

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ – ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ШАГ ВПЕРЕД В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Н. Потешкина, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Правдивцева, Ф. Хашиева
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: hawif@mail.ru

Рассматривается эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина Престанс у больных артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 15 больных АГ II стадии, II–III степени, со средним и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений; возраст больных – в среднем 55,13±11,1 года. Исходно и на фоне лечения исследовали биохимический анализ крови, уровень «офисного» АД по Короткову и проводили суточное мониторирование АД. Престанс назначали 1 раз в сутки. Срок наблюдения составил 4 нед. Прием Престанса способствовал достоверному снижению среднего дневного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), утреннего подъема САД, скорости утреннего подъема ДАД и не изменил частоту сердечных сокращений как в дневное, так и в ночное время.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция.

Несмотря на долгую историю изучения и большой выбор антигипертензивных препаратов (АГП), проблема эффективного лечения артериальной гипертензии (АГ) крайне актуальна как в России, так и в большинстве развитых стран мира [1–3].

Наличие АГ и уровень АД – основные компоненты системы стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с такими факторами, как возраст, пол, курение, уровень холестерина. В связи с этим эффективное лечение АГ в современных европейских и отечественных рекомендациях рассматривают как путь к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сердечно-сосудистой смерти [1, 2, 6, 7]. Целевым уровнем АД считается величина <140/90 мм рт. ст., причем в ряде ситуаций доказано, что риск ССО снижается при более существенном воздействии и достижении более низких цифр АД [1–4].

Достижение целевых уровней АД с помощью 1 АГП возможно лишь у 30–50% больных даже с I и II степенью АГ. Пациентам с III степенью АГ, поражением органов-мишеней сахарным диабетом (СД) и признаками ССО показана комбинированная терапия. В большинстве клинических исследований добиться целевого снижения АД удавалось лишь при применении комбинации 2 и более препаратов [5, 6].

Применение комбинированной терапии заметно участилось за последние несколько лет, что нашло отражение в Европейских рекомендациях ЕОК-ЕОГ (2007), JNC VII и Рекомендациях комитета экспертов ВНОК 2-го пере-
смотра (2010).

Комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) внесена в алгоритм лечения пациентов с АГ I степени, а при II степени рекомендуется в большинстве случаев [4–6]. Отметим, что комбинированная АГТ имеет ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего, учитывая гетерогенность патогенеза АГ, у 1 пациента могут быть задействованы разные механизмы повышения АД, и степень значимости каждого из них может меняться [4]. При использовании рациональных комбинаций АГП происходит не механическое суммирование эффективности препаратов, а потенцирование их действия, обусловленное тем, что гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические механизмы лекарственных препаратов помогают достигнуть синергизма действия [5, 6].

Еще одно достоинство комбинированной АГТ – снижение частоты побочных эффектов и улучшение переносимости лечения вследствие использования меньшей дозы каждого из слагаемых (известно, что с увеличением дозы препарата усиливаются не только его терапевтическое, но и побочные действия) [4, 6, 7].

В современной клинической практике приоритетны комбинированные АГП пролонгированного действия, которые принимают 1 раз в сутки; важное их преимущество – повышение приверженности пациентов лечению [8, 9].

Один из таких препаратов – Престанс, представляющий собой фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и антагониста кальция амлодипина в дозе 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг.

Нами изучено влияние фиксированной комбинации Престанс на уровень АД у пациентов с АГ II стадии II–III степени, со средним и высоким риском развития ССО, в том числе в сочетании с ИБС, стенокардия напряжения II ФК. Обследованы 15 больных – 8 (53,3%) мужчин и 5 (46,7%) женщин (возраст в среднем – 55,13±11,1 года). У всех больных диагностирована гипертоническая болезнь II стадии. У 10 (83,3%) – АГ III степени со средним и высоким риском развития ССО, у 2 (16,7%) – АГ II степени с той же степенью риска развития ССО. СД диагностирован у 6 (40%) больных, ИБС, стенокардия напряжения II ФК – у 5 (83,3%), что подтверждено нагрузочной пробой (велоэргометрия). До включения в исследование монотерапию ИАПФ получали 5 больных, двухкомпонентную терапию (ИАПФ+диуретики) – 3, трехкомпонентную (ИАПФ+антагонисты кальция+диуретики) – 3. Четверо пациентов АГП не получали.

В исследование не включали лиц с наличием в анамнезе инфаркта, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности I–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), с нарушением ритма и проводимости, отсутствием приверженности лечению, зависимостью от алкоголя, психическими заболеваниями или недееспособностью, наличием клинически значимых сопутствующих заболеваний.

