

16. Подзолков В. И., Осадчий К. К. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии // Лечащий врач. – 2008; 6 (12): 16–20.

17. Протасов К. В., Синкевич Д. А., Дзизинский А. А. Фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии у больных высокого сердечно-сосудистого риска // Сибирск. медицинск. журн. – 2009; 5: 137–140.

18. Смагулова С. У., Каражанова Л. К., Мусин А. М. Оценка антигипертензивной эффективности препарата Экватор у больных АГ на фоне гипотиреоза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008; 7 (6) Приложение 1: 343–344.

19. Сорока Н. Ф., Бельская Е. С. Экватор – фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией // Здоровоохранение (Республика Беларусь). – 2007; 7: 17–21.

20. Фомина В. А., Шишкина Л. А., Агафонова В. С. и др. Опыт применения Экватора у больных артериальной гипертензией II и III степени; оценка эффективности и переносимости // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008; 7 (6) Приложение 1: 384–385.

21. Фурсов А. Н., Чернавский С. В., Артюшкевич О. В., и др. Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата Экватор в лечении больных метаболическим синдромом. Съезд терапевтов Юга России. Сборник тезисов. – Р.-на-Д., 2009: 90–91.

22. Цой С. О., Жампеисов Н. К., Гайпов А. Э. и др. Эффективность комбинированной гипотензивной терапии при лечении больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением // Нефрология и диализ. – 2009; 11 (4): 335.

23. Чичановская Л. В., Соловьева А. В., Некрасова Т. М. и др. Эффективность препарата Экватор у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008; 7 (6) Приложение 1: 403–404.

24. Шальнова А., Кукушкин Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // Врач. – 2009; 12: 39–42.

25. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Савельева С. А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии амлодипином и лизиноприлом при метаболическом синдроме // Тер. архив. – 2008; 80 (4): 54–59.

26. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // Med Arh. (Bosnia and Hercegovina). – 2005; 59 (6): 346–348.

27. Arslanagic A., Bajraktarevic A. The effect of lisinopril and amlodipine treatment on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // Med. Arh. (Bosnia and Hercegovina). – 2006; 60 (2): 71–73.

28. Cappuccio F., Markandu N., Singer D. et al. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response // J. Hypertens. – 1993; 11 (8): 839–847.

29. Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok nevenben. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonyaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalata eredmenyei // Hypertonia es nephrologia. – 2004; 8 (2): 72–78.

30. Krimholtz M., Karalliedde J., Thomas S., et al. Targeting albumin excretion rate in the treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005; 16 (1): S42–47.

31. Naidu M., Usha P., Rao T. et al. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension // Postgrad Med J. – 2000; 76 (896): 350–353.ë

#### FIXED-DOSE COMBINATION OF AMLODIPINE AND LISINAPRIL IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

**A. Baida, MD**

Stavropol State Medical Academy

*The inadequate efficiency of treatment for arterial hypertension presupposes a search for new drugs or a study of the abilities of a combination of already known ones.*

**Key words:** arterial hypertension, a combination of lisinopril and amlodipine, Ekvator®.

## ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

**А. Гордиенко<sup>1</sup>**, доктор медицинский наук, профессор,  
**А. Барсуков<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, **Д. Сердюков<sup>1</sup>**,  
**М. Таланцева<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук, **Е. Старинко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>ГКБ № 20, Санкт-Петербург

**E-mail:** serdukovdu@yandex.ru

*Представлены основные классы антигипертензивных препаратов, рассматриваются показания к назначению и побочные эффекты при лечении. Указаны возможные рациональные сочетания гипотензивных препаратов различных групп, отмечены преимущества фиксированных комбинаций.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, группы антигипертензивных препаратов, фиксированные комбинации, выбор антигипертензивных средств.

