

Снижение риска осложнений у больных артериальной гипертензией: преимущества комбинированной гипотензивной терапии периндоприлом и амлодипином (по материалам Конгресса Европейского общества артериальной гипертонии 2011 года)

Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина

ФГУ РК НПЦ Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

Карпов Ю.А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии, заместитель по науке, первый заместитель генерального директора ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ; Шубина А.Т. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела ангиологии ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ.

Контактная информация: ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ, 3-я Черепковская ул., д. 15а, Москва, Россия, 121322 (Карпов Юрий Александрович).

Резюме

Эффективный контроль уровня артериального давления (АД) остается ключевым фактором снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Основными критериями выбора рациональной гипотензивной терапии являются: оптимальный гипотензивный эффект и доказанное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. 18 июня 2011 года в рамках Европейского Конгресса по артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистой профилактике состоялся симпозиум «Смертельна ли АГ сегодня?», на котором рассматривались вопросы эффективной гипотензивной терапии у больных АГ с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (препарат Престанс). Препарат может быть рекомендован больным с неконтролируемой АГ, с высоким риском развития осложнений, сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения, предикторы осложнений, целевое артериальное давление, фиксированные комбинации.

Reduction in complication rate in the hypertensives: Benefits of combined antihypertensive treatment by Perindopril and Amlodipine

(based on the data from the Congress of European Hypertension Society 2011)

Yu.A. Karpov, A.T. Shubina

The Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: The Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 15a, 3rd Cherepkovskaya st., Moscow, Russia, 121322 (Yurii A. Karpov, MD, Professor, Chief of the Department of Angiology at the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation).

Abstract

Effective blood pressure (BP) control remains a key factor in the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. Main criteria of choice of rational antihypertensive therapy include optimal antihypertensive effect and documented reduction of the risk of cardiovascular events and mortality. On 18th June, 2011, at the European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, the symposium «Is hypertension a fatal disease today?» was held with discussions on the effective antihypertensive therapy in hypertensive patients using fixed-dose combination of perindopril and amlodipine (Prestance). This treatment can be recommended as preferable for hypertensive patients with uncontrolled BP, with high risk of complications, with diabetes mellitus and coronary heart disease.

Key words: hypertension, cardiovascular complications, predictors of complications, target blood pressure, fixed-dose combinations.

Статья поступила в редакцию: 22.08.11. и принята к печати: 01.09.11.

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) артериальная гипертензия (АГ) остается одной из основных причин смертности во всем мире [1]. Вклад АГ в структуру смертности больше, чем любого другого из известных факторов риска, и составляет 13,5 %, или 7,6 млн смертей в год. Эффективный контроль уровня артериального давления (АД) остается ключевым фактором снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Уже первые исследования в этой области продемонстрировали положительное влияние снижения уровня АД на прогноз у больных АГ [2].

Основными критериями выбора рациональной гипотензивной терапии являются: оптимальный гипотензивный эффект и доказанное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям уровень АД, к которому необходимо стремиться при лечении больных АГ, составляет менее 140/90 мм рт. ст., а у пациентов с сахарным диабетом, нарушением функции почек, у больных, перенесших инфаркт миокарда, инсульт, и у пациентов с высоким риском развития осложнений целью лечения является достижение уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. [3]. Установлено, что с помощью монотерапии далеко не всегда удается достичь заданного уровня АД. По данным исследования HOT (1998), на фоне монотерапии целевой уровень АД был достигнут только у 30 % больных [4]. Таким образом, у большинства пациентов для достижения целевого уровня АД необходимо проведение комбинированной терапии. Раннее применение комбинированной терапии особенно рекомендуется у пациентов с множественными факторами риска, поражением органов-мишеней, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии 2007 года в качестве одной из рациональных комбинаций гипотензивных препаратов указано сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов кальция [3].

18 июня 2011 года в рамках Европейского Конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике состоялся симпозиум «Смертельна ли артериальная гипертензия сегодня?», на котором рассматривались вопросы эффективной гипотензивной терапии у больных АГ с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в составе одного медикаментозного препарата. В России данный препарат зарегистрирован под названием «Престанс».

