

- uncomplicated hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): 572–7.
38. Omvik P, Leer J, Istad H, Westergren G. Equal Efficacy and Improved Tolerability with 50 mg Controlled-Release Metoprolol Compared with 100 mg Conventional Metoprolol in Hypertensive Patients. *Am J Ther* 1994; 1 (1): 65–73.
39. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579–88.
40. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103 (13): 1721–6.
41. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of Controlled Release/Extended Release Metoprolol on Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Hypercholesterolemia: A 3-Year Randomized Study. *Stroke* 2002; 33 (2): 572–57.
42. Singh BN. CIBIS, MERIT-HF and COPENICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and anti-fibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (2): 107–10.
43. Hjalmarson A. Effects of beta-blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80 (9B): 35J–9J.
44. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320: 581–8.
45. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101 (6): 616–23.
46. Viskin S, Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2 (6): 492–7.
47. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fund & Clin Pharmacol* 2001; 15: 95–109.
48. Sharpe N. Benefit of beta-blockers for heart failure: proven in 1999. *Lancet* 1999; 353: 1988–9.
49. Bristow MR. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
50. Lonn E, McKelvie R. Drug treatment in heart failure. *BMJ* 2000; 320: 1188–92.
51. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2002; 1: 27–8.
52. Национальные рекомендации ОССН, РКО и PHMOT по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). 2013.
53. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
54. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
55. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. Metoprolol controlled release extended release in patients with severe heart failure. Analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932–8.
56. Deedwania PC, Gottlieb S, Gbali JK et al. Efficacy, safety and tolerability of betaadrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1300–9.
57. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (3): 491–8.
58. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
59. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101 (4): 378–84.
60. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9377): 7–13.
61. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25 (15): 1341–62.
62. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (15): e1–e90.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в лечении пациентов с артериальной гипертензией

А.И. Мартынов, И.В. Урлаева, Е.В. Акатова, О.П. Николин

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Согласно рекомендациям European Society of Hypertension 2013 г. лечение артериальной гипертензии возможно любой из известных групп антигипертензивных препаратов. При этом нередко приходится прибегать к разным комбинациям препаратов. В данной ситуации комбинация препаратов в фиксированной дозе значительно облегчает задачу и увеличивает приверженность пациентов лечению. Результаты многочисленных исследований показали, что периндоприл достоверно снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту развития инфаркта миокарда, а комбинация его с антагонистом кальция делает препарат еще более эффективным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприл, Престариум, Престанс, ASCOT, EUROPA, PROGRESS, STRONG, SYMBIO, PERSPECTIVA.

Perindopril is angiotensin-converting enzyme inhibitor in treatment patients with arterial hypertension

AI.Martynov, IV.Urlaeva, Ye.V.Akatova, O.P.Nikolin

Summary

According to the 2013 ESH guidelines, it is possible to use any group of known antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension. But we often have been using different combinations of drugs. In this situation, using drugs combination in fixed dosage increases patients acceptance of therapy and makes treatment easier. According to the results of the numerous studies, perindopril statistically significant reduces total and cardiovascular mortality and the incidence of myocardial infarction. The combination of perindopril and calcium antagonist makes the drug more effective.

Key words: arterial hypertension, perindopril, Prestarium, Prestance, ASCOT, EUROPA, PROGRESS, STRONG, SYMBIO, PERSPECTIVA.

Сведения об авторах

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Урлаева Инна Владимировна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Акатова Евгения Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Николин Олеся Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Престариум (периндоприл) – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) длительного действия, угнетающий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также распад брадикинина. В результате применения периндоприла в организ-

ме человека происходит ингибирование АПФ в кровеносных сосудах на системном и тканевом уровнях. Престариум успешно применяется при лечении артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности (СН) более 10 лет. При АГ клиническая эффективность

периндоприла сопровождается доказанным 24-часовым действием, что обеспечивает улучшение приверженности пациентов лечению. Престариум обладает дополнительными кардиоваскулярными свойствами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и регресс ремоделирования крупных и мелких артерий резистивного типа. Благодаря ингибированию АПФ и кининазы периндоприл обладает способностью регулировать фибринолиз в сосудах, что имеет очень важное значение в уменьшении частоты возникновения острого и повторного инфаркта миокарда (ИМ) и cerebrovasкулярных событий. При СН Престариум продемонстрировал способность уменьшать возникновение острых гемодинамических нарушений сразу после начала терапии и достигать оптимального ингибирования АПФ, благодаря простоте титрования (в один этап), до достижения рекомендованной целевой дозы.

Уже более 20 лет АПФ являются жизненно необходимыми при лечении АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Помимо своих вазопротекторных свойств, ИАПФ неоднократно продемонстрировали замедление прогрессирования заболеваний почек, миокарда и сосудов и снижение смертности при этих заболеваниях. Поэтому ИАПФ рекомендуют при лечении СН, в постинфарктном периоде и при диабетической нефропатии. Престариум (периндоприл) является пролекарством и в организме человека гидролизуется в активный метаболит периндоприлат. Большинство экспериментальных и клинических исследований были посвящены изучению периндоприла при АГ, СН, ишемической болезни сердца (ИБС), cerebrovasкулярных заболеваниях и сахарном диабете.