В Российской Федерации, несмотря на проводимые целевые федеральные программы, сохраняется угрожающе высокий уровень заболеваемости, инвалидизации [2] и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [1] – таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Весомый вклад вносит также наличие у подобных больных абдоминального ожирения при метаболическом синдроме (МС). Ранняя диагностика заболеваний и адекватное лечение этих пациентов, большинство из которых – люди трудоспособного возраста, безусловно, имеют большое медико-социальное значение.

Диагностические алгоритмы достаточно четко очерчены в международных и национальных рекомендациях; их выполнение в большей мере зависит от материально-технического обеспечения лечебных учреждений, чем от медицинского персонала. Сложность при лечении обусловлена сочетанием у большинства пациентов 2 и более кардиологических заболеваний (АГ+ИБС, АГ+ХСН, ИБС+ХСН+МС и т. д.), что требует одновременного назначения нескольких препаратов. Достичь максимальной приверженности лечению позволяет использование фиксированных лекарственных комбинаций. В этом случае удается снизить и дозировки, и частоту побочных эффектов принимаемых препаратов.

При существующем сегодня многообразии фармацевтической продукции сделать правильный выбор врачу помогут новые рекомендации [1] с выделением основных групп препаратов, применяемых при лечении больных АГ.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АГ

Согласно данным программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» [1, 3], у 40% взрослого населения нашей страны повышен уровень АД. АГ — неоспоримый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Особо отметим, что, несмотря на осведомленность о своем заболевании и его возможных последствиях, антигипертензивные препараты принимают не более 70% пациентов, при этом эффективность проводимой терапии не превышает 30%.

В национальных рекомендациях [1] определено 5 основных классов антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- антагонисты кальция (АК);
- $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ);
- диуретики.

Препаратами резерва могут быть  $\alpha$ -АБ, агонисты имидазольных рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

Критерии выбора и эффективности препарата:

- индивидуальная переносимость;
- положительное влияние на выявленные факторы риска;
- протективные эффекты в отношении органов-мишеней (миокард, почки, головной мозг);
- метаболическая нейтральность;
- взаимодействие с лекарственными средствами, значимыми по поводу других заболеваний;
- стоимость лечения.

Для оптимального выбора антигипертензивного препарата следует остановиться отдельно на каждой фармакологической группе.

**ИАПФ.** В настоящее время ИАПФ по праву играют главенствующую роль в лечении АГ, а также в профилактике ИБС и ХСН [1, 3, 5, 10]. Наиболее изучены и эффективны следующие препараты данной группы: каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл и лизиноприл (Диротон).

В основе их антигипертензивного действия лежит блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В ходе ряда крупных многоцентровых исследований (GISSI III, ALLHAT, ATLAS, ADVANCE, PROGRESS, EUROPA) были доказаны плейотропные эффекты ИАПФ в отношении сердечно-сосудистой системы и органов-мишеней [8, 9, 11]. Так, при длительном приеме они значимо уменьшают выраженность гипертрофии миокарда и оказывают нефропротективное действие за счет снижения микроальбуминурии и протеинурии [1]. Ценным свойством является метаболическая нейтральность данной группы, вследствие чего ИАПФ относятся к препаратам выбора для антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом типа 2 и МС [6, 8]. Особенно важно, что данные препараты увеличивают выживаемость пациентов с АГ и ХСН [5, 10, 12] и при наличии таких грозных осложнений, как ИМ, причем данный факт находит подтверждение уже с 1-х суток заболевания (лизиноприл — Диротон — в исследовании GISSI III) [9].

При назначении ИАПФ следует по возможности использовать препараты длительного действия (Диротон [7], периндоприл), повышающие комплаентность пациентов.

Недостатками препаратов данной группы являются неполное подавление РААС, активация при длительной монотерапии химазного пути синтеза ангиотензина II, сухой кашель и ангионевротический отек за счет накопления брадикинина. В подобных ситуациях предпочтение следует отдавать БРА или использовать комбинации с антигипертензивными препаратами других групп. Так, добавление к ИАПФ диуретика (Ко-Диротон) не только увеличивает гипотензивный эффект, но и расширяет показания для применения данной комбинации, например, изолированная систолическая гипертензия у пожилых пациентов [4]. Абсолютно противопоказаны ИАПФ при беременности, двустороннем стенозе почечных артерий, гиперкалиемии.

