

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ И СВОБОДНОЙ КОМБИНАЦИЙ ИНГИБИТОРА АПФ И АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Агеенкова О.А.<sup>1</sup>, Пурьгина М.А.<sup>2</sup>, Зиновьева О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, Смоленск, Россия (214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28) [olgamd2009@rambler.ru](mailto:olgamd2009@rambler.ru)

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Смоленская Областная Клиническая Больница», Смоленск, Россия (214019, Смоленск, пр-т Гагарина 27), e-mail: [marina-purygina@rambler.ru](mailto:marina-purygina@rambler.ru)

В статье рассматривается возможность применения фиксированной и свободной комбинаций и АПФ и АК в лечении пациентов с АГ. Целью исследования была оценка эффективности антигипертензивной терапии и частоты нежелательных явлений при применении свободной и фиксированной комбинации и АПФ и АК. В исследовании приняло участие 66 пациентов с АГ II-III степени, средний возраст  $60 \pm 9,2$  лет. Средние цифры систолического АД –  $165,2 \pm 10,1$  мм рт. ст., диастолического АД –  $97,2 \pm 9,7$  мм рт. ст. Всем пациентам исходно и на фоне терапии проводили общеклиническое и лабораторное обследования, оценку офисного и суточного АД. Оценивалась частота и особенность нежелательных явлений. Продемонстрирована эффективность свободной и фиксированной комбинаций и АПФ и АК в лечении АГ, частота и особенность нежелательных явлений. Отмечено преимущество использования фиксированной комбинации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция

## EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE FIXED AND FREE COMBINATION OF ACE INHIBITOR AND CALCIUM ANTAGONISTS IN TREATMENT OF PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Ageenkova O.A.<sup>1</sup>, Purygina M.A.<sup>2</sup>, Zinovieva O.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia (214019, Smolensk, Krupskay Street, 28)

<sup>2</sup> Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia (214019, Smolensk, Gagarin Avenue 27)

This article discusses the possibility of using the fixed and free combinations of ACE inhibitors and AK in patients with hypertension. Aim of this study was to evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy and the incidence of adverse events in the application of the free and the fixed combination of an ACE inhibitor and AK. The study involved 66 patients with arterial hypertension II-III, mean age  $60 \pm 9,2$  years. Average numbers of systolic BP -  $165,2 \pm 10,1$  mm Hg., diastolic BP -  $97,2 \pm 9,7$  mm Hg. All patients at baseline and during therapy underwent clinical and laboratory examination, evaluation office and diurnal blood pressure. Evaluated the frequency of adverse events and feature. The efficiency of free and fixed combinations of ACE inhibitors and AK in the treatment of hypertension, the incidence of adverse events and feature. The advantages of using a fixed combination.

Keywords: arterial hypertension, the fixed combination of ACE inhibitors, calcium antagonists

**Введение.** Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенный и наиболее значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающийся ведущей причиной смертности во всем мире [1, 4]. Несмотря на достаточное количество антигипертензивных препаратов (АГП), число пациентов с эффективным контролем артериального давления (АД) остается недостаточным. Изменение тактики назначения терапии от преимущественного использования монотерапии на начальном этапе к раннему назначению комбинированной терапии, а в последние годы смещение акцентов в сторону начала терапии сразу с комбинации, как минимум двух препаратов, широкому кругу

пациентов может реально переломить ситуацию с недостаточно эффективным лечением гипертензии [1, 2]. Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки. При этом следует помнить, что при монотерапии удается достигнуть целевого АД (< 140/90 мм рт. ст.) в среднем только у 30–40% больных АГ. Анализ, проведенный по результатам крупномасштабных исследований, показал, что комбинированная терапия была необходима 62% пациентам в исследовании ALLHAT, 84% – в исследовании INVEST, 92% – в исследовании LIFE [3, 6, 7].