В крупном клиническом исследовании STRONG-trial оценивалась эффективность комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином у 1250 пациентов с АГ. Через 2 месяца лечения целевого уровня АД ($\leq 140/90$ и $< 130/80$ мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) достигли 66,1 % пациентов, в том числе 68,3 % среди ранее не лечившихся по поводу АГ, 68,4 % среди пациентов, у которых была неэффективна ранее проводимая монотерапия, и 59,9 % пациентов среди тех, у кого была недостаточно эффективна проводимая ранее комбинированная терапия [5].

Другим важным условием выбора препарата для лечения АГ, особенно при наличии множественных факторов риска или при уже имеющемся заболевании сердечно-сосудистой системы, является доказанная эффективность данной терапии в улучшении прогноза.

По данным крупного клинического исследования Anglo-Scandinavian outcomes trial (ASCOT) было отмечено *снижение сердечно-сосудистой смертности на 24 %* ($p = 0,001$) *и смертности от всех причин на 11 %* ($p = 0,02$) на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином в сравнении с группой терапии атенололом и гидрохлортиазидом [6]. Риск развития инсульта был ниже в группе лечения периндоприлом и амлодипином на 23 % ($p = 0,0003$). Динамика уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД была несколько более выражена в группе терапии периндоприлом и амлодипином (на 1,78 и 2,05 мм рт. ст. соответственно). Кроме того, отмечались различия по динамике массы тела и ряда метаболических показателей: в группе терапии периндоприлом и амлодипином отмечалась благоприятная динамика уровня триглицеридов, глюкозы и креатинина крови. После статистического учета всех перечисленных показателей, включая различия по динамике уровня АД, сохранялись значимые различия между группами по частоте развития инфаркта и фатальных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). Поэтому исследователями рассматривались и другие возможные факторы, которые могли бы объяснить различия по влиянию на прогноз данных режимов терапии.

Предикторы риска осложнений у больных АГ и воздействие на них терапии периндоприлом и амлодипином по данным исследования ASCOT

Традиционно эффект гипотензивной терапии оценивается по динамике уровня АД на фоне лечения в сравнении с исходными значениями. В то же время у многих больных АГ наблюдается выраженная лабильность уровня АД. При этом влияние повторных эпизодических подъемов АД на прогноз остается недостаточно изученным. В качестве показателя, характеризующего неустойчивость уровня АД у больных АГ, относительно недавно было предложено использование вариабельности уровня АД от визита к визиту. Вариабельность клинического АД рассчитывается как стандартное отклонение от среднего уровня АД по данным измерений в клинике в течение всего периода наблюдения. Было показано, что вариабельность клинического САД является независимым фактором риска развития мозгового инсульта у больных АГ [7]. В исследовании ASCOT *вариабельность клинического САД от визита к визиту была меньше в группе терапии периндоприлом и амлодипином*. Оказалось, что различия по влиянию на вариабельность клинического АД в значительной степени объясняют снижение риска развития инсульта и осложнений ИБС в группе комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином, наблюдавшееся в исследовании ASCOT [8].

Важным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ является уровень АД по данным суточного мониторинга АД

Таблица

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ И АМЛОДИПИНОМ
НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ASCOT И STRONG-trial**

- Эффективное снижение уровня АД: достижение целевых значений АД у 66,1 % пациентов;
- Уменьшение вариабельности клинического АД;
- Благоприятное влияние на суточный профиль АД, снижение ночной гипертензии;
- Снижение центрального АД в аорте;
- Благоприятный метаболический профиль, снижение риска развития сахарного диабета типа 2 на 30 %.

Примечание: АД — артериальное давление.