Все пациенты дали добровольное согласие на участие в открытом проспективном исследовании. Больных обследовали до и через 1 мес (4 нед) после лечения фиксированной комбинацией Престанс. Исследовали биохимический анализ крови, уровень «офисного» АД по Короткову и проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Исходно больные получали Престанс 1 раз в сутки в дозе 5/5 мг или 5/10 мг (в зависимости от цифр АД, выявленных по СМАД). Через 2 нед от начала лечения в случае недостижения целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) дозу препарата уве-

личивали до 5/10, или 10/5, или 10/10 мг 1 раз в сутки утром. Таким образом, к концу 4 нед Престанс в дозе 5/5 мг принимали 3 (20%) больных, 5/10 мг – 6 (40%), 10/5 мг – 2 (13,3%), 10/10 мг – 4 (26,7%).

Статистическую обработку проводили с использованием приложения Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Гипотезу о равенстве средних оценивали по t-критерию Стьюдента. Для изучения распределения дискретных признаков в различных

группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

До включения в исследование 10 (66,7%) больных жаловались на головные боли, головокружение и слабость, связанные с повышением АД. У 5 (33,3%) пациентов отмечались боли давящего характера за грудиной при ходьбе на 500 м. На фоне терапии Престансом у 10 (66,7%) пациентов значительно уменьшилась выраженность жалоб на головные боли, исчезли головокружение и слабость. У 5 (33,3%) больных с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения II ФК ангинозные приступы не рецидивировали, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

У всех 15 больных, получавших Престанс в течение 4 нед, были достигнуты целевые цифры АД (табл. 1).

По данным СМАД (см. табл. 1), АГТ Престансом в течение 4 нед достоверно уменьшила показатель дневного среднего АД: САД снизилось на 9,93 мм рт. ст. ($p=0,014$), ДАД – на 10,29 мм рт. ст. ($p=0,038$). достоверно уменьшилась величина утреннего подъема САД на 9,94 мм рт. ст. ($p=0,04$), а также скорости утреннего подъема ДАД на 32,19 мм рт. ст. ($p=0,005$). Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) как в дневное, так и в ночное время не изменились.

При лечении Престансом в течение 4 нед не получено достоверных данных об изменении уровня липидов крови: холестерина ($p=0,48$), триглицеридов ($p=0,67$) и уровня гликемии крови ($p=0,43$) – табл. 2, что свидетельствует о метаболической нейтральности данного препарата. Отсутствовали и изменения показателей креатинина ($p=0,33$), и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($p=0,72$) – см. табл. 2.

Препарат хорошо переносился пациентами, отсутствовали побочные эффекты, требующие его отмены. Вследствие удобного приема Престанса – комбинация 2 препаратов (периндоприл и амлодипин) в 1 таблетке – значительно повысилась приверженность пациентов лечению.

Эффективность фиксированной комбинации Престанс подтверждена в нескольких исследованиях. Первое крупное исследование, в котором изучали антигипертензивное действие фиксированной комбинации Престанс, с участием 1250 пациентов – STRONG [8, 10, 11]. В начале исследования среднее АД составляло 167,3/107,4 мм рт. ст. У 12% пациентов наблюдалась тяжелая АГ (САД >180 мм рт. ст.).

Таблица 1

Показатели СМАД на фоне приема Престанса (M±m)			
Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)	p
Офисное измерение:			
САД, мм рт. ст.	150,57±17,23	136,92±11,84	0,08
ДАД, мм рт. ст.	90,86±17,72	86,67±14,26	0,58
ЧСС, в минуту	73,33±12,62	70,92±9,06	0,09
<i>Дневное</i>			
Среднее:			
САД, мм рт. ст.	139,33±20,21	129,85±9,93	0,014*
ДАД, мм рт. ст.	85,33±16,17	79,08±10,29	0,038*
Индекс времени:			
САД	38,33±33,84	26,77±31,02	0,14
ДАД	36,4±34,57	19,77±26,21	0,06
Вариабельность:			
САД, мм рт. ст.	14,07±3,86	14,46±3,6	0,79
ДАД, мм рт. ст.	11,47±3,02	10,92±3,64	0,56
ЧСС, в минуту	75,33±11,94	75,08±11,33	0,48
<i>Ночное</i>			
Среднее:			
САД, мм рт. ст.	135,93±17,03	127,73±14,49	0,08
ДАД, мм рт. ст.	80,29±10,15	76,55±11,05	0,14
Индекс времени:			
САД	71,14±33,23	65,0±39,08	0,44
ДАД	64,93±35,4	50,64±39,44	0,07
Вариабельность:			
САД, мм рт. ст.	12,21±3,33	10,45±3,24	0,07
ДАД, мм рт. ст.	8,71±1,86	8,18±3,68	0,59
ЧСС, в минуту	65,79±7,69	70,09±11,55	0,25
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	52,13±8,51	52,0±7,33	0,7
Суточный индекс:			
САД	1,5±9,64	0,73±7,54	0,61
ДАД	5,64±9,15	2,0±6,07	0,21
Величина утреннего подъема:			
САД, мм рт. ст.	40,15±12,64	31,27±9,94	0,04*
ДАД, мм рт. ст.	30,23±12,89	32,36±13,08	0,96
Скорость утреннего подъема:			
САД, мм рт. ст.	-2,92±33,39	14,09±14,89	0,2
ДАД, мм рт. ст.	2,08±20,03	33,09±32,19	0,005*