Одно из наиболее перспективных направлений современной комбинированной терапии – использование фиксированных комбинаций. Такой подход основан на целом ряде преимуществ: взаимное потенцирование эффекта отдельных препаратов комбинации, эффективная защита органов – мишеней, простота назначения и титрования дозы, снижение частоты нежелательных явлений, улучшение приверженности к лечению и уменьшение его стоимости [2].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению артериальной гипертонии (ESC/ESH) 2013г. признается важность препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Британские рекомендации по лечению АГ, вышедшие при поддержке Национального института здоровья и клинического мастерства (NICE), указывают на преимущество комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента АПФ (иАПФ) и антагониста кальция (АК) после безуспешной монотерапии любыми препаратами [5]. Совместное применение иАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую эффективность препаратов. Например, иАПФ подавляют активность РААС и САС, активация которых снижает действенность АК. В свою очередь, АК вызывают активацию САС, РААС и отрицательный баланс натрия, что усиливает антигипертензивную эффективность иАПФ.

Однако использование фиксированных комбинаций не лишено и определенных недостатков. Это касается менее гибкого режима дозирования и сложности интерпретации побочных эффектов, дифференцировать происхождение которых в данном случае трудно. Поэтому **целью** настоящего исследования являлось не только оценка эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) свободной и фиксированной комбинаций иАПФ и АК, в том числе неконтролируемой, на фоне приема блокаторов РААС (иАПФ или БРА), диуретиков, бета-блокаторов, но и частота выявления побочных эффектов.

**Материалы и методы.** В рамках одноцентрового, открытого наблюдательного исследования с последовательным включением пациентов обследовано 66 человек (38 мужчин, 28 женщин) с АГ II-III степени, в возрасте от 52 до 72 лет (средний возраст  $60 \pm 9,2$

лет). Средние цифры систолического АД (САД) –  $165,2 \pm 10,1$  мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) –  $97,2 \pm 9,7$  мм рт. ст (табл. 1). Диагноз установлен на основании данных анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемого контингента ( $M \pm SD$ )

Показатели	Значение
Возраст, годы	$60 \pm 9,2$
Длительность АГ, годы	$14,4 \pm 8,4$ лет.
САД, мм рт.ст.	$165,2 \pm 10,1$
ДАД, мм рт.ст.	$97,2 \pm 9,7$
ЧСС, уд. мин.	$74,9 \pm 4,1$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,5 \pm 6,1$
Курение, %	20
Ожирение, %	53,1
МС, %	37,5
СД, %	12,5
Дислипидемия, %	59,4

Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, дисфункция синусового и атриовентрикулярного узлов, гемодинамически значимые пороки сердца, ХСН II-III ФК (по NYHA), почечная и печеночная недостаточность, прием более 4-х классов АГП. По данным анамнеза, все пациенты до включения в исследование получали антигипертензивную моно- или комбинированную АГТ, согласно рекомендациям [1]. Из рекомендованных препаратов иАПФ составили 56% , диуретики – 15%, блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) – 10%, АК– 11%, бета-блокаторы – 12%. Все пациенты на момент включения в исследование имели цифры АД выше целевого уровня. Пациенты вместо исходной моно- или комбинированной терапии получали свободную (иАПФ + амлодипин) или фиксированную комбинацию ИАПФ и АК (Престанс, Servier) утром в начальной дозе 5 мг/5 мг в течение 2 недель с последующим увеличением дозы до 10 мг/5 мг, 5мг/10мг или 10 мг/10 мг при необходимости. Прием бета-блокаторов, диуретиков,

назначенных по показаниям, был в неизменной дозе на протяжении всего исследования. При последовательном включении пациентов каждый нечетный пациент получал фиксированную комбинацию препаратов, каждый четный пациент – свободную.