(СМАД), прогностическая значимость которого существенно превосходит данные клинического измерения АД [9]. *Особенно важным показателем, определяющим риск неблагоприятных исходов у больных АГ, является уровень АД в ночные часы.* Так, с увеличением САД по данным СМАД в дневные часы на 10 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистой смертности увеличивается на 12 %, а такие же различия по уровню САД в ночные часы сопровождаются увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 21 % [10]. В рамках исследования ASCOT 1905 пациентам повторно проводилось СМАД на фоне лечения. По данным СМАД в дневные часы как САД, так и ДАД были выше у пациентов, получавших терапию периндоприлом и амлодипином (на 1,1 и 1,6 мм рт. ст. соответственно). *В ночные часы у больных, принимавших периндоприл и амлодипин, САД в среднем было ниже на 2,2 мм рт. ст.* по сравнению с группой терапии атенололом и гидрохлортиазидом [11]. ДАД в ночные часы, напротив, было несколько выше в группе терапии периндоприлом и амлодипином. По данным Messerli F.H. (2006), взаимосвязь между уровнем ДАД и риском развития инфаркта миокарда у больных АГ носит характер J-образной кривой [12]. Поэтому предотвращение чрезмерного снижения уровня ДАД на фоне терапии периндоприлом и амлодипином может иметь важное прогностическое значение.

В рамках исследования ASCOT у 2199 пациентов изучался уровень центрального АД в аорте методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (SAFE-substudy). Центральное АД определяется не только величиной сердечного выброса и периферическим сосудистым сопротивлением, но также жесткостью магистральных сосудов. Считается, что центральное АД в большей степени отражает состояние аорты и магистральных артерий. По данным SAFE-substudy, группы сравнения на терапии периндоприлом и амлодипином и на терапии атенололом и гидрохлортиазидом не различались по уровню клинического САД, измеренного на плечевой артерии. В то же время *в группе терапии периндоприлом и амлодипином уровень центрального САД в аорте на фоне лечения был значительно ниже* (на 4,3 мм рт. ст., $p < 0,001$) [13].

Таким образом, по данным исследования ASCOT комбинированная гипотензивная терапия эффективно воздействовала на основные предикторы сердечно-

сосудистых осложнений и имела преимущества перед терапией бета-блокатором атенололом и диуретиком по влиянию на прогноз у больных АГ (табл.).

Профессор Poulter N.R. с соавторами (2009) предположили, что, возможно, применение гипотензивной терапии, включающей β -блокаторы в качестве препаратов первого ряда, имеет преимущества в отношении улучшения прогноза у больных АГ со склонностью к учащенному сердцебиению. Однако дополнительный анализ результатов исследования ASCOT показал, что независимо от исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС) периндоприл и амлодипин в большей степени снижают риск осложнений у больных АГ, чем атенолол и гидрохлортиазид, в том числе и у лиц с исходной ЧСС в покое 90 ударов в минуту и более. Таким образом, данные исследования ASCOT свидетельствуют о том, что *склонность к тахикардии не является основанием для назначения β -блокаторов в качестве препаратов первого ряда у больных АГ без ишемической болезни сердца* [14].

Существенным преимуществом терапии с применением ингибиторов АПФ является *благоприятная динамика метаболических показателей на фоне лечения*, в частности показателей углеводного обмена. В ряде исследований было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА-II) имеют преимущества перед гипотензивными препаратами других групп в отношении снижения риска развития сахарного диабета у больных АГ. По данным исследования LIFE на фоне терапии лозартаном риск развития сахарного диабета у больных АГ был на 25 % меньше, чем в группе больных, принимавших атенолол [15]. В исследовании CAPP (Captopril Prevention Project) среди больных АГ, получавших терапию ингибитором АПФ каптоприлом, риск развития сахарного диабета был ниже на 14 % в сравнении с больными, лечившимися диуретиками и β -блокаторами [16]. В исследовании ASCOT *риск развития сахарного диабета типа 2 в группе терапии периндоприлом и амлодипином был меньше на 30 %* при сравнении с группой лечения атенололом и гидрохлортиазидом ($p < 0,0001$).

Однако обращает на себя внимание, что в исследовании LIFE лозартан, снижая риск развития инсульта и сахарного диабета, не оказывал влияния на риск

развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. В других крупных исследованиях (TRANSCEND, PRoFESS с применением телмисартана, NAVIGATOR с применением валсартана, ROADMAP с назначением олмесартана) терапия АРА-II также не оказывала влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность от сердечно-сосудистых причин в сравнении с плацебо. Данное обстоятельство позволило предположить, что ингибиторы АПФ и АРА-II существенно различаются по влиянию на риск сосудистых осложнений у больных АГ.

Ингибиторы АПФ, АРА-II и риск развития основных сосудистых осложнений у больных АГ

Клинические исследования продемонстрировали, что как ингибиторы АПФ, так и АРА-II эффективно снижают АД, снижают частоту инсульта, предотвращают развитие сахарного диабета, уменьшают симптомы застойной сердечной недостаточности, подавляют развитие диабетической нефропатии. Однако ингибиторы АПФ снижают риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, чего нельзя сказать об АРА-II. Объединенный анализ 26 исследований с применением АРА-II, в которых участвовало всего около 100 тысяч пациентов показал, что АРА-II снижают относительный риск развития инсульта на 13 % ($p = 0,022$), но не влияют на риск развития инфаркта миокарда, особенно в сравнении с активной терапией препаратами других групп [17].

В 9 из 11 ключевых клинических исследований на фоне терапии АРА-II было зарегистрировано больше случаев развития инфаркта миокарда, а в 2 исследованиях эти различия достигли статистической значимости [18]. Так, по данным исследования VALUE относительный риск развития инфаркта миокарда в группе лечения валсартаном был на 19 % выше, чем в группе лечения амлодипином ($p = 0,02$) [19].

Различия в эффектах ингибиторов АПФ и АРА-II на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности могут быть связаны с воздействием препаратов на различные звенья ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторы АПФ уменьшают синтез ангиотензина II (АТ II), а АРА-II конкурентно и селективно связываются с рецепторами 1-го типа к АТ II, предотвращая их активацию АТ II. Вследствие блокады рецепторов уровень АТ II увеличивается на фоне приема АРА-II в несколько раз. В результате АТ II связывается с рецепторами к АТ 2, 3 и 4-го типов и вызывает их активацию. Роль рецепторов к АТ II 2, 3 и 4-го типов в настоящее время еще недостаточно изучена. Имеются данные, что рецепторы 2-го типа стимулируют высвобождение матриксной металло-протеиназы — фермента, активация которого может способствовать нестабильности и разрыву атеросклеротической бляшки [18]. При стимуляции рецепторов 4-го типа отмечается увеличение содержания в плазме крови PAI-1 — основного ингибитора фибринолиза и независимого предиктора смертности после трансмурального

инфаркта миокарда. На фоне терапии ингибиторами АПФ в отличие от терапии АРА-II отмечалось снижение содержания PAI-1 в плазме крови у больных АГ с синдромом инсулинорезистентности. Однако связано ли это со стимуляцией рецепторов 4-го типа к АТ II, пока не установлено. Таким образом, АРА-II могут оказывать неблагоприятное влияние на стабильность атеросклеротической бляшки и систему фибринолиза.

Другим возможным объяснением снижения риска инфаркта миокарда на фоне терапии ингибиторами АПФ является наличие у этого класса препаратов дополнительных свойств. В отличие от АРА-II ингибиторы АПФ подавляют процесс деградации брадикинина, в результате чего увеличивается биодоступность этого медиатора. Брадикинин в свою очередь обладает рядом благоприятных эффектов: ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает уровень циркулирующего ингибитора активатора плазминогена PAI-1 — фактора, препятствующего фибринолизу, способствует вазодилатации через высвобождение простаглицлина и оксида азота. Было обнаружено также, что брадикинин является ключевым медиатором ишемического preconditionирования — адаптивного феномена, возникающего после коротких эпизодов ишемии миокарда и приводящего к повышению устойчивости кардиомиоцитов к повреждающему действию более длительных периодов ишемии. В основе возникновения эффекта ишемического preconditionирования лежит высвобождение оксида азота под действием брадикинина, что в свою очередь приводит к увеличению в кардиомиоцитах содержания циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ), вследствие чего уменьшается поступление ионов кальция внутрь клетки. Результатом этих процессов является снижение сократимости миокарда и уменьшение потребности миокарда в энергии. Кроме того, под действием брадикинина увеличивается высвобождение фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и оксида азота, что способствует активации процессов неоваскуляризации миокарда. Другой стороной увеличения содержания брадикинина в организме может быть появление кашля вследствие повышения количества брадикинина в слизистой оболочке дыхательных путей. Таким образом, появление кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ непосредственно связано с одним из основных механизмов их действия и является отражением в общем благоприятного процесса увеличения биодоступности брадикинина в организме. Появление кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ по данным литературы наблюдается в 1–44 % случаев. В исследовании ASCOT сухой кашель на фоне приема периндоприла и амлодипина отмечался у 19 % пациентов. Причиной отмены ингибиторов АПФ кашель является в 0,7–7 % случаев. Вместе с тем, учитывая доказанную пользу ингибиторов АПФ в предотвращении осложнений ИБС, по-видимому, следует более обоснованно подходить к вопросу об отмене ингибиторов АПФ и переводить пациента на терапию АРА-II, только если данный симптом достаточно выражен и существенно ухудшает качество жизни пациента.