**БРА** — наиболее «молодой» и динамично развивающийся класс гипотензивных средств. По числу показаний к применению они практически идентичны ИАПФ; более того, БРА имеют преимущество у пациентов пожилого возраста и при сочетании АГ с подагрой (благодаря легкому урикозурическому эффекту).

Депрессорное действие БРА обусловлено селективной блокадой рецепторов к ангиотензину I типа, что ведет к вазодилатации, уменьшению задержки натрия и жидкости, снижению клеточной пролиферации, а также симпатической активности [1].

Основные представители данной группы: лозартан, валсартан (Нортиван), телмисартан, кандесартан. Высокая эффективность и хороший профиль переносимости этих препаратов обуславливают устойчивую приверженность лечению пациентов.

БРА имеют те же противопоказания, что и ИАПФ. Из недостатков следует отметить их наибольшую стоимость среди всех групп антигипертензивных средств.

**АК.** Механизм действия АК заключается в замедлении тока кальция через кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что ведет к снижению общего периферического сосудистого сопротивления [1].

АК представлены 3 достаточно разнородными подгруппами:

1. Дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин) влияют преимущественно на гладкомышечную мускулатуру сосудов, вызывая их дилатацию.
2. Фенилалкиламины (верапамил) воздействуют в основном на проводящие и сократительные кардиомиоциты, обуславливая отрицательный ино- и дромотропный эффект.
3. Бензотиазепины (дилтиазем) — механизм их действия аналогичен фенилалкиламинам.

Важное достоинство препаратов данной группы — метаболическая нейтральность по отношению к липидному, углеводному и пуриновому обмену. АК являются препаратами выбора у больных с изолированной систолической АГ. Благодаря антиангинальному и антиагрегантному действию они могут применяться у пациентов с АГ и ИБС, достоверно уменьшают риск развития мозгового инсульта [1].

АК дигидропиридинового ряда противопоказаны при застойной ХСН, недигидропиридиновые производные — при синоатриальной и атриовентрикулярной блокаде II–III степени, ХСН.

**β-АБ.** Антигипертензивное действие препаратов данной группы обусловлено блокадой симпатoadренальной системы, РААС, эндотелиновой и цитокиновой систем.

В настоящее время показаниями для назначения β-АБ у больных АГ служат стабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность [1, 5]. В этих случаях оптимально использование селективных β-АБ длительного действия: бисопролола (Бидоп), небиволола, метопролола сукцината [1].

Существенным недостатком препаратов данной группы является неблагоприятное метаболическое действие (дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития СД типа 2 [1]. Не следует забывать также о вероятности половой дисфункции при длительном приеме этих лекарственных средств. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, в которых главным образом применяли атенолол, поэтому указанные ограничения не распространяются на селективные β-АБ.

β-АБ противопоказаны при синоатриальной и атрио-вентрикулярной блокаде II–III степени, заболеваниях периферических артерий, у лиц, ведущих активный образ жизни (спортсмены), у больных хронической обструктивной болезнью легких.

**Тиазидные диуретики** – наиболее длительно применяемая и изученная группа антигипертензивных препаратов, классическим представителем которой является гидрохлоротиазид. В основе их действия лежат снижение гидростатического давления, облегчение перехода жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, уменьшение объема циркулирующей крови за счет блокирования реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах. Антигипертензивный эффект диуретиков сравним с таковым у ИАПФ, БРА, АК и β-АБ [1]. Эффективность гидрохлоротиазида в снижении АД и уменьшении сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами мета-анализов.