Всем пациентам исходно и через 2, 4, 16 недель после начала терапии проводили общеклиническое и лабораторное обследование, оценку офисного АД. Измерение АД и ЧСС выполнялось врачом в период с 8.00 до 12.00 до очередного приема АГП. В ходе каждого визита выполнялось 3 измерения АД и ЧСС с интервалом 1 минута в положении сидя. Оценку суточных показателей АД проводили исходно и через 16 недель по данным бифункционального суточного мониторирования АД (СМАД) прибором ВРLab ООО «Петр Телегин». Измерения АД, ЧСС осуществлялись каждые 15 минут днем и каждые 30 минут в ночное время (более частое проведение измерений в ночное время приводит к нарушению сна, что сказывается на достоверности результатов). Оценивались показатели: суточное, дневное и ночное систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД), пульсовое АД, центральное давление (ЦД). За рекомендуемые «нормальные» значения показателей приняты <135/85 в период бодрствования, < 120/70 в период сна, ПАД < 53 мм. рт. ст. Нагрузка давлением: индексы 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: нормальное «оптимальное» снижение АД в пределах 10-20 % (дипперы), снижение АД 0-10 % (нон-дипперы), ночное повышение АД - суточный индекс < 0% (найт-пикеры), снижение АД более 20 % (овер-дипперы).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica v. 6.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Согласно Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1], больные высокого и очень высокого риска нуждаются в комбинированной терапии. 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 препарата. По результатам исследования, необходимый гипотензивный эффект (целевые цифры АД) достигнут у 80 % пациентов. По результатам офисного измерения артериального давления отмечено достоверное снижение показателей САД, ДАД, как у пациентов, принимавших свободную комбинацию иАПФ и АК, так и пациентов, находящихся на фиксированной терапии. При этом отмечено, что более выраженное снижение АД в течение первых 2-х недель регистрируется у пациентов, принимавших свободную комбинацию. Однако в дальнейшем отмечается более выраженный эффект у

пациентов, находящихся на терапии фиксированной комбинацией препаратов (Престанс, Servier) (рисунок 1).

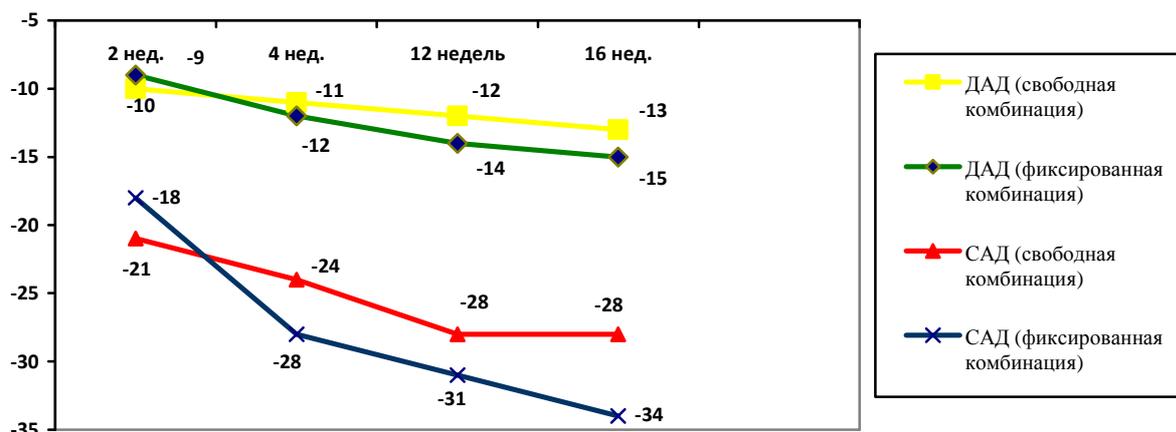


Рисунок 1. Влияние свободной и фиксированной комбинации АГП на показатели офисного АД.