Рекомендации Британского общества артериальной гипертензии 2011 года по ведению пациентов с впервые выявленной АГ

На Конгрессе были представлены новые Рекомендации Британского общества артериальной гипертензии, согласно которым *в качестве препаратов первого выбора у лиц младше 55 лет следует назначать ингибиторы АПФ* (рис.). Если ингибиторы АПФ уже назначались и была отмечена их плохая переносимость, то в этих случаях рекомендовано назначать АРА-II.

У больных 55 лет и старше или лиц негроидной расы рекомендовано начинать терапию с назначения антагонистов кальция. Если применение антагонистов кальция затруднено в связи с наличием отеков или индивидуальной непереносимости, можно начинать терапию с назначения диуретиков. При этом рекомендуется отдавать предпочтение тиазидоподобным диуретикам (индапамид 2,5 мг/сут или хлорталидон 12,5–25 мг/сут), а не традиционным тиазидным диуретикам (бендрофлуометиазид и гидрохлортиазид).

В качестве второго шага антигипертензивной терапии рекомендуется применять комбинацию ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, а при непереносимости ингибиторов АПФ — АРА-II. В случае невозможности назначения антагонистов кальция рекомендуется комби-

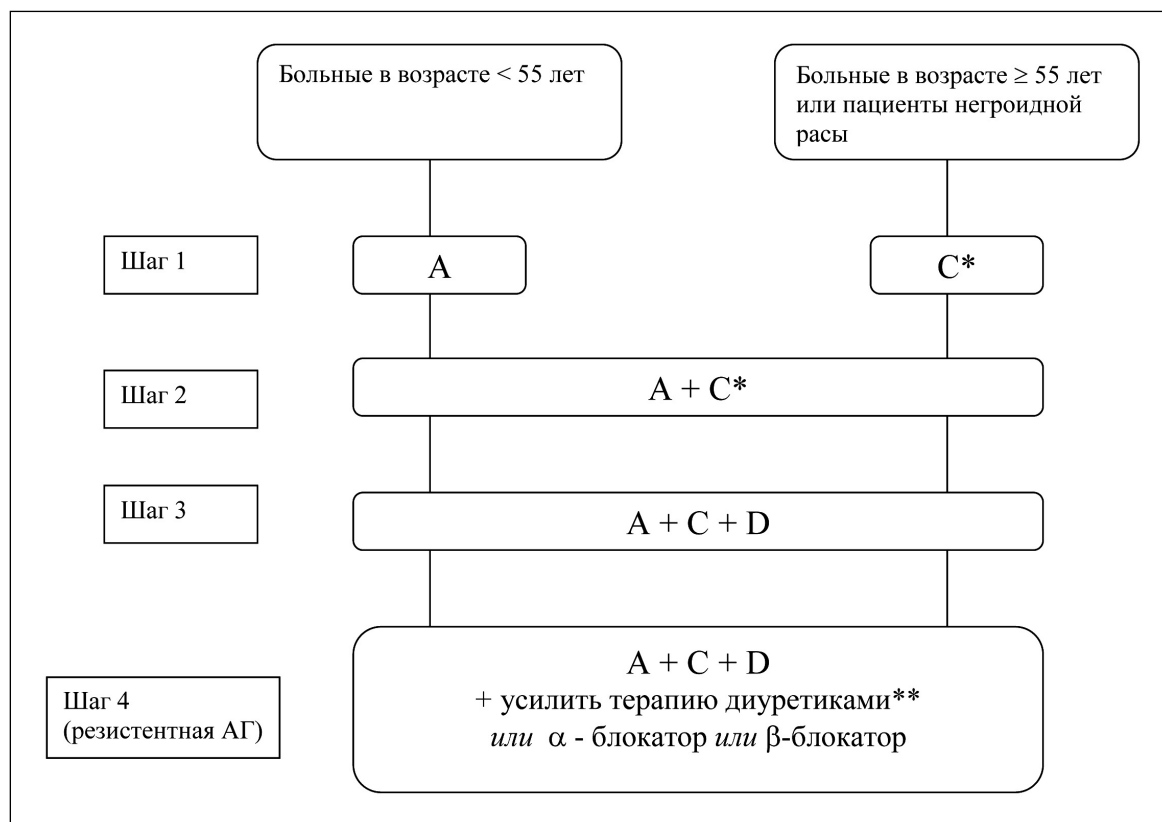
нировать ингибитор АПФ (или АРА-II) с тиазидоподобными диуретиками.

В качестве третьего шага Британское общество артериальной гипертензии рекомендует назначать комбинированную терапию ингибитором АПФ, антагонистом кальция и диуретиком, а при непереносимости ингибиторов АПФ — АРА-II.

В качестве четвертого шага (при резистентной АГ) рекомендовано усилить терапию мочегонными препаратами. При уровне калия крови менее 4,5 ммоль/л и в отсутствие нарушений азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73м²) рекомендовано добавить спиронолактон 25 мг в сутки. При уровне калия крови более 4,5 ммоль/л рекомендовано увеличение дозы тиазидоподобных диуретиков. При усилении диуретической терапии необходимо контролировать концентрацию натрия и калия в сыворотке крови в течение первого месяца лечения и далее по мере необходимости. Если диуретическая терапия противопоказана, плохо переносится или неэффективна, рекомендуется рассмотреть возможность назначения α- или β-блокаторов.

Если уровень АД плохо контролируется на фоне терапии оптимальными или максимально переносимыми дозами четырех антигипертензивных препаратов,

Рисунок. Рекомендации Британского общества артериальной гипертензии 2011 года для врачей первичного звена по лечению больных с впервые выявленной артериальной гипертензией (адаптировано по материалам с web-сайта Британского общества артериальной гипертензии: <http://www.bhsoc.org/>. Комментарии в тексте)



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; А — ингибитор Ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецептора к Ангиотензину II; С — антагонисты кальция (Ca²⁺); D — тиазидоподобные Диуретики; * — антагонисты кальция предпочтительны, но у больных с отеками или высоким риском сердечной недостаточности рекомендованы тиазидоподобные диуретики; ** — добавить небольшие дозы спиронолактона или увеличить дозу диуретиков.

рекомендована консультация специалиста в области лечения АГ.

Рекомендации Британского общества артериальной гипертензии относятся к пациентам с впервые выявленной АГ. В то же время у лиц с множественными факторами риска или уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом лечение целесообразно начинать с назначения комбинированной антигипертензивной терапии.

Антигипертензивная терапия у больных АГ и ИБС

У больных ИБС в большинстве случаев требуется назначение β -блокаторов в качестве антиангинальной терапии или с целью снижения риска у больных, перенесших инфаркт миокарда. В качестве второго шага антиангинальной терапии рекомендовано назначение антагонистов кальция. Назначение ингибиторов АПФ у больных ИБС до 2002 года было обязательным только при наличии специальных показаний: перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, сахарный диабет. Однако после получения в 2001 году результатов исследования PROGRESS, а в последующем — исследования EUROPA (в 2003 году) было рекомендовано более широкое применение ингибиторов АПФ у больных ИБС. В настоящее время их назначение рекомендовано всем больным со стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний. Эти рекомендации обосновываются существенным улучшением прогноза у больных ИБС на фоне терапии ингибиторами АПФ. В исследовании PROGRESS у больных ИБС, получавших терапию периндоприлом, было отмечено снижение риска развития всех сосудистых осложнений на 26 %, а риска нефатального инфаркта миокарда — на 38 %. Следует особо отметить, что благоприятные эффекты терапии, включавшей периндоприл, были отмечены у больных ИБС как с АГ, так и без нее [20]. В исследовании EUROPA у больных ИБС, получавших терапию периндоприлом, отмечалось снижение риска развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и успешная реанимация после остановки сердца) на 20 %, а риска развития инфаркта миокарда — на 24 % [21]. В этом же исследовании на фоне комбинированной терапии периндоприлом и антагонистом кальция в сравнении с терапией только антагонистом кальция отмечалось снижение риска инфаркта миокарда на 28 %, сердечно-сосудистой смертности — на 41 % и общей смертности — на 46 % [22].

Высокая клиническая эффективность терапии периндоприлом, по-видимому, связана с преимущественным воздействием препарата на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и в меньшей степени — на активность плазменной РААС. Изменения органов-мишеней при АГ в значительной мере обусловлены активацией тканевой РААС в различных органах и тканях (миокард, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, почки), где могут автономно синтезироваться и оказывать свое действие различные компоненты РААС.

В отличие от плазменной РААС, оказывающей быстрое, но кратковременное воздействие на органы-мишени, повышение активности локальной (тканевой) РААС имеет устойчивый характер и приводит к формированию не только функциональных, но и структурных изменений в органах и тканях. Среди ингибиторов АПФ периндоприл обладает наибольшей тканевой специфичностью. Затем следуют квинаприл, рамиприл, в меньшей степени воздействуют на тканевую РААС эналаприл, фозиноприл и каптоприл. [23] Однако среди тканеспецифичных ингибиторов АПФ наибольшую доказательную базу по влиянию на прогноз имеет периндоприл.

Вместе с тем благоприятное влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция на прогноз, по-видимому, нельзя полностью объяснить эффектами только ингибитора АПФ. В исследовании ACCOMPLISH эффекты комбинированной терапии ингибитором АПФ бенazeприлом и антагонистом кальция амлодипином сравнивались с эффектами комбинированной терапии бенazeприлом и гидрохлортиазидом. Группы сравнения не различались по динамике уровня АД на фоне лечения. При этом в группе комбинированной терапии ингибитором АПФ и амлодипином риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений и смертности был ниже на 20 % ($p < 0,001$), а риск развития инфаркта миокарда — ниже на 22 % ($p = 0,04$) [24]. Эти данные подтверждают синергизм действия ингибиторов АПФ и антагонистов кальция и обосновывают их совместное применение у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, учитывая эффективное снижение уровня АД, благоприятный метаболический профиль и большую доказательную базу уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, комбинированная терапия периндоприлом и амлодипином может быть рекомендована в качестве предпочтительной у больных АГ, включая пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений, сахарного диабета или уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A.; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9623. — P. 1513–1518.
2. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335, № 8693. — P. 827–838.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 12. — P. 1462–1536.
4. Hansson L., Zanchetti J.A., Carruthers S.G. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351, № 9118. — P. 1756–1762.
5. 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. 135–142.

6. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. 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.
7. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9718. — P. 895–905.
8. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet Neurol*. — 2010. — Vol. 9, № 5. — P. 469–480.
9. Perloff D., Sokolow M., Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures // *J. Am. Med. Assoc.* — 1983. — Vol. 249, № 20. — P. 2792–2798.
10. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 156–161.
11. Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients—an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 876–885.
12. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144, № 12. — P. 884–893.
13. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.
14. Poulter N.R., Dobson J.E., Sever P.S. et al.; ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54, № 13. — P. 1154–1161.
15. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.
16. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353, № 9153. — P. 611–616.
17. Messerli F.H., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2427–2430.
18. Strauss M.H., Hall A.S. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, № 8. — P. 838–854.
19. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and transient ischemic attack // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, № 9287. — P. 1033–1041.
21. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362, № 9386. — P. 782–788.
22. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al.; EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study // *Am. Heart J.* — 2010. — Vol. 159, № 5. — P. 795–802.
23. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2005. — Vol. 3, № 1. — P. 15–29.
24. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 23. — P. 2417–2428.