Основным недостатком этой группы препаратов является возможность неблагоприятного влияния на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и уровень калия в плазме крови [1]. Однако эти изменения не выражены и не оказывают значимого влияния на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Более того, применение низких доз диуретиков, чаще в составе фиксированных комбинаций (например, Ко-Диротон: лизиноприл 10 мг+гидрохлоротиазид 12,5 мг), в клинических исследованиях не сопровождалось ростом числа новых случаев СД и дислипидемии по сравнению с плацебо [1]. Единственным абсолютным противопоказанием к назначению тиазидных диуретиков считается подагра.

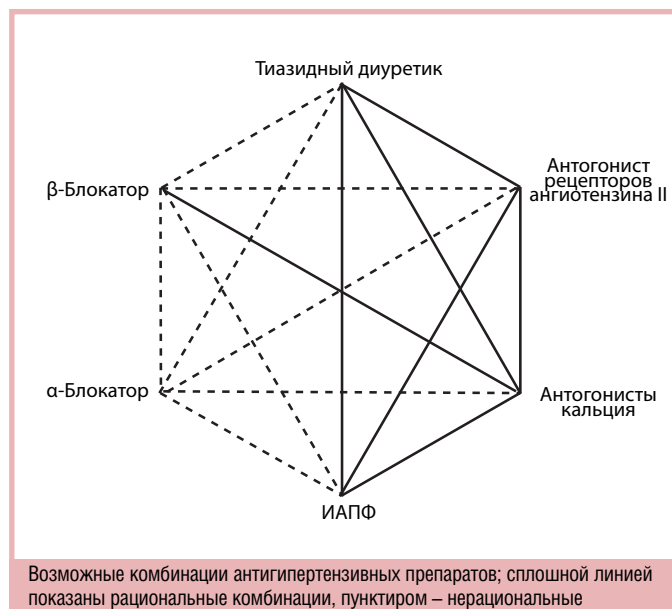
**Комбинации антигипертензивных средств.** Далеко не всегда в ходе монотерапии удается достичь приемлемых значений АД, что может быть обусловлено «ускользанием» антигипертензивного эффекта. Ситуации, определяющие необходимость инициации и проведения комбинированной антигипертензивной терапии (а не монотерапии), включают высокие значения артериального давления (так называемое правило «20/10» – значения систолического и диастолического давления

у лиц общей популяции с гипертензией, превышающие целевые на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно), субклиническое поражение органов-мишеней, метаболический синдром, СД, ассоциированные кардиоваскулярные заболевания и болезни почек [1]. Преимущества комбинированной терапии заключаются в усилении антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, уменьшении частоты побочных эффектов, обеспечении наиболее эффективной органопротекции [1]. При назначении 2 и более препаратов необходимо стремиться к выбору лекарственных средств, сходных по фармакокинетике и фармакодинамике, оказывающих взаимодополняющее действие. Данные трудности уже учтены в фиксированных комбинациях, поэтому их назначение удобно как для врача, так и для пациента.

Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся: ИАПФ+диуретик (Ко-Диротон); БРА+диуретик; ИАПФ+АК (Экватор); БРА+АК; АК+диуретик; β-АБ (небиволол, бисопролол)+диуретик (см. рисунок).

Отметим, что применение фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов существенно повышает приверженность терапии по сравнению со свободной комбинацией тех же антигипертензивных препаратов.

В результате многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов не имеет существенного преимущества в плане снижения как АД, так и риска осложнений и смерти от них. Выявлена большая зависимость от величины, на которую снижается АД, чем от используемого препарата. В связи с этим невозможно точно предсказать, какое лекарственное средство будет наиболее эффективным у конкретного пациента. По этой причине врач при составлении индивидуального плана лечения больного обязан опираться на данные доказательной медицины и собственный клинический опыт.



## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010; 3: 5–26.
2. Заболотных И. И., Кантемирова Р. К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация в кардиологии. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 112 с.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011; 10 (6): 64.
4. Кисляк О. А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло- диастолической артериальной гипертензией // Лечебное дело. – 2007; 2: 2–7.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). – М., 2009. – 112 с.
6. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты/под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 456 с.
7. Ощепкова Е. В. Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. // Атмосфера. Кардиология. – 2007; 3: 1–4.
8. Barzilay J., Davis B., Cutler J. et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment // Arch. Intern. Med. – 2006; 166: 2191–2201.
9. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // Lancet. – 1994; 343 (8906): 1115–1122.
10. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005; 26 (22): 2472 p.
11. Fox K., Ferrari R., Yusuf S., Borer J. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function? // Eur. Heart J. – 2006; 27: 2154–2157.
12. Massie B., Armstrong P., Cleland J. et al. Tolerant of high doses of angiotensin – converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival // Arch. Intern. Med. – 2001; 161 (2): 165–171.

#### THE SPECIFIC FEATURES OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: PRACTICAL ISSUES OF RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Professor A. Gordiyenko<sup>1</sup>, MD; Professor A. Barsukov<sup>1</sup>, MD; D. Serdyukov<sup>1</sup>; M. Talantseva<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; E. Stariyenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy; <sup>2</sup>City Clinical Hospital Twenty, Saint Petersburg

*The paper gives the major classes of antihypertensive drugs and considers indications for their use and adverse reactions during treatment. It indicates possible rational combinations of antihypertensive agents from different groups and points out the advantages of fixed-dose combinations.*

**Key words:** arterial hypertension; groups of antihypertensive drugs; fixed-dose combinations; choice of antihypertensive agents.

## ЛЕЧЕНИЕ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**А. Охлобыстин**, кандидат медицинских наук,  
**Э. Буклис**, кандидат медицинских наук, **Е. Каленская**  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**E-mail:** okhlobystin@mail.ru

*Больных хроническим панкреатитом следует прежде всего тщательно обследовать для исключения структурных изменений поджелудочной железы (ПЖ) или осложнений, требующих хирургической коррекции. Как при интенсивной панкреатической боли, так и при экзокринной недостаточности ПЖ показаны пищеварительные ферменты в виде мини-микросфер в высокой дозе (160–400 тыс. МЕ/сут). Дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально, добиваясь не только симптоматического эффекта (устранения стеатореи), но и коррекции трофологического статуса. Всем пациентам с экзокринной панкреатической недостаточностью необходима консультация диетолога.*

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, экзокринная панкреатическая недостаточность, трофологическая недостаточность, ферментные препараты.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) имеет множество механизмов развития и множество причин – это может быть разрушение паренхимы органа (при хроническом панкреатите – ХП, муковисцидозе), obstruction главного панкреатического протока (при опухоли поджелудочной железы – ПЖ или фатерова соска), нарушение стимуляции панкреатической секреции (при целиакии) или избыточная инактивация ферментов ПЖ (при синдроме Золлингера–Эллисона). Кроме того, оперативные вмешательства на ПЖ (панкреатодуоденальная резекция) или соседних органах (резекция желудка) могут существенно изменять условия переваривания пищевых веществ, вызывая десинхронизацию поступления пищи и ферментов и снижая продукцию стимуляторов панкреатической секреции. И все-таки основная причина экзокринной недостаточности – это ХП, который у разных больных в разные сроки, но неизбежно приводит к снижению функции ПЖ. Скорость прогрессирования заболевания до внешнесекреторной недостаточности в первую очередь зависит от его тяжести, однако имеет значение и этиология заболевания – наиболее часто это происходит при алкогольном панкреатите [9]. Через 12 лет от начала болезни клинически выраженная недостаточность появляется у половины пациентов [10].

Клинические признаки ЭПН – маслянистый, зловонный стул большого объема, стойкое вздутие живота – часто отсутствуют у больных, которые соблюдают строгую диету с ограничением количества жира для уменьшения боли