По результатам САД, на фоне терапии, фиксированной (Престанс, Servier) и свободной комбинацией иАПФ и АК, отмечено достоверное снижение показателей САД на 33% и на 31%, ДАД на 14,8% и на 14,2%, ПАД на 24% и на 23,1%, САД на 25% и на 24,1% соответственно. Выявлено достоверное снижение показателей нагрузки по индексу времени ИВ САД на 63,1% и на 59,8%, ИВ ДАД на 48% и на 44%, вариабельности САД на 16,6% и 15,9%, ДАД на 15,1% и на 15% соответственно ( $p < 0,05$ ). Пациенты с высоким АД и нарушениями суточного профиля АД имеют потенциально высокий риск развития гипоперфузионных осложнений со стороны миокарда и головного мозга. По данным исследования, у пациентов из трех патологических типов суточного профиля АД чаще встречались типы «нон-дипперы» и «овер-дипперы». На фоне терапии фиксированной комбинацией (Престанс, Servier) достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшился суточный профиль САД, у 82% пациентов регистрировалась оптимальное снижение АД в ночные часы («диппер») при исходном показателе 51%. У пациентов, принимающих свободную комбинацию, выявлены менее выраженные положительные результаты – 74% при исходных – 54%. При этом из патологических профилей АД сохраняется большое количество пациентов с недостаточным снижением показателей АД в ночные часы («нон-дипперы») и с увеличением показателей АД в ночные часы («найт-пикер»).

Следует отметить, что иАПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом. Анализ данных биохимического исследования показал, что существенной динамики показателей липидного и углеводного обменов на фоне проводимой терапии не выявлено ( $p < 0,05$ ).

Проведена оценка частоты и причин выбытия пациентов из исследования. Настоящее исследование закончило 60 пациентов (90,9%). Среди причин выбытия из исследования: 1 пациент (1,5%) – в связи с отказом от приема препаратов, 1 пациент (1,5%) – в связи с неэффективностью терапии, 4 пациента (6%) – в связи с возникновением нежелательных явлений. Анализ выбытия пациентов в зависимости от приема фиксированной или свободной комбинации препаратов показал, что из 6 выбывших пациентов 5 были в группе свободной комбинации. Анализ наиболее частых причин нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. Анализ наиболее частых причин нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии.

При анализе причин выбытия в связи с нежелательными явлениями выявлено, что 3 человека покинули исследование по причине выраженных отеков нижних конечностей и 1 пациент – из-за возникновения кашля. В остальных случаях коррекция дозировки или перенос времени приема препарата с утренних часов на вечернее время улучшил ситуацию.

Таким образом, применение свободной и фиксированной комбинаций ИАПФ и АК продемонстрировало свою эффективность в контроле среднего и пульсового артериального давления, которое в настоящее время рассматривается как существенный фактор неблагоприятной динамической прессорной нагрузки на органы – мишени. На фоне терапии отмечено улучшение суточного профиля АД. Однако на фоне применения фиксированной комбинацией ИАПФ и АК (Престанс, Servier) нормализация суточного профиля АД более выражена. Уменьшение количества нежелательных явлений, снижение частоты появления побочных эффектов при грамотном подборе препаратов для совместного применения происходит потому, что одно из лекарств в комбинации «противостоит» побочным эффектам другого, что наиболее выражено при приеме фиксированных комбинаций.

**Выводы.** Фиксированная комбинация ИАПФ И АК (Престанс, Servier) обладает более выраженным антигипертензивным эффектом, оказывает благоприятное

органопротективное действие и минимизирует количество нежелательных явлений у пациентов даже с неконтролируемой АГ.

### Список литературы

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010; 3: 5–26.
2. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. // РМЖ. Кардиология. – 2010. – Т. 18, № 22. – С. 1290–1298.
3. 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.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380(9859):2224-2260.
5. NICE update of Clinical Guideline 18 and 34 on Essential Hypertension in adult. 2011
6. 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.
7. 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.

### Рецензенты:

Хибин Л.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СГМА Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск.

Михалик Д.С., д.м.н., заведующий кафедрой педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО СГМА Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск.