ [1].

АК амлодипин эффективно контролирует АД и относится к числу наиболее изученных препаратов данного класса в различных клинических исследованиях (PREVENT, CAMELOT, ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH, ELSA, INSIGHT), согласно результатам которых, амлодипин обладает существенным антигипертензивным, антиангинальным, антиатеросклеротическим эффектами, оказывает позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз и хорошо переносится пациентами. В настоящее время установлено, что при применении амлодипина не происходит активации симпатoadrenalовой системы, и, следовательно, препарат не изменяет частоту сердечных сокращений и не угнетает функцию синусового узла и атриовентрикулярного соединения. Более того, амлодипин увеличивает сердечный выброс и коронарный кровоток, обладает выраженной периферической вазодилатацией, снижает потребность миокарда в кислороде, улучшает диастолическую функцию миокарда [4, 5, 9, 10, 15].

Важнейшим условием предупреждения прогрессирования патологического процесса, проявляющегося АГ и атеросклерозом, считается подавление гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Наиболее широко с этой целью в клинической практике применяют ИАПФ. Позитивное влияние препаратов этого класса на прогноз больных АГ обусловлено не только снижением уровня АД. Органопротективный эффект ИАПФ связан, прежде всего, с уменьшением содержания ангиотензина II в тканях и плазме, уменьшением образования альдостерона, снижением активности симпатoadrenalовой системы, то есть с ослаблением прямого повреждающего действия нейрогормонов. Они также препятствуют

разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. Брадикинин, воздействуя на клетки эндотелия, способствует усилению синтеза оксида азота, простаглицлина, фактора гиперполяризации, что не только вызывает вазодилатацию, но и предотвращает агрегацию тромбоцитов, препятствует активации моноцитов и их трансформации в макрофаги, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Улучшение функции эндотелия рассматривается как главный компонент антиатеросклеротического действия ИАПФ [3].

Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижается АД, общее периферическое сопротивление сосудов и, соответственно, постнагрузка. Снижение содержания альдостерона приводит к уменьшению концентрации натрия и задержке калия (особенно при применении препаратов в больших дозах). В отличие от многих других вазодилаторов ИАПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилатор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ИАПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшается возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения [3].

Представитель группы липофильных ИАПФ аргининовая соль периндоприла обладает вышеописанными свойствами и является не только эффективным антигипертензивным препаратом по результатам нескольких исследований, но и имеет органопротективные и благоприятные метаболические свойства. К их числу следует отнести уникальный сосудопротективный профиль, кардио-, нефро-, церебропротекцию и максимальное отношение конечного эффекта к наибольшему, что обеспечивает надежный контроль за АД в течение 24 часов после однократного приема препарата [6, 7, 12].

Благоприятное влияние на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла) было установлено в 6 крупномасштабных международных клинических исследованиях: PROGRESS, EUROPA, PREAMI, ASCOT, ADVANCE, PEP-CHF, — в которые были включены суммарно 50 824 больных АГ, ИБС, цереброваскулярным заболеванием и СД 2-го типа. В рамках исследования EUROPA изучалось действие периндоприла на эндотелийзависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования. Благоприятное действие периндоприла, помимо снижения АД, было связано с влиянием на состояние со-

судистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого отмечается у больных ИБС [4, 6, 8, 12, 17].

В крупнейшем исследовании INVEST, которое включало 22 576 пациентов с АГ и ИБС сравнивались две стратегии комбинированной терапии: АК + ИАПФ и β -адреноблокатор + диуретик. Первая из указанных комбинаций была представлена верапамиллом и трандолаприлом, вторая — атенололом и гидрохлортиазидом. Наблюдение за больными продолжалось в течение 2 лет. В отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ) ASCOT-BPLA и ACCOMPLISH, в исследовании INVEST не было выявлено различий между группами по исходам заболевания [11].

На европейском конгрессе кардиологов в 2010 году были доложены результаты исследования SYMBIO. В это исследование были включены 2132 больных неконтролируемой АГ, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У 70 % больных была выявлена дислипотеидемия, у 23 % — СД, у 34 % — ИБС, 8 % больных в прошлом перенесли инфаркт миокарда и 8 % — мозговой инсульт. Лечение фиксированной комбинацией ИАПФ и АК (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция) в индивидуально подобранной дозе через 3 месяца привело к снижению среднего САД со 159 до 133 мм рт. ст. и среднего ДАД — с 94 до 81 мм рт. ст. У 74 % больных был достигнут целевой уровень АД. Снижение АД на фоне терапии фиксированной комбинацией ИАПФ/АК отмечалось у пациентов всех сравниваемых подгрупп, в том числе у больных пожилого возраста, больных СД и у лиц, перенесших инфаркт миокарда и мозговой инсульт. При этом гипотензивный эффект не зависел от характера предшествующей терапии [13].

Данная рациональная фиксированная комбинация препарата представлена в различных дозировках составляющих его периндоприла аргинина и амлодипина: 5/5; 10/5; 5/10 и 10/10 мг, — и врач имеет возможность избирательно подходить к решению вопроса, с какой дозы начинать и дозу какого из препаратов увеличивать.

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и амлодипина 5 мг у больных АГ в сочетании с ОКС.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных АГ (16 мужчин и 14 женщин), госпитализированных в кардиологическое отделение № 2 ГАУЗ «Городская

Таблица 1

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ
ПО СТЕПЕНИ ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Исследуемая группа	АГ 1-й степени	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
Периндоприла аргинин/амлодипин 10/5 мг	0	12 (40 %)	18 (60 %)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АК — антагонист кальция.

Таблица 2

**ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ
ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН/АМЛОДИПИНА**

Показатель	Периндоприла аргинин/амлодипин 10/5 мг	
	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	173,2 ± 4,2	128,4 ± 2,3
ДАД, мм рт. ст.	100,7 ± 2,8	79,5 ± 1,6
ЧСС, уд/мин	78,5 ± 2,2	76,3 ± 1,2
Креатинин, мкмоль/л	79,6 ± 2,1	75,8 ± 4,4
Глюкоза, ммоль/л	5,05 ± 0,15	4,90 ± 1,90
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,2	5,9 ± 2,3

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

клиническая больница № 7» Казани в связи с ОКС без подъема сегмента ST, относящихся к категории «очень высокого» риска сердечно-сосудистых осложнений согласно классификации, рекомендованной РМОАГ/ВНОК по профилактике и лечению АГ 2010 года.

Средний возраст больных в группе составил 64,3 ± 1,6 года, мужчины были младше женщин (60,9 ± 2,1 и 66,9 ± 2,3 года соответственно, $p > 0,01$). Стаж АГ у пациентов составил 15,6 ± 2,0 года. Индекс массы тела был повышен как у мужчин (28,8 ± 1,2 кг/м²), так и у женщин (30,3 ± 1,0 кг/м²).

Острый инфаркт миокарда диагностирован у 10 (33,3 %) пациентов, сердечная недостаточность III–IV функционального класса — у 20 (66,6 %) больных.

Больные в дополнение к традиционной терапии ОКС (антикоагулянты, дезагреганты, статины, β-адреноблокаторы) получали фиксированную комбинацию периндоприла 10 мг/сут и амлодипина 5 мг/сут (Престанс 10/5 мг, фармацевтическая компания Лаборатории Сервье, Франция).

Всем пациентам проводился ежедневный суточный мониторинг АД. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA. Средние показатели обследованных пациентов определяли с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel. Значимость различий между группами по показате-

лям с ненормальным распределением проводили с помощью теста Манна-Уитни. Значимость различий для средних между группами определяли с помощью независимого t-теста для средних.

Результаты

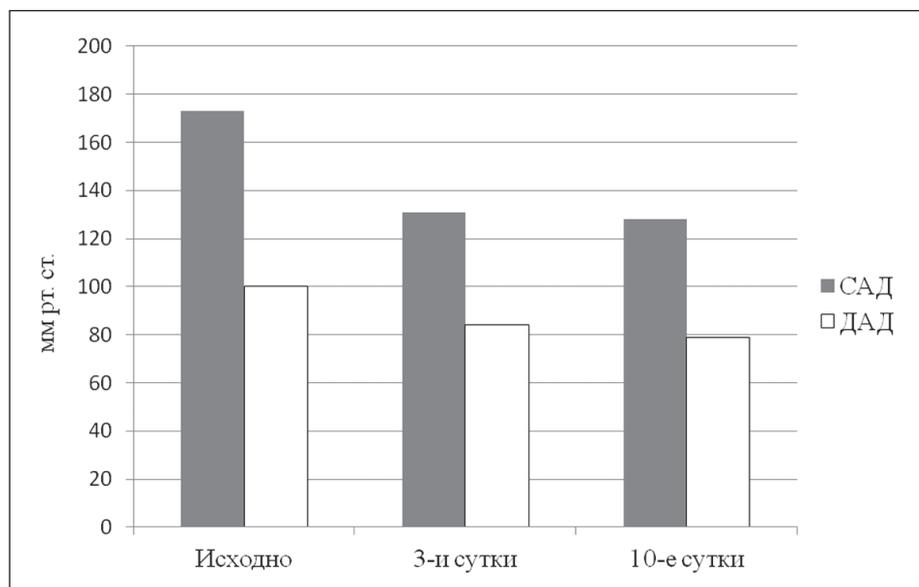
При поступлении в стационар 2-я степень повышения АД была выявлена у 12 пациентов (40 %) и 3-я степень — соответственно у 18 пациентов (60 %). АГ 1-й степени не была зарегистрирована ни у одного пациента (табл. 1).

Исходный уровень среднего САД и ДАД составлял 173,16 ± 4,17 и 100,7 ± 2,8 мм рт. ст. соответственно. Через 10 дней применения фиксированной комбинации ИАПФ/АК в дозе 10/5 мг целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у всех 30 человек (100 %) и составил 128,4 ± 2,3 и 79,5 ± 1,6 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно (рис. 1). Частота сердечных сокращений практически не изменялась, в начале исследования соответствовала 78,5 уд/мин, на фоне приема препарата — 76,6 уд/мин.

Применение фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин не сопровождалось выраженными изменениями липидного и углеводного обменов или ухудшением функции почек (табл. 2).

Использование фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин сопровождалось

Рисунок 1. Динамика уровня артериального давления у пациентов на фоне лечения фиксированной комбинацией периндоприла аргинин/амлодипин 10/5 мг



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

хорошей переносимостью. Побочные эффекты, характерные для АК (тахикардия, отек лодыжек и прочие) и ИАПФ (кашля), не были зарегистрированы ни у одного пациента.

Таким образом, у больных АГ 2–3-й степени в сочетании с ОКС включение в комплексную терапию фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин в дозе 10/5 мг/сут (Престанс) привело к наиболее эффективному снижению АД при отсутствии побочных эффектов.

Выводы

1. Антигипертензивная терапия, включавшая фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин в дозе 10/5 мг/сут, обеспечивала устойчивое пролонгированное снижение АД у пациентов с АГ.

2. В процессе терапии не было значимых изменений уровней глюкозы, общего холестерина, креатинина сыворотки крови.

3. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин в дозе 10/5 мг/сут не сопровождалось развитием тахикардии, что позволяет применять препарат для лечения больных АГ в сочетании с острыми проявлениями ИБС.

Таким образом, фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин в дозе 10/5 мг/сут (Престанс) является достаточно эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом у лиц с АГ в сочетании с ОКС, что оправдывает его

использование в качестве компонента комбинированного антигипертензивного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Престариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы // Кардиология. — 2006. — № 6. — С. 21–27. / Karpov Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Prestarium in hypertension and coronary artery disease (or in patients with risk factors) — safe achievement of target BP (PREMIER): results of the clinical stage of national program // Cardiology [Kardiologiya]. — 2006. — Vol. 6. — P. 21–27 [Russian].
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–26. / Russian medical hypertension society, Russian scientific cardiology society. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (4th edition) // System Hypertensions [Systemnye Gipertenzii]. — 2010. — Vol. 3. — P. 5–26 [Russian].
3. Перепеч Н.Б. Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — новые возможности // Consilium Medicum. — 2011. — Т. 13, № 5. — С. 20–25. / Perepech N.B. Treatment of patients with combination of hypertension and coronary artery disease — new opportunities // Consilium Medicum. — 2011. — Vol. 13, № 5. — P. 20–25 [Russian].
4. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and

microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370, № 9590. — P. 828–840.

5. Dahlöf 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.

6. Cleland J.G.F., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 19. — P. 2338–2345.

7. Neaton J.D., Wentworth D. for the multiple risk factor intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152, № 1. — P. 56–64.

8. Ferrari R. for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, № 6. — P. 659–666.

9. Jamerson K.A., Weber M.A., Bakris G.L. et al. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 23. — P. 2417–2428.

10. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.

11. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-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.

12. Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease / Ed. by F. Ferrari, K.M. Fox. — *Volters Kluwer*, 2008. — 13 p.

13. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. ESH2010.

14. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.

15. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.

16. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362, № 9386. — P. 782–788.

17. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, № 9287. — P. 1033–1041.