

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180148

# Преимущества контроля за течением гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина

О.Д.Алехина, И.В.Чеснокова<sup>✉</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10  
<sup>✉</sup>che\_ir\_vlad@mail.ru

**Цель** – изучить влияние свободных и фиксированных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (периндоприла) и дигидропиридинового антагониста кальция (амлодипина) на показатели артериального давления (АД), критерии поражения органов-мишеней, приверженность терапии и качество жизни больных с гипертонической болезнью (ГБ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 92 пациента, страдающих ГБ II и III стадий. В 1-ю группу вошли больные, получавшие в течение 12 мес лечение в свободной комбинации ИАПФ (периндоприла) и амлодипина, во 2-ю – в фиксированной. Сопоставлялись изменения показателей АД, включая вариабельность АД, критерии ремоделирования органов-мишеней и качества жизни, оцененного с помощью опросника SF-36.

**Результаты.** Результаты офисного и суточного мониторинга АД на этапах исследования продемонстрировали лучший контроль всех показателей АД у больных 2-й группы, уменьшение кратко-, средне- и долгосрочной вариабельности АД. На фоне лечения фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла аргинина (Престанс) наблюдались достоверно более выраженные изменения 3 показателей ремоделирования органов-мишеней: скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, лодыжечно-плечевого индекса, а также восстановление диастолической функции левого желудочка. При этом отмечена разная позитивная динамика показателей качества жизни пациентов обеих групп исследования.

**Заключение.** Фиксированная комбинированная полнодозовая антигипертензивная терапия амлодипином и периндоприлом аргинином (Престанс) позволяет достичь целевых показателей АД (включая вариабельность АД) у большинства пациентов, страдающих ГБ II и III стадий с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Высокая приверженность терапии Престансом пациентов с ГБ позволила не только поддерживать все параметры АД на целевом уровне в течение года, но и достоверно улучшить показатели ремоделирования органов-мишеней и качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** амлодипин, гипертоническая болезнь, качество жизни, контроль артериального давления, периндоприл аргинин, ремоделирование органов-мишеней, свободные и фиксированные комбинации.

**Для цитирования:** Алехина О.Д., Чеснокова И.В. Преимущества контроля за течением гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 17–23. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180148

## Advantages of control over the course of hypertension disease with the fixed combination of amlodipine and perindopril arginine

[Clinical trial]

O.D.Alyokhina, I.V.Chesnokova<sup>✉</sup>

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10

<sup>✉</sup>che\_ir\_vlad@mail.ru**For citation:** Alyokhina O.D., Chesnokova I.V.

Advantages of control over the course of hypertension disease with the fixed combination of amlodipine and perindopril arginine. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 17–23.

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180148

**Abstract**

**Background.** To improve the prognosis and quality of life of patients with essential hypertension, it is necessary to search for combinations of antihypertensive drugs that can affect all parameters of blood pressure (BP) and restrict remodeling of target organs.

**Aim.** To study the effect of free and fixed combination of angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril arginine) and dihydropyridine calcium antagonist (amlodipine) on BP parameters, target organs damage criteria and quality of life of hypertensive patients.

**Materials and methods.** The study included 92 patients suffering from arterial hypertension (AH) II and III stages. The 1st group included patients who received within 12 months treatment in a free combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril arginine) and amlodipine, in the 2nd group – in a fixed combination. The changes in BP indices were compared, including BP variability, criteria for target organs remodeling and quality of life assessed using the SF-36 questionnaire.

**Results.** The results of office and 24-hour BP monitoring at the study stages demonstrated better control of all BP indices in patients of the 2nd group, reduction of short-, medium- and long-term BP variability. Against the background of treatment with a fixed combination of amlodipine and perindopril arginine, there were significantly more significant changes in 3 parameters of target organs remodeling: glomerular filtration rate, microalbuminuria, ankle-brachial index, and restoration of diastolic function of the left ventricle. At the same time, different positive dynamics of the quality of life indicators of patients of both study groups were noted.

**Conclusion.** Fixed combined full-dose antihypertensive therapy with amlodipine and perindopril arginine allows achieving BP targets (including BP variability) in the majority of patients with AH II and III stages with high and very high risk of cardiovascular complications. High adherence to therapy allowed not only to maintain all parameters of blood pressure at the target level within a year, but also significantly improve the parameters of target organs remodeling and the quality of life of patients.

**Key words:** amlodipine, control of blood pressure, free and fixed-dose combination, hypertension, perindopril, remodeling of target organs, quality of life.