* Различия показателей до и после лечения достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови (M±m)			
Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)	p
Холестерин, ммоль/л	5,44±1,29	5,61±1,35	0,48
Триглицериды, ммоль/л	1,79±0,66	1,7±0,48	0,67
Креатинин, мкмоль/л	90,21±17,26	86,08±12,67	0,33
СКФ по Кокрофту–Голту, мл/мин	89,73±18,88	96,39±43,05	0,72
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	99,93±24,26	100,12±27,98	0,43

За 8 нед АД снизилось до 125,4/78,2 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а к концу исследования достоверно уменьшилось на 42/23 мм рт. ст. Целевое АД достигнуто у 66% пациентов. Снижение АД у лиц с тяжелой гипертензией было выражено еще больше (на 63/29 мм рт. ст.) с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$). На фоне терапии жалобы на головные боли, головокружение зафиксированы у 2 больных из 1250.

В настоящем исследовании терапия Престансом в течение 4 нед привела к достоверному снижению показателя дневного среднего АД: САД снизилось на 9,93 мм рт. ст. ($p = 0,014$), ДАД – на 10,29 мм рт. ст. ($p = 0,038$). Кроме того, достоверно снизилась величина утреннего подъема САД на 9,94 мм рт. ст. ($p = 0,04$), а также скорость утреннего подъема ДАД на 32,19 мм рт. ст. ($p = 0,005$). На фоне терапии Престансом стало значительно меньше жалоб на головные боли, головокружение и слабость.

В другом исследовании, SYMBIO, в которое были включены 2132 пациента, изучали применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в разных дозах [13–15]. За 3 мес (12 нед) САД снизилось на 25,9 мм рт. ст. ($p < 0,00001$), ДАД – на 13 мм рт. ст. ($p < 0,00001$). Целевое АД достигнуто у 74% пациентов. Больные, включенные в исследование, отличались значительным количеством сопутствующих заболеваний, в число которых входили дислипидемия (70%) и сахарный диабет – СД (23%) [12, 15]. На фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина уровни липидов и гликемии крови не изменялись. В настоящем исследовании у всех пациентов, включая больных СД (41,67%), на фоне приема фиксированной

комбинации Престанс уровни липидов крови и показатели гликемии не изменились, что свидетельствует о метаболической нейтральности препарата.

Снижение АД при использовании комбинации периндоприла и амлодипина является результатом синергии вазодилатирующего действия препаратов [13, 15]. Амлодипин, активируя симпатико-адреналовую систему, может привести к рефлекторной вазоконстрикции и тахикардии. ИАПФ, подавляя образование ангиотензина II, уменьшает освобождение норадреналина и снижает центральную симпатическую активность [4].

Таким образом, лечение в течение 4 нед препаратом Престанс пациентов с АГ II стадии, II–III степени, со средним и высоким риском развития ССО, в том числе – в сочетании с ИБС, стенокардия напряжения II ФК, выявило выраженную антигипертензивную активность препарата в виде достоверного снижения показателей дневного среднего САД и ДАД. Кроме того, отмечено достоверное снижение величины утреннего подъема САД, а также скорости утреннего подъема ДАД. Показатели ЧСС как в дневное, так и в ночное время не изменились. Терапия препаратом Престанс привела к улучшению качества жизни больных. У пациентов отсутствовали жалобы на головокружение, не рецидивировали приступы стенокардии, значительно уменьшилась выраженность головной боли. Однократный прием препарата в сутки и отсутствие его влияния на метаболический статус повышают приверженность больных к антигипертензивной терапии.

ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



1. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9:135–142.
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; *Lancet*. 2005;366:895–906.
3. Horowitz J, Remme WJ, Torp-Pedersen C. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:25–29.



