

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ

**О. Агеенкова**, кандидат медицинских наук  
Смоленская государственная медицинская академия  
E-mail: olgamd2009@rambler.ru

*Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, Лаборатории Сервье) продемонстрировала не только выраженный антигипертензивный эффект, но и благоприятное органопротективное действие у пациентов с артериальной гипертензией.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция, периндоприла аргинин, амлодипин.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска (ФР) таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ), в основном определяющих высокую смертность в нашей стране. Выявлена четкая связь между повышением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления и частотой кардиальных осложнений, многие из которых напрямую связаны с атеросклеротическим поражением коронарных артерий [1–3]. Поскольку развитие АГ ассоциируется с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокада этой системы с помощью антигипертензивной терапии способна привести к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4].

Согласно Российским рекомендациям по лечению АГ, пациентам с очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до уровня  $\leq 140/90$  мм рт. ст. в течение 4 нед. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до  $130-139/80-89$  мм рт. ст. [5]. Правильный выбор антигипертензивного препарата имеет большое значение для каждого конкретного больного. Недостатки ведения больных с АГ обычно ассоциируются с неправильным выбором препарата или его дозы, отсутствием синергизма действия при использовании комбинации препаратов, а также приверженности пациентов терапии. Использование комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистом кальция (АК), в том числе фиксированных, способствует оптимальной кардиоваскулопротекции и оказывает антиангинальное (антиишемическое) действие [5].

ИАПФ являются одной из многочисленных и активно развивающихся групп гипотензивных препаратов [6, 7]. Обусловлено это тем, что представители этой группы лекарственных средств периндоприла аргинин и рамиприл характеризуются не только гипотензивным, но и антиатерогенным эффектом, что объясняет их преимущество перед другими антигипертензивными средствами у больных с

ССЗ. АК дигидропиридинового ряда III поколения блокируют медленные кальциевые каналы и препятствуют внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Препараты не изменяют частоту сердечных сокращений (ЧСС), не влияют на функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость, увеличивают сердечный выброс и коронарный кровоток, обладают отчетливой периферической вазодилатацией, снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают его диастолическую функцию [8, 9]. Фиксированная комбинация ИАПФ и АК (Престанс, Лаборатории Сервье) может быть эффективной не только вследствие воздействия на различные звенья патогенеза, но и за счет нивелирования побочных эффектов одного препарата терапевтическим эффектом другого.

Целью исследования было оценить возможность коррекции ФР ССО у пациентов с АГ II–III степени на фоне терапии фиксированной комбинацией ИАПФ и АК (Престанс, Лаборатории Сервье).

В рамках одноцентрового открытого наблюдательного исследования с последовательным включением пациентов обследованы 44 больных (23 мужчины и 21 женщина) с АГ II–III степени, в возрасте от 52 до 72 лет (средний возраст  $62,0 \pm 9,7$  года). Средний уровень САД у них составлял  $169,2 \pm 14,1$  мм рт. ст., ДАД –  $99,8 \pm 7,7$  мм рт. ст. (табл. 1). Диагноз установлен на основании данных анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования. Критерии исключения: симптоматическая АГ, ИМ, сахарный диабет, мерцательная аритмия, дисфункция синусового и атрио-вентрикулярного узлов, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса (по NYHA), почечная и печеночная недостаточность.

По данным анамнеза, все пациенты до включения в исследование получали антигипертензивную монотерапию, согласно рекомендациям [5]. Из рекомендованных препаратов ИАПФ составили 47%, диуретики – 19%, блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) – 14%, АК – 11%,  $\beta$ -блокаторы –

Таблица 1

### Клиническая характеристика исследуемого контингента (M $\pm$ SD)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62 $\pm$ 9,7
Длительность АГ, годы	15,9 $\pm$ 5,1
САД, мм рт. ст.	169,2 $\pm$ 14,1
ДАД, мм рт. ст.	99,8 $\pm$ 7,7
ЧСС, в минуту	76,4 $\pm$ 2,2
АГ II степени (исходно), %	74,5
АГ III степени (исходно), %	25,5
Наследственность, %	70,1
Курение, %	20,5
Ожирение, %	54,5
МС, %	20,1
ГМЛЖ, %	90

**Примечание.** МС – метаболический синдром; ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка.

9%. У всех пациентов на момент включения в исследование АД было выше целевого уровня.

В период исследования пациенты вместо исходной терапии получали фиксированную комбинацию Престанс (Лаборатории Сервье) утром в начальной дозе 5 мг/5 мг в течение 2 нед с последующим увеличением дозы до 10 мг/5 мг (при необходимости – до 10 мг/10 мг через 2 нед). Всем пациентам исходно и через 2, 4, 16 нед после начала терапии проводили общеклиническое и лабораторное обследование, офисное измерение АД. Исходно и через 16 нед осуществляли холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ в течение 24 ч с помощью неинвазивного портативного монитора DigiTrakPlus (Zymed, США). Критерием выявления ишемии миокарда являлось смещение  $ST \geq 0,1$  мВ, регистрируемое не менее 1 мин и отстоящее от других эпизодов на 1 мин. Показатели АД оценивали по данным бифункционального суточного мониторирования АД (СМАД) и ЭКГ прибором VPLab. АД и ЧСС измеряли каждые 15 мин днем и каждые 30 мин в ночное время (более частое измерение ночью нарушает сон, что сказывается на достоверности результатов).