В настоящее время в оценке эффективности лечения гипертонической болезни (ГБ) акценты сместились с контроля клинического и амбулаторного артериального давления (АД) при однократных измерениях на плечевой артерии к контролю за показателями, которые являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. К этим показателям относятся среднее суточное АД, среднее ночное АД и вариабельность АД (ВАД), так как во многих исследованиях продемонстрирован их наибольший вклад в формирование поражений орга-

нов-мишеней и сердечно-сосудистого риска [3–6]. Очевидно, что обеспечение целевых уровней АД в течение суток возможно лишь в условиях уменьшения вариабельности систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. При этом существует множество факторов, влияющих на ВАД; от изменений вегетативного статуса до органического поражения центральной нервной системы с разной степенью когнитивных нарушений [7–10]. Все это определяет сложность управления ВАД, а также связанными с ней показателями АД и диктует необходимость поиска оптимальных комбинаций антигипертензив-

ных препаратов, которые позволили бы наилучшим образом контролировать течение ГБ. Внедрение в клиническую практику современных фиксированных комбинаций лекарственных препаратов требует изучения их влияния не только на основные показатели ВАД и критерии поражения органов-мишеней [9, 11, 12], но и на изменение качества жизни пациентов, получающих длительную медикаментозную терапию. Именно высокое качество жизни в сочетании с максимально возможным снижением риска развития ССО позволит не только увеличить продолжительность жизни пациентам с ГБ, но и сделать это долголетие активным. В настоящее время наиболее рациональной комбинацией антигипертензивных препаратов признано сочетание ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и антагонистов кальция. К их преимуществам относят высокую эффективность контроля АД, включая снижение ВАД, метаболическую нейтральность, замедление ремоделирования органов-мишеней и уменьшение риска развития ССО [3, 9, 11].

**Целью** настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния свободных и фиксированных комбинаций современных антигипертензивных лекарственных препаратов: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – периндоприла и дигидропиридинового антагониста кальция (ДАК) – амлодипина на показатели АД, критерии поражения органов-мишеней, а также качество жизни больных с ГБ высокого и очень высокого риска развития ССО.

#### Материалы и методы исследования

В исследование вошли 92 пациента в возрасте от 45 до 65 лет, страдающих ГБ II и III стадий. Критерием включения в исследование явилось отсутствие целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) на фоне проводившейся антигипертензивной терапии периндоприлом в сочетании с амлодипином в средних терапевтических дозах в свободной комбинации на протяжении более 4 нед.

Критерии исключения составили отсутствие письменного информированного согласия пациента; симптоматические артериальные гипертензии (АГ); инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV ФК по NYHA (New York Heart Association); нарушения ритма и проводимости сердца, нуждающиеся в динамическом наблюдении и медикаментозной коррекции; а также тяжелые сопутствующие заболевания других органов и систем.

В результате рандомизации, проведенной методом конвертов, были сформированы 2 группы пациентов. В 1-й группе пациентов в соответствии с российскими рекомендациями [13] средние терапевтические дозы периндоприла и амлодипина увеличивались до максимальных. Пациентам 2-й группы назначалось лечение фиксированной антигипертензивной комбинацией ИАПФ – периндоприла аргинина (10 мг) и амлодипина (10 мг) в сутки.

Пациентам обеих групп проводились стандартные физикальное и лабораторное обследования, включавшие определение показателей глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, креатинина плазмы крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (2011 г.), а также микроальбуминурии. Перечисленные биохимические показатели крови и мочи исследовались до начала терапии и через 12 мес лечения. Морфофункциональные характеристики камер сердца изучались с помощью доплер-эхокардиографии. Оценка основных показателей АД включала измерение АД на каждом визите пациента: 1 раз в неделю в течение 1-го месяца, 1 раз в месяц в течение следующих 11 мес. Для определения краткосрочной внутривизитной ВАД проводились 3 последовательных измерения АД на плечевой артерии с интервалами в 2–3 мин. Для адекватной оценки гипотензивного действия выбранной схемы комбинированной терапии измерение АД

проводилось на левой руке, в одно и то же время, до приема лекарственных препаратов в утренние часы. На тех же визитах определялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось в соответствии с рекомендациями А.Н.Рогозы и соавт. [14]. Показатели фиксировались в дневной период с 7.00 до 23.00 каждые 15 мин, в ночной период – с 23.00 до 7.00 каждые 30 мин. Анализ данных СМАД проводился по стандартной методике, результаты заносились в регистрационную карту. Приверженность терапии определялась по тесту Мориски–Грина. Анкеты заполнялись пациентами самостоятельно на первом и последнем визитах. Качество жизни наблюдавшихся оценивалось анонимно с помощью опросника SF-36 (Short Form-36) [15, 16]. СМАД и оценка качества жизни выполнялись до включения пациентов в исследование и через 12 мес лечения.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США).

Все данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию t Стьюдента, признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Распределения вариантов изучаемых параметров были нормальными или близкими к таковым, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа.

#### Результаты исследования

Характеристики включенных в исследование пациентов, представленные в табл. 1, свидетельствуют об отсутствии существенных различий между сравниваемыми группами больных, в том числе одинаковыми оказались параметры, способные повлиять на эффективность проводимой терапии (длительность заболевания, табакокурение, наследственность по АГ, наличие поражения органов-мишеней, сопутствующие заболевания). По результатам лабораторных и морфофункциональных показателей между группами сравнения статистически достоверных различий также не было.

Обращает внимание наличие поражения органов-мишеней: сердца, почек, сосудов – у включенных в исследование пациентов обеих групп, о чем свидетельствуют увеличение индексированной массы миокарда (ИММ) левого желудочка, микроальбуминурия, снижение СКФ и ЛПИ. Выявленному ремоделированию органов-мишеней, по-видимому, способствовали длительный анамнез ГБ и отсутствие адекватного контроля за показателями АД: среднесуточным, средним дневным, средним ночным АД. Одновременно у 88,9 и 87,2% пациентов, вошедших в 1 и 2-ю группы исследования соответственно, отмечена редукция ночного снижения АД. Это были пациенты со значением суточного индекса (СИ), соответствовавшим категории non-dipper и night-picker. Другим неблагоприятным показателем в течении ГБ явилась выявленная высокая ВАД (табл. 2). Причем превышены были как показатели краткосрочной ВАД (внутри визита), так и среднесрочной (в течение суток, дня и ночи по результатам СМАД).

Исследование значений САД и ДАД через 4 нед от начала терапии и при наблюдении в течение последующих 2 мес выявило одинаковую антигипертензивную эффективность обоих вариантов комбинированной терапии по достижению целевых показателей АД. Так, уже к концу 4-й недели целевые показатели АД были получены у 87,5 и 87,1% пациентов 1 и 2-й групп соответственно. После увеличения доз препаратов у пациентов, не достигших целевых цифр АД, к концу 6-й недели целевые уровни АД были получены у всех наблюдавшихся больных. Однако в последующем у пациентов 1-й группы стали появляться эпизоды повышения АД в пределах величин 1-й степени АГ, в то время как у наблюдавшихся во 2-й группе показателей АД выше 140/90 мм рт. ст. на протяжении 12 мес на визитах зарегистрировано не было. Результаты СМАД (табл. 3), выполненного через 1 год от начала терапии, также продемонстрировали лучший контроль АД у больных



Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Показатели	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=47)
Средний возраст, лет (M±SD)	54,7±5,4	55,6±6,1
Длительность АГ, годы (M±SD)	8,3±2,5	8,7±3,3
Мужчины, n (%)	20 (44,4)	22 (46,8)
Женщины, n (%)	25 (55,6)	25 (53,2)
Табакокурение, n (%)	19 (42,2)	21 (44,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	27,35±3,27	26,85±2,78
Семейный анамнез по АГ, n (%)	31 (68,9)	32 (68,1)
Наличие сахарного диабета 2-го типа, n (%)	6 (13,3)	7 (14,9)
Наличие ИБС, n (%)	7 (15,6)	8 (17,0)
ХСН I ФК по NYHA, n (%)	16 (35,6)	17 (36,2)
ХСН II ФК по NYHA, n (%)	1 (2,2)	1 (2,1)
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л (M±SD)	5,7±0,7	5,9±0,6
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л, (M±SD)	96,6±6,3	95,3±5,9
Высокий риск развития ССО, n (%)	19 (42,22)	19 (40,43)
Очень высокий риск развития ССО, n (%)	26 (57,78)	28 (59,57)

Примечание. Для всех показателей  $p>0,05$ ; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Исходные параметры краткосрочной и среднесрочной ВАД у больных с ГБ клинических групп (M±SD)

Показатели	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=33)
Вариабельность САД <sub>сут</sub> , мм рт. ст.	13,1±1,8	12,8±1,0
Вариабельность ДАД <sub>сут</sub> , мм рт. ст.	7,1±0,9	6,6±0,7
КВ САД <sub>сут</sub> , %	11,7±0,7	11,2±0,6
КВ ДАД <sub>сут</sub> , %	6,8±0,6	7,1±0,5
Вариабельность САД <sub>дни</sub> , мм рт. ст.	15,1±1,9	14,5±1,1
Вариабельность ДАД <sub>дни</sub> , мм рт. ст.	7,3±0,7	8,0±0,6
КВ САД <sub>дни</sub> , %	11,7±0,9	10,8±0,7
КВ ДАД <sub>дни</sub> , %	8,9±0,5	8,7±0,8
Вариабельность САД <sub>нч</sub> , мм рт. ст.	12,9±1,1	13,4±0,9
Вариабельность ДАД <sub>нч</sub> , мм рт. ст.	6,8±0,8	7,2±0,5
КВ САД <sub>нч</sub> , %	9,5±0,9	10,1±0,4
КВ ДАД <sub>нч</sub> , %	5,2±0,8	4,7±0,7
Внутриривизитная вариабельность САД, мм рт. ст.	6,4±1,2	6,1±0,6
Внутриривизитная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	4,1±1,7	4,8±0,9

Примечание. КВ – коэффициент вариабельности; для всех исходных показателей  $p>0,05$ .

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у больных с ГБ на фоне разных вариантов комбинированной терапии через 12 мес наблюдения

Показатели	Исходные значения		Через 12 мес лечения	
	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=47)	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=47)
Среднее САД <sub>сут</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	153±5,1	152±5,7	134,5±5,1 <sup>#</sup>	126,8±5,7 <sup>#</sup>
Среднее САД <sub>дни</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	159±6,3	160±7,8	138,4±3,1 <sup>#</sup>	133,1±2,8 <sup>#</sup>
Среднее САД <sub>нч</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	138±3,7	139±4,3	128,2±2,7 <sup>#</sup>	120,3±2,4 <sup>**</sup>
Среднее ДАД <sub>сут</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	87,2±3,5	88,9±4,1	85,6±3,5	76,3±4,1 <sup>**</sup>
Среднее ДАД <sub>дни</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	101±4,4	102±5,1	87,1±2,4 <sup>#</sup>	80,3±2,1 <sup>**</sup>
Среднее ДАД <sub>нч</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	78±2,8	77±3,2	82,3±3,5	74,4±2,9 <sup>*</sup>
Среднее ПАД <sub>сут</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	61±4,1	62±4,8	51,5±4,3 <sup>#</sup>	49,2±4,1 <sup>#</sup>
Среднее ПАД <sub>дни</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	67±4,3	65±5,1	52,1±3,9 <sup>#</sup>	53,2±3,7 <sup>#</sup>
Среднее ПАД <sub>нч</sub> , мм рт. ст. (M±SD)	57±3,7	58±4,2	46,9±2,8 <sup>#</sup>	46,7±3,3 <sup>#</sup>
СИ dipper, n (%)	5 (11,1)	6 (12,8)	27 (60,0)	29 (61,7)
СИ non-dipper, n (%)	33 (73,3)	34 (72,3)	14 (31,1)	15 (31,9)
СИ over-dipper, n (%)	2 (4,4)	2 (4,3)	2 (4,4)	2 (4,3)
СИ night-picker, n (%)	5 (11,1)	5 (10,6)	2 (4,4)	1 (2,1)

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: различия исходных значений для всех показателей в 1 и 2-й группах статистически недостоверны ( $p>0,05$ ). Здесь и далее в табл. 4, 5: через 12 мес лечения показатели, отмеченные символом \*, достоверно отличаются от показателей 1-й группы, показатели, отмеченные символом #, достоверно отличаются от исходных величин ( $p<0,05$ ); ПАД – пульсовое АД.

Таблица 4. Некоторые показатели ремоделирования органов-мишеней исходно и через 12 мес комбинированной антигипертензивной терапии (M±SD)

Показатели	Исходные значения		Через 12 мес лечения	
	1-я группа (n=45), M±SD	2-я группа (n=47)	1-я группа (n=45), M±SD	2-я группа (n=47)
СКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	57,55±6,85	56,14±5,95	54,75±4,12	67,17±5,01**
ТЗС <sub>д</sub> , мм	19,22±0,76	19,87±0,68	12,2±0,3 <sup>†</sup>	11,0±0,2**
ИММ, г/м <sup>2</sup>	121,23±5,25	122,50±4,12	121,42±4,88	116,63±2,92 <sup>†</sup>
ФВ, %	62,42±0,90	64,24±1,75	60,15±4,53	58,75±5,72 <sup>†</sup>
Е/А	1,17±0,18	1,15±0,31	1,10±0,21	1,07±0,15 <sup>†</sup>
ФПН, %	38,56±3,35	39,15±3,44	33,15±2,95	32,33±2,56
ЛПИ	0,84±0,04	0,85±0,09	0,87±0,09	0,95±0,03**
Микроальбуминурия, мг/сут	79,0±0,30	81,0±0,40	58,7±6,10 <sup>†</sup>	25,7±5,74**

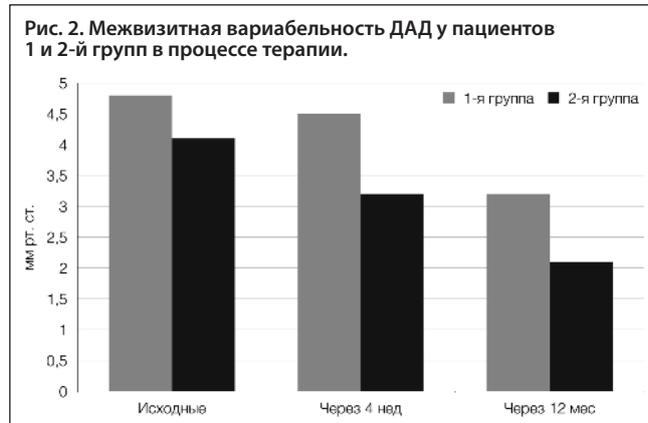
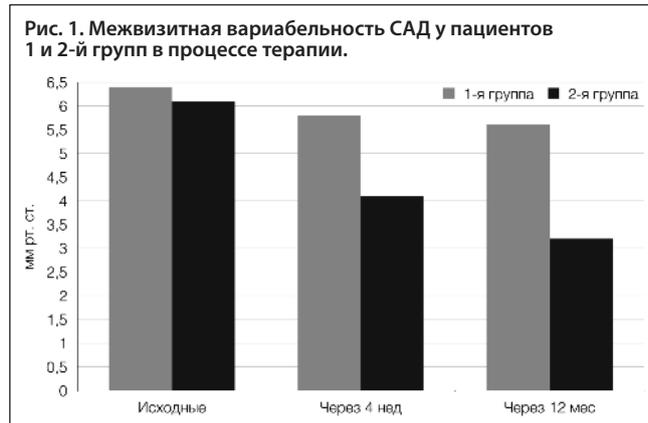
**Примечание.** ТЗС<sub>д</sub> – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ФВ – фракция выброса, ФПН – фракция предсердного наполнения левого желудочка.

пациентов обеих групп исследования. Однако приверженность терапии и достоверность изменений обобщенных показателей качества жизни различались в 1 и 2-й группах.

Исходно приверженность терапии в среднем по 1-й группе составляла 2,65±1,19 балла, а после завершения исследования – 2,97±0,75 балла; по 2-й группе – 2,62±1,18 балла, а после завершения исследования увеличилась до 3,57±0,71 балла. Так, у пациентов, получавших фиксированную комбинацию ИАПФ и ДАК (рис. 3), выявлено достоверное улучшение обобщенных показателей по всем 9 изучавшимся шкалам. При этом у пациентов, находившихся на комбинированной терапии в свободном режиме, отмечено значимое улучшение лишь показателей физического функционирования, жизнеспособности и социального функционирования (рис. 4). Обнаруженную особенность также можно объяснить лучшим контролем АД, особенно его вариабельности в течение суток и ночи.

### Обсуждение результатов

Клиническая эффективность фиксированной комбинации двух препаратов – ИАПФ периндоприла аргинина и антагониста кальция амлодипина в лечении АГ доказана в исследовании ASCOT-BPLA [17]. В ходе наблюдения более 70% пациентов получали свободную комбинацию амлодипина с периндоприлом для достижения целевого АД. Было продемонстрировано, что использование фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин позволяет достигать стабильного контроля АД со снижением его вариабельности. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин была подтверждена также в ряде отечественных исследований – КОНСТАНТА и ПРОРЫВ [18, 19]. Программа ПРОРЫВ – первое крупное российское исследование, в котором изучалось антигипертензивное действие фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных неконтролируемой АГ, выявило значительное снижение АД – в среднем на 36/18 мм рт. ст., с достижением целевого уровня ниже 140/90 мм рт. ст. у 80% больных. В исследованиях КОНСТАНТА и ПРОРЫВ было показано, что при переводе пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин быстро, уже через 2 нед, снижается клиническое АД с достижением почти в 80% случаев целевого уровня. Представляет интерес сравнение полученных нами данных с результатами этого исследования. Анализ показателей АД, проведенный через 4 нед от начала терапии и при проспективном наблюдении в течение последующих 2 мес, продемонстрировал сопоставимую эффективность обоих вариантов комбинированной антигипертензивной терапии по достижению целевых показателей САД и ДАД у пациентов, сохранивших приверженность назначенной терапии и не пропускавших прием препаратов. Однако, в дальнейшем у пациентов, получающих нефиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин, стали появляться эпизоды повышения АД более 140/90 мм рт. ст., что было связано с эпизодическим нарушением режима приема препаратов. В то время как в группе пациентов, получающих фиксированную комбинацию данных препаратов, целевые уровни АД были достигнуты у всех наблю-



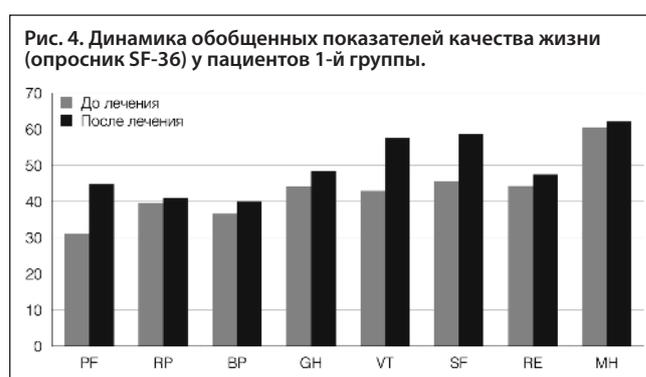
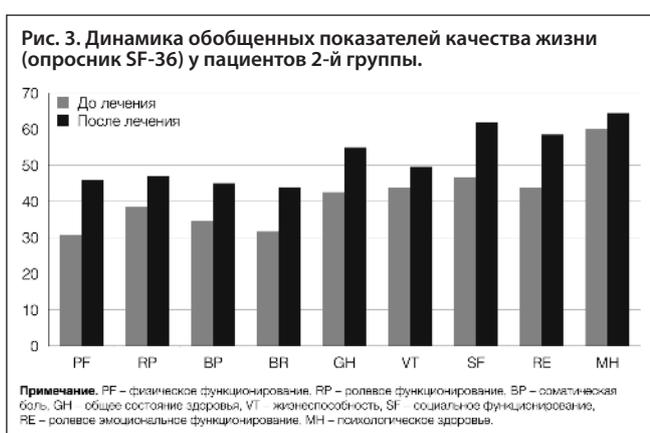
давшихся больных. Однако в многочисленных исследованиях продемонстрирована польза от снижения АД на каждый 1 мм рт. ст. для улучшения прогноза жизни больных АГ. Риск сердечно-сосудистой смерти удваивается на каждые 20/10 мм рт. ст., начиная со 135/85 мм рт. ст. [20]. Поэтому более устойчивое снижение АД в процессе проводимой терапии у пациентов, получавших фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипин, по сравнению с группой, получавшей аналогичную нефиксированную комбинацию, повысило приверженность пациентов терапии, следствием чего явилось достижение целевых значений АД в результате терапии фиксированной комбинацией.

В исследовании ПРОРЫВ 2 методом СМАД было выявлено снижение АД в дневные часы на 26/12 мм рт. ст. и в ночные часы – на 17/9 мм рт. ст., и удалось доказать, что препарат при однократном утреннем приеме оказывает сбалансированное влияние на профиль АД, не вызывая значительного его снижения в ночные часы. Согласно полученным нами результатам СМАД более выраженное снижение АД в течение суток отмечалось в группе пациентов с фиксированной комбинацией

Таблица 5. Показатели ВАД у больных с ГБ клинических групп исходно и через 12 мес лечения (M±SD)

Показатели	Исходные значения		Через 12 мес лечения	
	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=33)	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=33)
Вариабельность САД <sub>сут</sub> , мм рт. ст.	13,1±1,8	12,8±1,0	8,1±1,3#	5,7±0,9**
Вариабельность ДАД <sub>сут</sub> , мм рт. ст.	7,1±0,9	6,6±0,7	6,2±0,8	3,6±0,8**
КВ САД <sub>сут</sub> , %	11,7±0,7	11,2±0,6	10,2±0,8	5,1±0,7**
КВ ДАД <sub>сут</sub> , %	6,8±0,6	7,1±0,5	5,3±0,9	2,9±0,5**
Вариабельность САД <sub>дни</sub> , мм рт. ст.	15,1±1,9	14,5±1,1	11,4±1,2*	8,3±0,9**
Вариабельность ДАД <sub>дни</sub> , мм рт. ст.	7,3±0,7	8,0±0,6	7,7±0,7	4,2±0,4**
КВ САД <sub>дни</sub> , %	11,7±0,9	10,8±0,7	8,9±0,9	6,4±0,7**
КВ ДАД <sub>дни</sub> , %	8,9±0,5	8,7±0,8	4,8±0,5*	3,2±0,3**
Вариабельность САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	12,9±1,1	13,4±0,9	5,3±0,9#	3,1±0,7**
Вариабельность ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	6,8±0,8	7,2±0,5	4,3±0,8	2,0±0,3**
КВ САД <sub>н</sub> , %	9,5±0,9	10,1±0,4	5,2±0,7*	3,1±0,6**
КВ ДАД <sub>н</sub> , %	5,2±0,8	4,7±0,7	4,3±0,5	2,2±0,4**

Примечание. Межвизитная вариабельность оценивалась только в процессе лечения.



препаратов по сравнению с больными, принимавшими нефиксированную комбинацию (26/12 и 19/14 мм рт. ст. соответственно). На фоне терапии в свободных комбинациях получено увеличение СИ у 44, на фоне лечения фиксированной комбинацией ИАПФ и ДАК – у 46 пациентов.

Хорошо известно, что одним из путей повышения комплаентности больных АГ является назначение фиксированных комбинаций [21, 22]. Проведенное нами исследование показало, что увеличение приверженности терапии при приеме фиксированных комбинаций способствует улучшению параметров гемодинамики, СМАД и разных видов ВАД по сравнению с пациентами, принимавшими нефиксированные комбинации.

### Заключение

Проведенный в настоящем исследовании сравнительный анализ антигипертензивной эффективности оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина и ам-

лодипина (Престанс) с нефиксированными комбинациями разных препаратов периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировал, что Престанс по сравнению со свободными комбинациями, аналогичными по составу, в течение 12 мес терапии оказывает более выраженное антигипертензивное действие по показателям офисного АД и обеспечивает значимо лучший суточный профиль АД по результатам СМАД.

Высокая приверженность терапии Престансом пациентов с ГБ позволяет не только поддерживать все параметры АД на целевом уровне длительное время, но и достоверно улучшить показатели ремоделирования органов-мишеней: Е/А, СКФ, ЛПИ и микроальбуминурии.

Контроль АД, снижение его вариабельности и улучшение показателей ремоделирования органов-мишеней сочетались с достоверной положительной динамикой всех обобщенных показателей качества жизни пациентов. Это обуславливает необходимость предпочтительного выбора оригинального препарата, содержащего фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина.

### Литература/References

1. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 1 (105): 7–94. / Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii ESH/ESC 2013. Ros. kardiol. zhurn. 2014; 1 (105): 7–94. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC 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 2013; 31 (7): 1281–357.
3. Карпов Ю.А. Новый подход к лечению артериальной гипертензии и атеросклероза. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2015; 44 (3): 28–30. / Karpov Ju.A. Novyj podkhod k lecheniiu arterial'noi gipertenzii i ateroskleroza. Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya. 2015; 44 (3): 28–30. [in Russian]
4. Котовская Ю.В., Троицкая Е.И., Кобалава Ж.Д. Межвизитная вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение. Кардиология. 2014; 1: 73–9. / Kotovskaja Ju.V., Troitskaja E.I., Kobalava Zh.D. Mezvizitnaia variabel'nost' arterial'nogo davleniia: klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie. Kardiologiya. 2014; 1: 73–9. [in Russian]
5. Blacher J, Blacher J, Safar ME et al. Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? J Hum Hypertens 2015; 29 (2): 122–6. DOI: 10.1038/jhh.2014.44
6. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. J Hypertens 2011; 29 (2): 160–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162255
7. Подвигин С.Н., Ширяев О.Ю., Алекшина О.Д., Шаповалов Д.Л. Шизофрения, коморбидная с артериальной гипертензией: современное состояние проблемы (обзор литературы). Научно-медицинский вестн. Центрального Черноземья. 2009; 35: 168–76. / Podvigin S.N., Shiriaev O.Ju., Alekhina O.D., Shapovalov D.L. Shizofrenia, komorbidnaia s arterial'noi gipertenziei: sovremennoe sostoianie problemy (obzor literatury). Nauchno-meditsinskii vestn. Tsentral'nogo Chernozem'ia. 2009; 35: 168–76. [in Russian]
8. Чеснокова И.В. Особенности нейровегетативного статуса у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Вестн. Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармацевтика. 2017; 2: 197–200. / Chesnokova I.V. Osobennosti neirovegetativnogo statusa u patientsov, stradaiushchikh arterial'noi gipertenziei. Vestn. Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: khimii, biologii, farmatsii. 2017; 2: 197–200. [in Russian]

9. Чеснокова И.В., Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. Эффективность препарата престанс у женщин в постменопаузе. Профилактическая медицина. 2016; 19 (2–2): 84. / Chesnokova I.V., Alekhina O.D., Burlachuk V.T. Effektivnost' preparata prestans u zhenshchin v postmenopauze. Profilakticheskaia meditsina. 2016; 19 (2–2): 84. [in Russian]
10. Чеснокова И.В. Суточный профиль артериального давления и вегетативный статус больных артериальной гипертензией. Научно-медицинский вестн. Центрального Черноземья. 2012; 45: 10. / Chesnokova I.V. Sutochnyi profil' arterial'nogo davleniia i vegetativnyi status bol'nykh arterial'noi gipertenzii. Nauchno-meditsinskii vestn. Tsentral'nogo Chernozem'ia. 2012; 45: 10. [in Russian]
11. Алехина О.Д., Чеснокова И.В., Бурлачук В.Т., Павлидина Е.Д. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на ремоделирование органов-мишеней у больных гипертонической болезнью. Профилактическая медицина. 2016; 19 (2–2): 4–5. / Alekhina O.D., Chesnokova I.V., Burlachuk V.T., Pavlidina E.D. Vliianie kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii na remodelirovanie organov-mishenei u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u. Profilakticheskaia meditsina. 2016; 19 (2–2): 4–5. [in Russian]
12. Горбунов В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинина. Рос. кардиол. журн. 2012; 5: 98–104. / Gorbunov V.M. Variabel'nost' arterial'nogo davleniia kak novaia mishaen' antigipertenzivnoi terapii: fokus na fiksirovannuiu kombinatsiiu amlodipina i perindopriila arginina. Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 98–104. [in Russian]
13. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2016; 70. ID: KR62. / Arterial'naia gipertoniiia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. M., 2016; 70. ID: KR62. [in Russian]
14. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. М.: МЕДИКА, 2007; 72. / Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Tsagareishvili E.V., Gorieva Sh.B. Sovremennye neinvazivnye metody izmereniia arterial'nogo davleniia dlia diagnostiki arterial'noi gipertonii i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii. Posobie dlia vrachei. M.: MEDIKA, 2007; 72. [in Russian]
15. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Под ред. Ю.Л.Шевченко. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007; 3. / Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniiu kachestva zhizni v meditsine. 2-e izd. Pod red. Ju.L.Shevchenko. M.: OLMA Media Grupp, 2007; 3. [in Russian]
16. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. tests of data quality, scaling assumptions and reliability across diverse patient groups. Med Care 1994; 32 (1): 40–66.
17. Sever PS, Dahlof 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 multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
18. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей – участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6: 25–34. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju.V., Luk'ianova E.A. ot imeni vrachei – uchastnikov programmy KONSTANTA. Kombinirovannaia terapiia arterial'noi gipertonii s ispol'zovaniem fiksirovannoi kombinatsii perindopriila arginina/amlodipina v real'noi klinicheskoi praktike: organizatsiia i osnovnye rezul'taty programmy KONSTANTA. Kardiologiya. 2013; 6: 25–34. [in Russian]
19. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014; 1: 2–8. / Karpov Ju.A., Gorbunov V.M., Deev A.D. ot imeni uchastnikov issledovaniia PRORYV 2: vliianie fiksirovannoi kombinatsii perindopriil/amlodipin na arterial'noe davlenie, izmerennoe v kabinete vracha, s pomoshch'iu sutochnogo monitorirovaniia i samokontroliia, u patsientov s nekontroliruemoi arterial'noi gipertoniei. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2014; 1: 2–8. [in Russian]
20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360 (9349): 1903–13.
21. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева М.Е. Сравнительная оценка приверженности к лечению артериальной гипертензии фиксированными и нефиксированными комбинациями. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015; 14 (4): 231–4. DOI: 10.18087/rhj.2015.4.2111 / Grigor'eva N.Ju., Kuznetsov A.N., Koroleva M.E. Sravnitel'naia otsenka priverzhennosti k lecheniiu arterial'noi gipertenzii fiksirovannymi i nefiksirovannymi kombinatsiiami. Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2015; 14 (4): 231–4. DOI: 10.18087/rhj.2015.4.2111 [in Russian]
22. Mourad J-J. Which patients benefit the most from the perindopril/amlodipine combination. J Hypertens 2011; 29 (Suppl. 1): S23-8. DOI: 10.1097/01.hjh.0000410249.82091.50

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алехина Ольга Дмитриевна** – канд. мед. наук, доц. каф. общей врачебной практики Института последипломного образования ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»  
**Чеснокова Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, доц. каф. терапевтических дисциплин Института последипломного образования ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». Email: che\_ir\_vlad@mail.ru