На сегодняшний день имеется огромная база данных прошедших клинических исследований по периндоприлу. Одним из первых крупных исследований было многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование по профилактике ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [1]. Данное исследование проводилось в течение 6 лет при участии 19 342 пациентов из Великобритании, Ирландии и скандинавских стран [2, 3]. Цель его состояла в том, чтобы доказать возможность снижения риска развития нефатального ИМ и смерти от ИБС у больных АГ, имеющих по крайней мере 3 дополнительных фактора риска (ФР) развития ССЗ путем применения двух разных стратегий лечения: антигипертензивной и гиполипидемической (рис. 1).

В процессе исследования изучались 2 направления: 1-я ветвь исследования – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) [2], в котором принимали участие 19 257 больных АГ (средний возраст 63 года, уровень артериального давления – АД – 160/100 мм рт. ст. у нелеченых пациентов и 140/90 мм рт. ст. при лечении одним препаратом или более), а также пациенты как минимум с тремя из 11 доказанных ФР ССЗ. В этой ветви исследования ASCOT осуществлялось сравнение эффективности традиционного (β -адреноблокатор – β -АБ – атенолол + диуретик бендрофлуметиазид) на период начала исследования и современного (антагонист кальция – АК – амлодипин + ИАПФ периндоприл) режима терапии в отношении риска развития нефатального ИМ и смерти от ИБС у больных АГ.

Эффективность 2-й (гиполипидемической) стратегии лечения изучалась в другой ветви исследования – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) [1, 4, 5] – у пациентов, принявших участие в нем, в анамнезе имело место наличие ИМ и стенокардии напряжения. Иными словами, в случае успешной реализации двух выбранных стратегий лечения (антигипертензивной и гиполипидемической) больных АГ в распоряжении практикующих врачей должны были появиться реальные подходы, позволяющие снизить (а значит, и предупредить) риск развития ИБС у данной категории пациентов.

Исследование ASCOT-LLA было завершено раньше планируемого времени в силу очевидных преимуществ аторвастатина по сравнению с плацебо. Через 1 год лечения концентрация общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов в крови пациентов, получавших аторвастатин, уменьшилась по сравнению с плацебо, соответственно, на 1,3, 1,2 и 0,3 ммоль/л. Концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) оказалась сопоставимой в двух сравниваемых группах больных АГ. Частота развития первичной конечной точки – КТ (нефатальные ИМ, включая безболевые формы и смерть от ИБС) составила 1,9% в группе аторвастатина и 3,0% у пациентов, получавших плацебо (рис. 2).

Результаты исследования ASCOT-BPLA [4] появились на 2 года позже. Два сравниваемых режима терапии обеспечили эффективное снижение АД у больных АГ. Так, в группе пациентов, получавших амлодипин + периндоприл, АД снизилось на 27,5/17,7 мм рт. ст., а у пациентов, принимавших комбинацию атенолола + бендрофлуметиазид, – на 25,7/15,6 мм рт. ст. Частота случаев нефатального ИМ, включая безболевые формы, а также смерти от

Рис. 1. Дизайн исследования ASCOT.

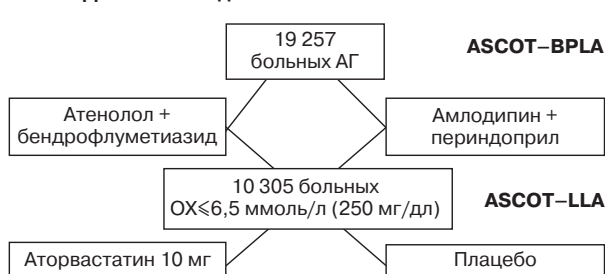


Рис. 2. Нефатальный ИМ и смерть от ИБС в исследовании ASCOT-LLA.

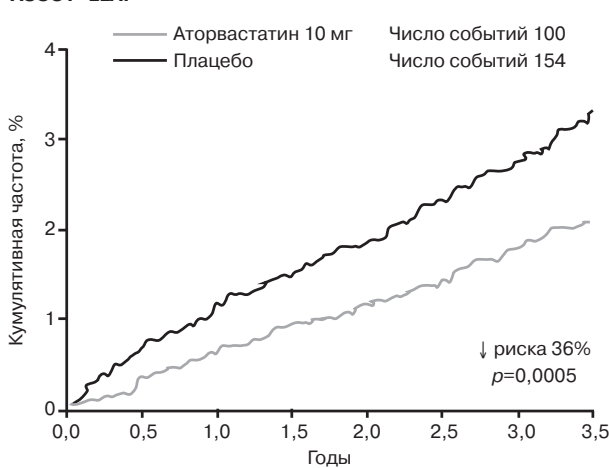


Рис. 3. Нефатальный ИМ (включая безболевые формы) и смерть от ИБС в исследовании ASCOT-BPLA.



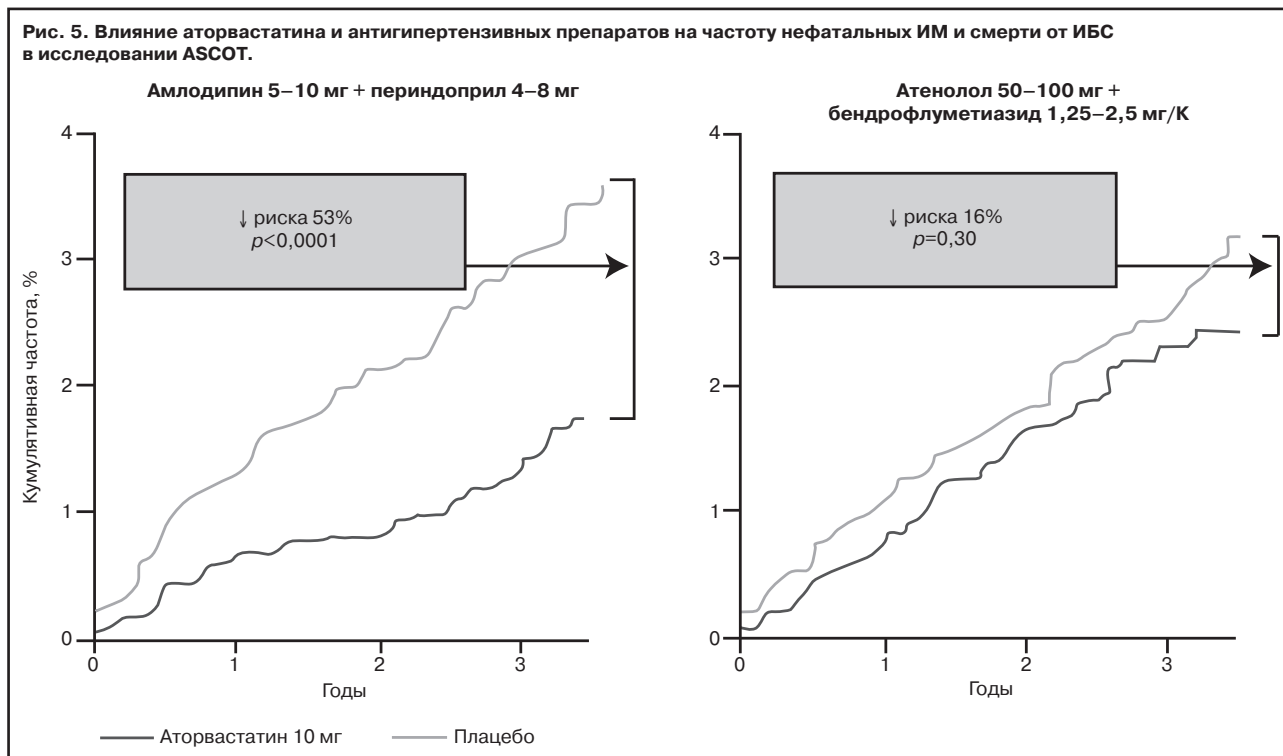
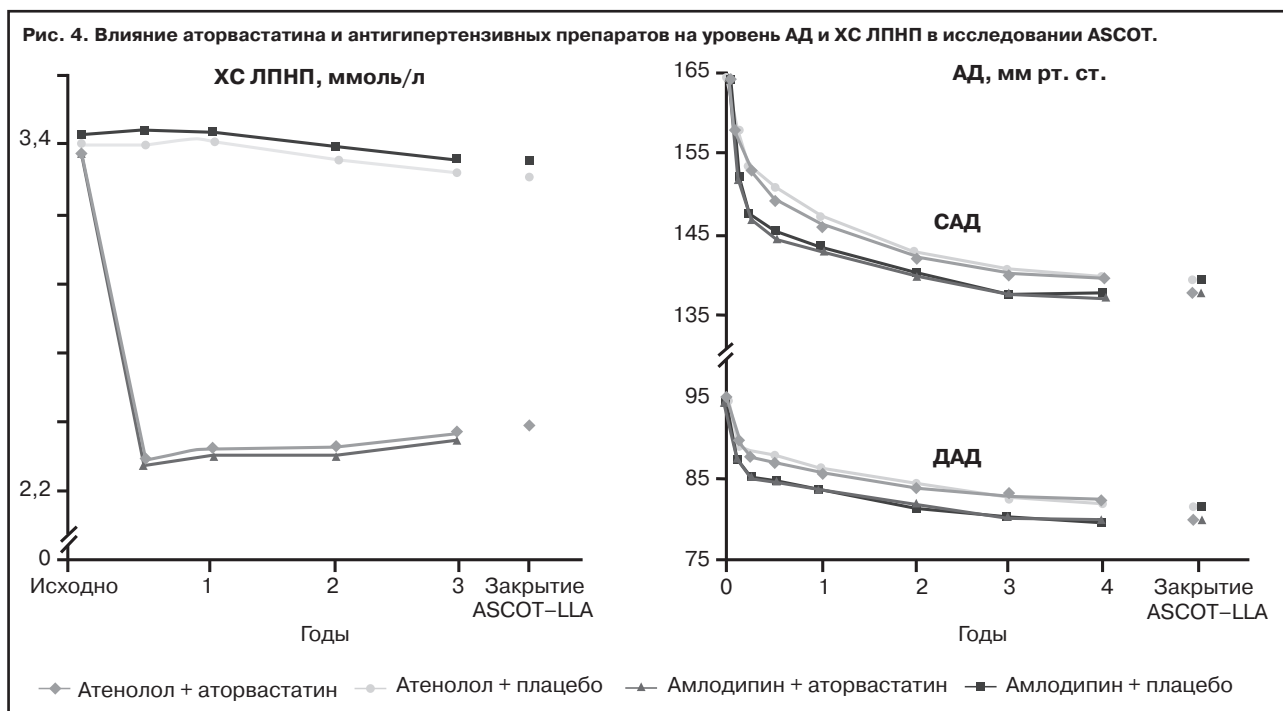
ИБС в двух группах больных составила 429 (5%) и 474 (5%); рис. 3.

Было обнаружено снижение риска развития нефатальных ИМ с исключением безболевого форм и смерти от ИБС на 13%, всех коронарных событий – также на 13%, всех коронарных событий и процедур – на 16%, общей смертности – на 11%, сердечно-сосудистой смертности – на 24% и на 23% – фатальных и нефатальных инсультов.

Итак, в распоряжении авторов анализа оказались данные 10 305 больных АГ, участвовавших в гипотипидемической ветви исследования ASCOT-LLA [5], которые принимали аторвастатин (10 мг/сут) против плацебо, а также амлодипин + периндоприл против атенолола + бендрофлуметиазид (группа ASCOT-BPLA). Как уже указывалось ранее, к завершению 1-го года наблюдения уровни ОХ и ХС ЛПНП снизились на 1,3 и 1,2 ммоль/л соответственно,

а к концу исследования – на 1,0 и 1,0 ммоль/л соответственно. Существенных различий в динамике концентрации ОХ и ХС ЛПНП у больных АГ, находящихся на терапии комбинациями амлодипин + периндоприл и атенолол + бендрофлуметиазид, обнаружено не было (рис. 4).

Однако у первых имелась тенденция к небольшому повышению уровня ХС ЛПВП и на аторвастатине, и на плацебо, в то время как при лечении комбинацией атенолол + бендрофлуметиазид отмечалось некоторое снижение концентрации данного параметра. К завершению исследования ASCOT-LLA у больных АГ наступило примерно равное снижение АД (см. рис. 4), которое составило 138,3/80,4 мм рт. ст. (группа аторвастатина) и 138,4/80,4 мм рт. ст. (группа плацебо). В среднем различия по уровню АД между двумя режимами антигипертензивной терапии составили 2,9/2,0 мм рт. ст. в пользу лечения, основанного на амлодипине.



При объединении результатов двух режимов антигипертензивной терапии было установлено, что риск развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС (первичная КТ) был достоверно ниже в группе atorvastatina, чем у больных АГ, принимавших плацебо. Однако в сравнении с плацебо atorvastatin оказал разное влияние на риск развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС у больных, находящихся на лечении комбинациями амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид. Так, снижение риска развития первичной КТ в группе пациентов с АГ, принимавших амлодипин + периндоприл, составило 53% (!), а в группе ателолол + бендрофлуметиазид – только 16% (рис. 5).

Достоверность различий носила пограничный характер (гетерогенность $p < 0,025$). Подобные же различия были обнаружены и в отношении такой вторичной КТ, как все сердечно-сосудистые события и процедуры: для режима терапии, основанного на амлодипине, снижение риска составило 27%, а для лечения, основанного на ателололе, – всего 15% (рис. 6).

Снижение же риска возникновения фатальных и нефатальных инсультов на фоне лечения atorvastatinом в двух сравниваемых режимах антигипертензивной терапии составило 31 и 24% для групп амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид соответственно.

Было продемонстрировано, что АД в аорте (центральное) отличается от АД на плечевой артерии, и именно оно определяет поражение органов-мишеней и развитие кардиоваскулярных осложнений. Исследование ASCOT-SAFE показало, что достигнутое в конце наблюдения центральное АД было на 4,7 мм рт. ст. ниже на фоне лечения комбинацией амлодипин + периндоприл, что могло ассоциироваться со снижением риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Снижению вариабельности офисного АД на фоне терапии в последнее время придают большое значение. Так, в исследовании ASCOT повышенная вариабельность АД ассоциировалась с увеличением риска возникновения инсульта и коронарных событий. В исследовании ASCOT-variability было продемонстрировано, что на фоне лечения комбинацией амлодипин + периндоприл вариабельность систолического АД (САД) от визита к визиту была меньше на протяжении длительного периода по сравнению с лечением комбинацией β -АБ + диуретик. Иными словами, пациенты были лучше защищены от ситуационных эпизодов повышения АД (кризы, стрессовые ситуации, физические нагрузки, изменения погодных условий и др.).

В рамках исследования ASCOT-ABPM было также проведено дополнительное исследование с оценкой амбулаторного мониторинга АД у 1900 пациентов на протяжении 5,5 года с целью изучения эффективности терапии комбинацией амлодипин + периндоприл в сравнении с лечением β -АБ + диуретик. При лечении амлодипин + периндоприл ночное САД снижалось на 2,2 мм рт. ст. больше, чем при лечении β -АБ + диуретик. Такое различие между группами по уровням ночного АД ассоциировалось с более выраженным снижением риска развития коронарных событий (на 13%) и инсультов (на 23%) при лечении комбинацией амлодипин + периндоприл.

Еще одно крупное рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование – EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators), в котором изучалась способность периндоприла уменьшать смертность от ССЗ, частоту ИМ и остановку сердца в широкой популяции больных со стабильной ИБС, не имеющих СН или выраженной АГ [6].

Впервые изучалось лечебное воздействие ИАПФ на популяцию, состоящую исключительно из больных со стабильной ИБС без СН, независимо от возраста, наличия факторов сердечно-сосудистого риска и состояния функции ЛЖ. Исследовалась гипотеза, может ли присоединение 8 мг периндоприла в течение 4 лет к современной терапии стабильной ИБС уменьшить риск развития комби-



•
•
•

нированной КТ (первичная цель) – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешно проведенной сердечной реанимацией [7].

После вводного периода, когда все больные получали периндоприл 4 мг, а затем 8 мг 1 раз в день, 12 218 больных с ИБС, отвечающих критериям включения, были рандомизированы в две группы: получающих периндоприл 8 мг (6110 больных) и плацебо (6108 больных); рис. 7.

Средняя длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года. Большинство больных получали самую современную терапию атеросклероза и ИБС. В ходе исследования периндоприл продемонстрировал хорошую переносимость: через 3 года 81% больных в группе ИАПФ и 84% больных в группе плацебо продолжали принимать предписанный препарат (побочные эффекты встречались редко). Лечение периндоприлом ассоциировалось со значительным снижением риска развития первичной КТ (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией) на 20%.

Благоприятный эффект периндоприла на первичную цель наблюдался среди разных подгрупп больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ. Выгода от лечения периндоприлом была у

больных на фоне β -АБ и липидснижающих средств, около 92% больных получали ацетилсалициловую кислоту.

По сравнению с группой плацебо лечение периндоприлом ассоциировалось с уменьшением всех вторичных КТ, из которых достоверно снизились такие, как первоначальная суммарная КТ (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, остановка сердца с успешной реанимацией), на 14%. Значительно (на 39%) снизилась необходимость в госпитализации больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием СН. По результатам ретроспективного анализа, препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ: риск достоверно уменьшился на 24%, общая смертность снизилась на 46%, смерть от ССЗ – на 41% (рис. 8).

Положительный результат исследования EUROPA имеет огромное значение для реальной клинической практики. Отличительной особенностью этого исследования было включение самой многочисленной группы больных со стабильной ИБС без признаков СН. Доказана возможность улучшения прогноза у больных с ИБС с относительно низким риском осложнений. Это дало клиницистам новую возможность с помощью периндоприла уменьшить частоту ССО и их неблагоприятных последствий при этом распространенном заболевании [4, 8].

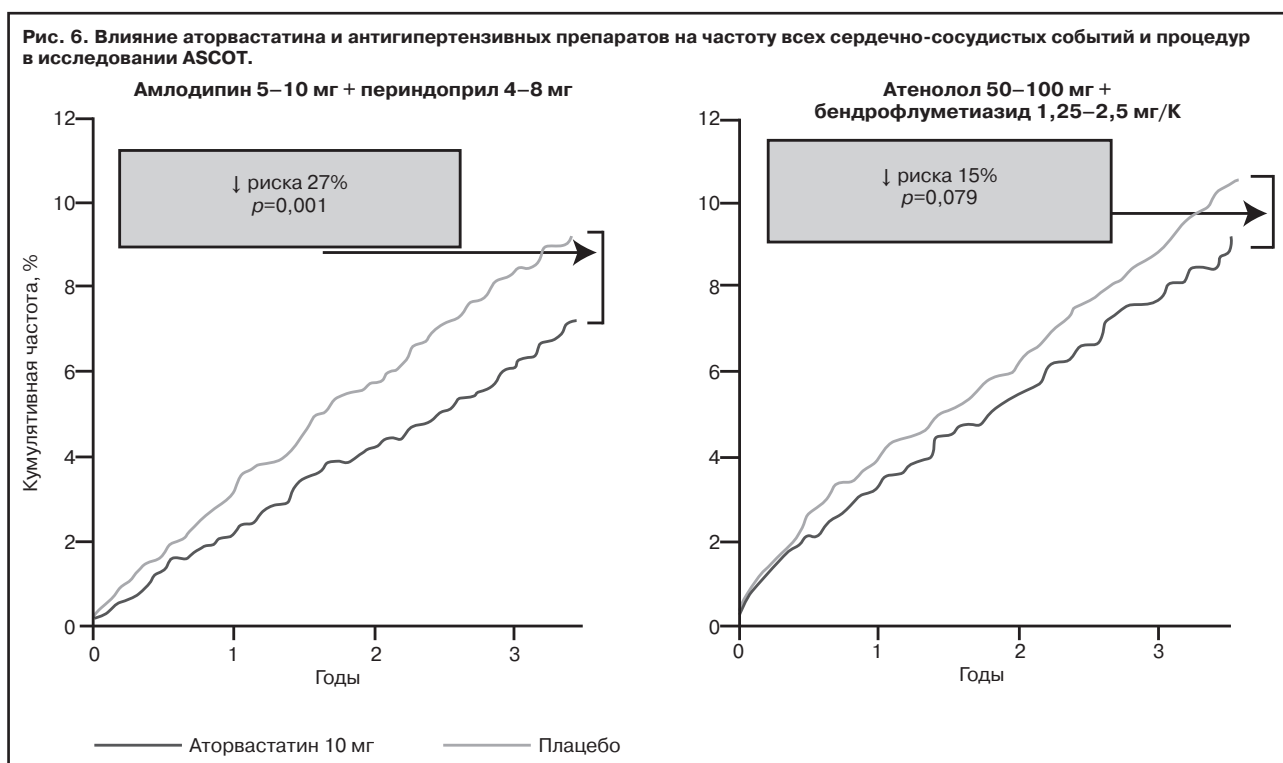
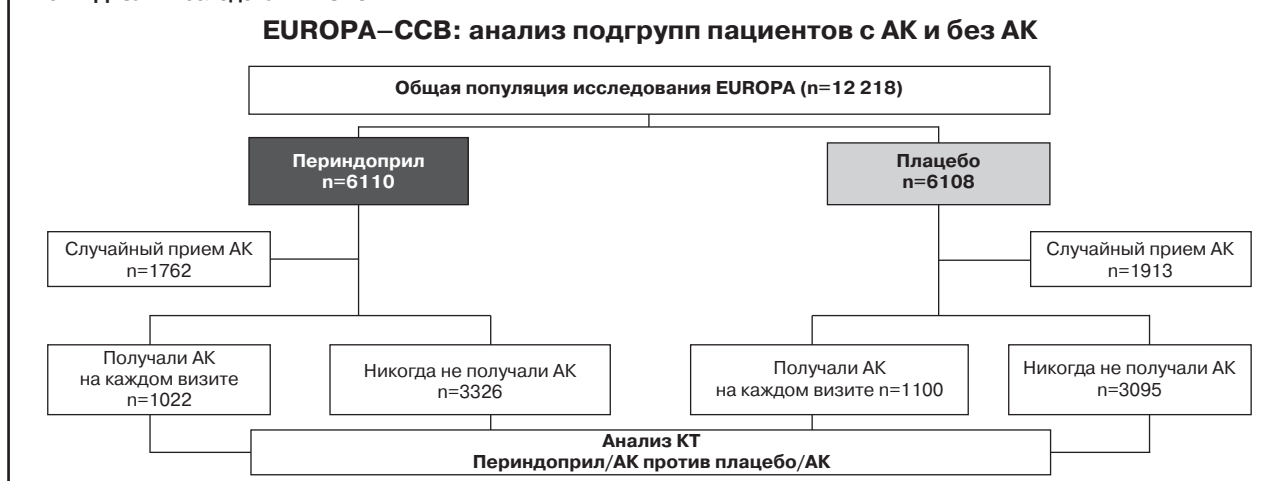


Рис. 7. Дизайн исследования EUROPA.



Данные исследования EUROPA существенно расширили круг больных, получавших реальные выгоды от лечения периндоприлом, за счет превентивного применения его при стабильной ИБС. Эта группа больных включает не только больных стабильной стенокардией, но и лиц после разных процедур реваскуляризации миокарда, а также после ранее перенесенного ИМ. Более того, лечение периндоприлом оказывается эффективным у данной категории больных независимо от наличия или отсутствия стенокардии и уровня АД, сопутствующего лечения и других заболеваний.

Следующим важным этапом в изучении влияния ИАПФ на течение заболеваний системы кровообращения стало исследование PROGRESS, в котором изучалась возможность предупреждения повторного мозгового инсульта с помощью периндоприла [9]. Предполагалось, что ФР возникновения повторного нарушения мозгового кровообращения, по-видимому, те же, что и для первичного инсульта. В частности, большое значение придавалось уровню АД, однако количественные параметры такой связи уточнить не удавалось. По результатам 4-летнего наблюдения больных без АГ и с АГ с анамнезом цереброваскулярных заболеваний (мозговой инсульт разной этиологии, транзиторная ишемическая атака) установлено, что в группе активного лечения (монотерапия периндоприлом или в комбинации с индапамидом) в сравнении с больными, получавшими плацебо, отмечено уменьшение случаев повторного инсульта на 28%, других ССО – на 26% (рис. 9, 10).

Было отмечено снижение на 38% случаев развития нефатального ИМ, на 34% снизилось число больных с деменцией, и на 25% ниже была частота случаев инвалидности (вторичные цели). Наибольшая эффективность была продемонстрирована в группе больных, получавших комбинацию периндоприла с индапамидом. Тем самым была доказана реальная польза от применения АД-снижающей терапии с помощью ИАПФ периндоприла в комбинации с индапамидом как у больных АГ, так и у лиц без таковой с цереброваскулярными заболеваниями.

По фиксированной комбинации Престариума А и АК амлодипина (Престанс, доступные дозы 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) было проведено два крупных исследования – STRONG и SYMBIO. В исследовании STRONG изучалось антигипертензивное действие фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных с неконтролируемой АГ и было выявлено значительное снижение АД [10]. Антигипертензивная эффективность Престанса оценивалась при участии 1250 пациентов с АГ средней или тяжелой степени на протяжении 8 нед. При этом нормализация АД была достигнута у 62% пациентов в этой подгруппе с тяжелым состоянием. В конце 8-недельного периода лечения было установлено достоверное снижение среднего АД на 41,9/23,2 мм рт. ст. Более того, у пациентов с АГ тяжелой степени (САД > 180 мм рт. ст.; n=161) снижение АД было даже более выраженным: на 63,2/29 мм рт. ст. При этом АД снижалось в ранние сроки от начала лечения и продолжало постепенно снижаться на протяжении следующих недель и месяцев терапии.

Представляет интерес отдельный анализ эффективности Престанса у больных с неэффективной ранее моно- и комбинированной терапией (субанализ исследования STRONG) [11]. Неконтролируемая АГ (на фоне моно- или комбинированной терапии) была у 855 пациентов. Среднее АД на исходном этапе составило 166/99 мм рт. ст. Все пациенты были переведены на Престанс и наблюдались в течение 2 мес. В общей популяции нормализация АД была достигнута у 80,5% пациентов.

В другом исследовании (SYMBIO) также были показаны благоприятные эффекты Престанса в разных дозах в различных клинических ситуациях [12, 13].

Еще одно 8-недельное исследование (PERSPECTIVA) было проведено с применением Би-Престанса украинскими учеными. В исследование включили 732 пациента в возрасте от 40 до 75 лет с эссенциальной АГ, которые

Рис. 8. Результаты ретроспективного анализа исследования EUROPA. Клиническая синергия режима лечения, включающего периндоприл и АК, проявляется в более выраженной пользе этой комбинации в снижении заболеваемости и смертности по сравнению с комбинацией плацебо и АК.

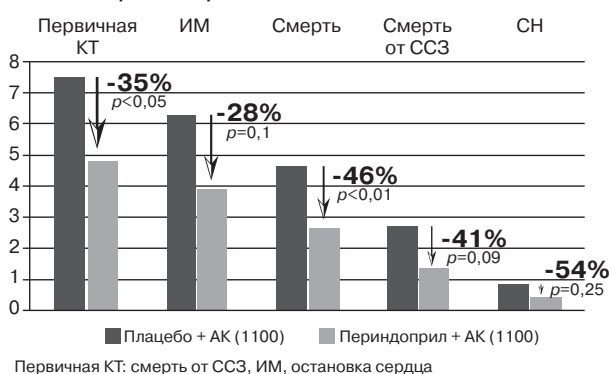


Рис. 9. Снижение риска развития повторного инсульта на 28%.

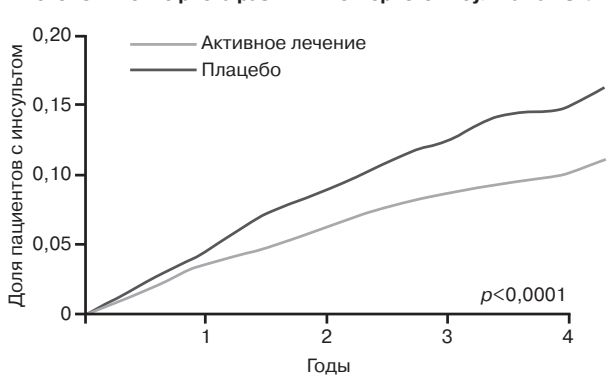
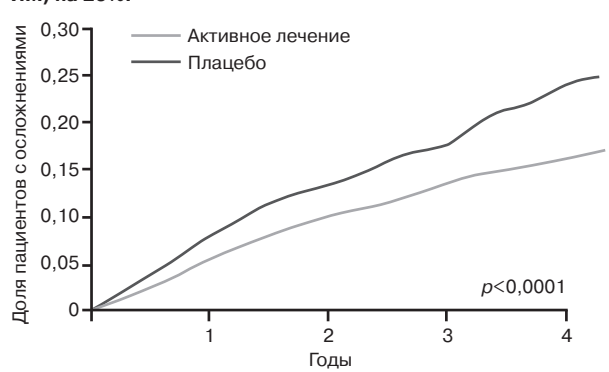


Рис. 10. Снижение частоты развития ССО (смерть, инсульт, ИМ) на 26%.



ранее не лечились (уровень АД 160/100–200/120 мм рт. ст.) или принимали неэффективную антигипертензивную монотерапию любым препаратом, кроме периндоприла (уровень АД 140/90–200/120 мм рт. ст.), или два антигипертензивных препарата (исключая периндоприл). Пациентам с неконтролируемой АГ назначали фиксированную комбинацию амлодипин/периндоприл в разных дозировках – 5/5, 10/5, 10/10 мг 1 раз в сутки.

Назначение фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин в разных дозировках на протяжении 2 мес приводило к достоверному снижению САД и диастолического АД (ДАД) в общей популяции в среднем на 38,8 и 20,5 мм рт. ст. соответственно, а у пациентов с тяжелой АГ – в среднем на 48,2 и 25,3 мм рт. ст.

Эффективность фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин не зависела от терапии, которую пациент принимал раньше. У пациентов, находившихся на монотерапии и переведенных на лечение Би-Престариумом, было получено дополнительное снижение АД в среднем на 38/20 мм рт. ст.

Частота побочных явлений на фоне терапии Би-Престариумом была невысокой (6%), и ни у одного пациента терапия не отменялась, что, с одной стороны, объяснялось рандомизацией пациентов (в исследование не включались те, кто имел непереносимость ИАПФ или амлодипина), с другой – нивелированием одним компонентом побочного эффекта другого компонента комбинации. Так, частота возникновения периферических отеков (побочный эффект, характерный для АК) составила всего 1%, что значительно меньше, чем при монотерапии амлодипином.

Эффективное снижение АД на фоне Би-Престариума и хорошая его переносимость обусловили достоверное повышение приверженности пациентов лечению: доля пациентов с высокой приверженностью увеличилась с 13,8 до 54,8%, в то время как доля больных, характеризующихся низкой приверженностью, уменьшилась с 64 до 6%. Во многом этому способствовал и удобный режим назначения препарата – 1 таблетка 1 раз в сутки [14].

Таким образом, можно сделать вывод, что фиксированная комбинация периндоприл + амлодипин продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность при назначении широкому кругу пациентов с АГ в реальной клинической практике [15].

Одна из основных проблем лечения больных АГ – отсутствие должного контроля за уровнем АД. Решение этой проблемы связано не только с поиском оптимального для данного больного антигипертензивного препарата, но и с назначением комбинации препаратов. Комбинации препаратов всегда имеют преимущества по сравнению с монотерапией в снижении АД. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет решить все эти проблемы, и поэтому их применение рекомендуется авторитетными экспертами в плане оптимизации лечения АГ. Очевидно, что сегодня Престанс можно смело назвать одной из наиболее рациональных фиксированных комбинаций, так как:

- ее компоненты воздействуют на разные звенья патогенеза АГ;
- эффективность в контроле АД и снижении частоты ССО доказана в многоцентровых исследованиях;
- существует в оптимальных разных дозировках, что позволяет индивидуализировать лечение пациента;
- длительное применение не приводит к долгосрочным побочным явлениям, таким, например, как развитие сахарного диабета или нарушение липидного спектра, которые возникают чаще на фоне лечения комбинацией β-АБ + диуретик.

Для клинической практики важно, что назначение Престанса безопасно и может осуществляться врачами как первичного, так и вторичного звена лечения больных АГ. При этом обеспечивается высокая приверженность пациентов лечению. Таким образом, более широкое назначение фиксированной комбинации Престанса сегодня может позволить улучшить ситуацию с контролем АД в России.

Литература

1. Sever PS, Dablof B, Poulter NR et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139–47.
2. Dablof B, Sever PS, Poulter NR 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.
3. Poulter NP, Sever PS. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Caric Print Limited* 2005; 108.
4. Sever PS, Dablof B, Poulter NR et al for the 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 (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Sever PS, Dablof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
6. EUROPEAN trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
7. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
8. The CAFE investigators, for the ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
11. Poulter NR, Sever PS, Dablof B, Wedel H. ASCOT sub-studies. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Latest perspectives on this landmark trial. 3d ed. Sberborne Gibbs 2011: 35–45.
12. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al on behalf of the ASCOTBPLA and MRC Trial Investigators. Effects of b-blockers and calciumchannel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469–80.
13. Hatala R, Bachanov K, Sidio R. SYMBIO: results of a longitudinal study of optimized blood pressurelowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. Abstracts of 20 th European hypertension society meeting, Oslo, 2010.
14. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixeddose combinations improve medication compliance: a metaanalysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
15. Drambyan M, Fljyan N, Makaryan Yu, TerMargaryan A. The influence of Prestans 10/5 (prestarium + amlodipine) on arterial hypertension and heart rate variability in elderly patients with isolated systolic hypertension. Abstracts of 20th European hypertension society. Oslo, 2010.
16. Dolan EA, Stanton AVB, Parker KH et al on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – ASCOT substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876–85.

— * —