Оценивали показатели: суточное, дневное и ночное САД и ДАД, пульсовое АД (ПАД). За рекомендуемую норму приняты показатели АД <135/85 мм рт. ст. в период бодрствования, <120/70 мм рт. ст. в период сна; ПАД <53 мм рт. ст. Нагрузка давлением: индекс времени (ИВ) САД, ДАД, «нормальные» значения <15%. Вариабельность САД, ДАД: критические значения для САД – 15/15 (день/ночь), для ДАД – 14/12 (день/ночь). Степень ночной редукции АД: оптимальное (норма) снижение АД – в пределах 10–20% (дипперы), снижение АД 0–10% – нон-дипперы, ночное повышение АД – суточный индекс <0% (найт-пикеры), снижение АД >20% – овер-дипперы.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили на УЗ-аппарате Sonos-2500 (Hewlett Packard, США) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). За норму принимались значения ИММЛЖ <125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и <110 г/м<sup>2</sup> для женщин. Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали показатель относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ. Согласно классификации A. Ganau, выделяли нормальную геометрию ЛЖ, его концентрическое ремоделирование (КРЛЖ), эксцентрическую гипертрофию (ЭГЛЖ) и концентрическую гипертрофию (КГЛЖ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок; при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

Исследование закончили все пациенты. Необходимый гипотензивный эффект (целевой уровень АД) достигнут у 79% пациентов. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение показателей САД, ДАД, ПАД, а также ИВ САД, ИВ ДАД, вариабельности САД и ДАД (табл. 2).

Большое значение в определении прогноза течения АГ и развития осложнений (ИМ, транзиторная ишемическая ата-

# ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



# ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН 1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.

Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

ка, ишемический инсульт) имеет тип суточного профиля АД. По данным исследования, у пациентов из 3 патологических типов суточного профиля АД чаще встречались овер-дипперы и нон-дипперы. На фоне терапии Престансом достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшился суточный профиль САД.

По данным ХМ ЭКГ, на фоне проводимой терапии ишемические изменения в виде элевации и (или) депрессии сегмента *ST* наблюдались у 26 (59,1%) пациентов. Суммарная суточная продолжительность депрессии сегмента *ST* у 1 больного не превышала 5 мин, количество эпизодов

варьировало от 2 до 4 в сутки. Безболевая ишемия миокарда (БИМ) составляла 76% всех эпизодов. 2/3 эпизодов ишемии зарегистрированы в дневное время, т.е. в период наибольшей как физической, так и психоэмоциональной активности пациентов. Однако у 10 (38,5%) пациентов отмечены эпизоды БИМ в ранние утренние часы, что, по данным многих исследований [10], является неблагоприятным прогнозом в плане развития ССО. Результаты исследования показали, что терапия Престансом достоверно уменьшает количество эпизодов ишемии миокарда с  $2,3 \pm 1,7$  до  $0,8 \pm 1,2$  (на 65,3%,  $p < 0,05$ ), продолжительность эпизодов с  $3,2 \pm 1,7$  до  $0,6 \pm 1,6$  мин (на 50%,  $p < 0,05$ ) и среднюю величину депрессии сегмента *ST* с  $1,7 \pm 0,2$  до  $1,1 \pm 0,3$  мм (на 35,3%,  $p < 0,05$ ), а элевации сегмента *ST* с  $2,9 \pm 0,6$  до  $1,6 \pm 0,4$  мм (на 44,8%,  $p < 0,05$ ). На фоне терапии достоверно уменьшилось количество эпизодов БИМ на 49% ( $p < 0,05$ ).

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики продемонстрировал (табл. 3) положительную динамику на фоне проводимой терапии параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММЛЖ на 9,7% ( $p < 0,05$ ). Выявлено улучшение диастолической функции ЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения (увеличение Е/А на 18,6%;  $p < 0,05$ ), что было связано с регрессом гипертрофии. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ за время наблюдения увеличилась на 11% ( $p < 0,05$ ).

Анализ данных биохимического исследования показал, что на фоне проводимой терапии снижались показатели липидного и углеводного обмена (табл. 4).