115054, Россия, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3
Тел.: +7 495 937 0700; факс: +7 495 937 0701

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010; 3: 5–27.
2. Национальные клинические рекомендации ВНОК. – М., 2008. – С. 512.
3. Вилкинсон Я. Б., Уоринг С., Кокрофт Д. Р. Артериальная гипертензия // Churchill Livingstone. 2003: 5: 1–4.
4. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. – М.: Midia Medica, 2007. 74–85.
5. Дзяк Г. В., Ханюков А. А., Люлька Ю. П. и др. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты // Укр. мед. часопис. – 2009; 1 (69): I-II.
6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology (2007) 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) // J. Hypertens. – 2007; 25 (6): 1105–1187.
7. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC VII Report // JAMA. – 2002; 289: 2560–72.3.
8. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009; 9 (3): 136–142.
9. Opie L., Messerli F. Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Warner Publishers. – Philadelphia, New York, 2007.
10. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. 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; 366: 895–906.
11. Bahl V., Jadhav U., Thacker H. 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; 9 (3): 136–142.
12. Kearney P., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. – 2005; 365: 217–223.
13. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003; 42: 1206–1252.
14. Hatala R., Bachanov K., Jidlo R. SYMBIO: results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine // Abstracts of 20 the European hypertension society meeting. – Oslo, 2010.
15. Savage P., Pressel S., Curb D. et al. influence of long-term, low-dose, diuretic-based anti-hypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension // Arch. Intern. Med. – 1998; 158: 741–751.

COMBINATION THERAPY IS A SIGNIFICANT STEP FORWARD FOR TREATING ARTERIAL HYPERTENSION

Professor **N. Poteshkina, MD; E. Pravdivtseva, F. Khashiyeva**

Russian National Research Medical University, Moscow

The efficiency of using the fixed combination perindopril and amlodipine (Prestance, Servier, France) was considered in patients with arterial hypertension (AH). Fifteen patients (mean age 55.13±11.1 years) with Stage II AH, grades II-III, and a moderate-to-high-risk for cardiovascular events, including those concurrent with coronary heart disease, were examined. Biochemical blood tests, Korotkoff office blood pressure (BP) measurements, and 24-hour BP monitoring were performed before and during treatment. Prestance was given once daily; the follow-up was 4 weeks. The use of Prestance resulted in a significant reduction in systolic and diastolic BP (SBP and DBP), a morning rise of SBP, and the rate of morning increase in DBP and unchanged both daytime and nocturnal heart rate. In addition, metabolic neutrality and no side effects of the fixed combination perindopril and amlodipine (Prestance, Servier, France) were shown.

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

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н. Карнаух, кандидат медицинских наук

Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД»

E-mail: vkarnaugh@mail.ru

Сочетание депрессии и артериальной гипертензии (АГ) хорошо известно в клинической практике. Депрессивные расстройства не только утяжеляют течение соматического заболевания, но и сокращают продолжительность жизни больных. Применение Вальдоксана – антидепрессанта с хронобиотическим эффектом – в комплексном лечении больных АГ с сопутствующей депрессией не только редуцирует депрессивную симптоматику, но и нормализует циркадианный ритм АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, депрессия, циркадианные ритмы, Вальдоксан, агомелатин.

Еще в начале прошлого столетия предполагали, что в развитии и течении артериальной гипертензии (АГ) важное место занимают аффективные расстройства, чаще всего – тревога и депрессия. В настоящее время факт сочетания депрессии и АГ хорошо известен в клинической практике и привлекает внимание исследователей. По некоторым данным, частота депрессивных расстройств (ДР) у больных АГ может достигать 55–70% [3, 8, 14], а коморбидность депрессии и гипертонической болезни – 30% [19]. Исследование КООРДИНАТА выявило субклинические проявления депрессии у 59% больных АГ, а клинически значимые – у 30% [15].

Сегодня изучение взаимосвязи АГ и психопатологических расстройств ведется в 2 направлениях. С одной стороны, АГ рассматривают как психосоматическое заболевание, что побуждает к поиску общих звеньев патогенеза [1, 2, 7, 20], с другой – исследуется взаимосвязь между симптомами депрессии и течением АГ [3, 8, 13]. Известно, что как депрессия, так и АГ сами по себе значительно снижают трудоспособность. При этом ДР не только утяжеляют течение соматического заболевания, осложняют его терапию, способствуют формированию ипохондрического типа внутренней картины болезни, но и сокращают продолжительность жизни больных [9, 21, 23].

В связи с этим важна комплексная терапия, направленная как на нормализацию АД, так и на купирование ДР. Для большинства больных основным методом лечения депрессии является психофармакотерапия. Опираясь на современные данные, можно считать, что применение антидепрессантов при наличии верифицированных признаков депрессии у больных АГ не только оправдано с точки зрения устранения ДР, но и улучшает прогноз соматического заболевания [4, 10, 13, 18].

Сегодня доступно множество препаратов с разнообразными механизмами действия. Однако при выборе антидепрессанта для больных АГ клиницисты сталкиваются с определенными сложностями: крайне важно