Влияние антигипертензивной терапии на показатели СМАД (M±SD)

Таблица 2

Показатель	До лечения	На фоне терапии
САД (сут), мм рт. ст.	169,2±14,1	129,1±14,3**
ДАД (сут), мм рт. ст.	99,8±7,7	80,6±9,6**
ИВ САД, %	80,2±3,9	27,2±4,2**
ИВ ДАД, %	70,2±3,6	34,2±3,1**
Вариабельность САД (сут), %	16,9±2,1	14,1±0,7
Вариабельность ДАД (сут), %	14,6±1,6	12,4±1,1
ПАД (сут.), мм рт. ст.	66,8±4,9	48,7±1,2*
ЧСС (сут), в минуту	76,4±2,2	78,2±1,2
Диппер, %	40	80
Нон-диппер, %	42	13
Овер-диппер, %	15	7
Найт-пикер, %	3	0

**Примечание.** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ .

Показатели ЭхоКГ на фоне терапии (M±SD)

Таблица 3

Показатель	До лечения	На фоне терапии
ФВ, %	61,6±1,4	69,2±0,9*
КДР, см	4,9±0,1	4,8±0,3
КСР, см	3,19±0,03	3,1±0,1
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	131,4±12,2	118,7±8,6*
Е/А, ед.	0,88±0,03	1,08±0,02*
Норма, %	10	30
КРЛЖ, %	23	20
КГЛЖ, %	40	30
ЭГЛЖ, %	27	20

**Примечание.** \* $p < 0,05$ ; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер.

Динамика биохимических показателей на фоне терапии (M±SD)

Таблица 4

Показатель	До лечения	На фоне терапии
ОХ, ммоль/л	6,6±1,9	6,2±0,9
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,1	2,8±0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,03	1,1±0,1
ТГ, ммоль/л	3,4±1,2	2,8±0,6
Глюкоза, натощак	7,0±1,4	6,8±1,2

**Примечание.** ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», принимают антигипертензивные препараты 69,5% пациентов с АГ, а контролируют АД на целевом уровне – 23,2% [11]. Снижение риска ССО, в том числе фатальных, у пациентов с АГ возможно при должной коррекции всех модифицируемых ФР и, главное, при достижении целевых значений АД.

Как показали крупные международные исследования при АГ – заболевании с многофакторным патогенезом – наиболее приемлемой признана комбинированная гипотензивная терапия, которую получали 62% пациентов в исследовании ALLHAT [12], 80% – INVEST [13], 63% – HOT [14] и 92% – LIFE [15]. Комбинированная терапия может быть эффективной не только за счет воздействия на различные звенья патогенеза, но и в том числе за счет нивелирования побочных эффектов одного препарата терапевтическим эффектом другого.

Фиксированная комбинация Престанс (Лаборатории Сервье) продемонстрировала эффективность в контроле среднего АД и ПАД, которое в настоящее время рассматривается как существенный фактор неблагоприятной динамической прессорной нагрузки на органы-мишени. По данным клинических исследований, у пациентов с высоким АД и нарушениями суточного профиля АД потенциально высок риск развития гипоперфузионных осложнений со стороны миокарда и головного мозга [10]. У них чаще наблюдаются БИМ и эпизоды нарушения мозгового кровообращения.

На фоне терапии Престансом (Лаборатории Сервье) отмечены нормализация суточного профиля АД, уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда, что чрезвычайно важно в течении и прогнозировании ССО и их исходов.

ГМЛЖ является независимым фактором риска ССО [5]. В ходе проводимой терапии отмечены положительное влияние препаратов на процессы ремоделирования сердца, в основном за счет уменьшения ИММЛЖ, а также улучшение диастолической функции ЛЖ, увеличение ФВ. Терапия благоприятно влияла на показатели углеводного и липидного обмена. На фоне проводимой терапии у 2 пациентов зарегистрированы нежелательные явления в виде отеков стоп, голеней; других нежелательных проявлений не было.

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, Лаборатории Сервье) обладает выраженным антигипертензивным эффектом и оказывает благоприятное органопротективное действие у пациентов с АГ.

## Литература

1. Kaplan N. Clinical Hypertension. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.

2. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы // Кардиология. – 2006; 6: 32–8.

3. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей – участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – Престариум В лечении артериальной гипертензии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом // Кардиология. – 2007; 7: 35–40.

4. 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; 25: 1105–87.

5. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010; 3: 5–26.

6. Бубнова М.Г. Клиническая эффективность и клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Справ. поликлинич. врача. – 2006; 7: 8–13.

7. Преображенский Д.В., Стеценко Т.М., Дарыкина Е.В. и др. Терапия гипертонической болезни: комбинация ингибитора АПФ и диуретика // Справ. поликлинич. врача. – 2006; 7: 13–9.

8. Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации // Тер. арх. – 2006; 78 (5): 65–9.

9. Широков Е.А. Тенокс (амлодипин) в превентивной ангионеврологии // РМЖ. – 2006; 14 (10): 2–4.

10. Chua H., Sen S., Cosgriff R. et al. Neurogenic ST depression in stroke // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1999; 101: 44–8.

11. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // Врач. – 2009; 12: 39–42.

12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002; 288: 2981–97.

13. Pepine C., Handberg-Thurmond E., Marks P. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension // JACC. – 1998; 32: 1228–37.

14. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998; 351: 1755–62

15. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002; 359: 995–1003.

## USE OF FIXED-DOSE DRUG COMBINATION

*O. Ageenkova, Candidate of Medical Sciences  
Smolensk State Medical Academy*

*A fixed-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor-calcium antagonist combination (Prestans, Servier) demonstrated not only a pronounced antihypertensive effect, but also a favorable organ-protective activity in hypertensive patients.*

**Key words:** arterial hypertension, fixed-dose combination, angiotensin-converting enzyme inhibitor, calcium antagonist.