СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА ИЛИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА.

Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю, Костюкова Е.А., Кот А.О.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприла аргинин, лерканидипин, амлодипин.

Одним из важнейших итогов прошедшего в конце августа этого года Европейского конгресса кардиологов стало принятие новой версии совместных Рекомендаций Европейской Ассоциации кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации гипертензии (ESH) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ). Учитывая, что данные доказательной медицины убедительно демонстрируют, что снижение артериального давления (АД) может существенно снизить преждевременную заболеваемость и смертность, но, несмотря на это контроль АД остается в большинстве стран плохим, внесены существенные изменения в концепцию целей и стратегий лечения АГ.

Традиционная рекомендация по достижению целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. в настоящее время рассматривается только как начальная цель лечения. При хорошей переносимости в дальнейшем у большинства пациентов АД может быть снижено до 130/80 мм рт.ст., а пациентам моложе 65 лет даже до уровня 120-129 мм рт.ст. Для достижения таких целевых уровней у большинства пациентов с гипертензией для стартовой терапии рекомендовано преимущественное использование двойной комбинации антигипертензивных препаратов. Монотерапия может быть расмотрена только при первой степени АГ и низком сердечно-сосудистом риске или у очень пожилых или ослабленных пациентов.

Предложен максимально простой алгоритм медикаментозного лечения с преимущественным использованием у большинства пациентов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с блокатором кальциевых каналов (БКК). В качестве альтернативы может быть использована и комбинация ИАПФ или БРА и диуретика. Данный алгоритм основывается на результатах ряда крупных международных исследований, в том числе исследования ASCOT, которое доказало, что применение комбинации периндоприла и амлодипина ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и сопутствующими факторами риска. Комбинации с другими дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов изучены в меньшей степени и используются реже. В связи с чем, актуальным является изучение эффективности и переносимости комбинации ИАПФ и представителя III поколения дигидропиридиновых БКК лерканидипина, характеризующегося высокой липофильностью, сверхдлительной продолжительностью клинического эффекта и улучшенным профилем переносимости.

**Целью нашего исследования** была оценка эффетивности и переносимости комбинации периндоприла (Периндоприл-СЗ, производитель НАО «Северная Звезда», Россия) и лерканидипина (Лерканидипин –СЗ, производитель НАО «Северная Звезда», Россия) в сравнении с комбинацией периндоприла (Периндоприл-СЗ, производитель НАО «Северная Звезда», Россия) и амлодипина у больных с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы:**

Под наблюдением находилось 46 больных гипертонической болезнью, из них 20 мужчин и 26 женщин в возрасте 40 - 63 лет (средний возраст 54,7 года). Исследование было проведено в кардиологическом отделении клинической больницы №7 города Симферополь.

Критериями включения в исследование были АГ II степени или III степени. Длительность АГ составила 12,4 ± 3,1 года. Из сопутствующей патологии наблюдались: компенсированный сахарный диабет 2 типа у 4 (8,6%) пациентов, избыточная масса тела или ожирение у 36 (78,2%) больных, сердечная недостаточность I-II функционального класса у 39 пациентов (84,7%), атеросклероз периферических, в том числе сонных, артерий у 22 (47,8%) больных.

Критериями исключения были указания в анамнезе на непереносимость в прошлом ИАПФ или БКК.

 Включенные в исследование больные путем случайной выборки были разделены на группы. В первой группе 23 пациентам использовалась комбинация периндоприла и лерканидипина в стартовой дозе 5/10 мг c последующим возможным повышением дозы до 10 мг периндоприла и 20 мг лерканидипина. Двадцати трем пациентам второй группы, сопоставимым по возрасту, полу и критериям включения в исследование с пациентами первой группы, использовалась комбинация периндоприла и амлодипина в стартовой дозе 5/5 мг c последующим возможным повышением дозы до 10 мг периндоприла и 10 мг амлодипина. У всех больных в лечении так же был использован аторвастатин в дозе 10-20 мг.

Наблюдение проводили в течение 12 недель. В ходе 4 визитов (2, 4, 8 и 12 недели) оценивали динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), переносимость проводимого лечения. Анализировали жалобы, данные анамнеза и клинического осмотра, наличие факторов сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия, повышенная масса тела, отягощенная наследственность, малоподвижный образ жизни), появление нежелательных явлений на фоне лечения.

 До включения в исследование и через 12 недель всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате типа АВРМ – 04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия) с использованием стандартной методики оценки. Анализировали следующие параметры СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (СрАД) за сутки, в дневное (САДд, ДАДд, СрАДд ) и ночное (САДн, ДАДн, СрАДн) время, скорость утреннего подъема (СУП), а также вариабельность (ВАР) САД и ДАД и ВАР пульсового АД (ВАР PsАДд, ВАР PsАДн). В эти же сроки проводилось исследование общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, протеинурии.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методу Стьюдента.

**Результаты и обсуждение:**

У всех больных на момент включения в исследование офисное артериальное давление превышало уровень 160/100 мм рт.ст. и составляло в среднем в группе 169,3/104,8 мм рт.ст. Все пациенты до включения в исследование антигипертензивную терапию не получали или лечились нерегулярно.

Анализ распределения факторов риска показал, что низкая физическая активность отмечалась 32 пациента (69,5%), окружность талии превышала 102 см у 12 (60,0%) мужчин и 88 см у 24 (92,3%) женщин. Курили 31 (67,3%) пациент, отягощенная наследственность была выявлена у 26 пациентов (56,5%). Сахарный диабет в анамнезе отмечали 4 (8,6%) больных, нарушения липидного обмена (ХС ЛПНП более 2,5 ммоль/л) были выявлены у 42 обследованных (91,3 %).

 В клинической картине у больных преобладали жалобы на головную боль (86,9%), одышку (84,7 %), головокружение (76,0 %), повышенную утомляемость (69,5% пациентов), раздражительность (67,3%), шум и звон в ушах 47,8% ), эмоциональную лабильность (41,3 %), нарушения сна (36,9 %), шаткость при ходьбе (17,3 %), сердцебиение (13,0%), дискомфорт в области сердца (10,8%).

Применение комбинации периндоприла и лерканидипина в дозе 5/10 мг позволило уже в течение первых двух недель снизить АД до уровня менее чем 140/90 мм рт.ст. у 11 (47,8 %) больных и к концу 4й недели — у 14 (60,8 %) пациентов. У больных, которые не достигли целевого уровня АД, в дальнейшем использовалась комбинация периндоприла и лерканидипина в дозе 10/20 мг, что позволило к концу 12-й недели лечения достигнуть контроля АД у подавляющего большинства пациентов (20 (86,9%) больных). У всех пациентов, которым потребовалось увеличение дозы периндоприла и лерканидипина, и у пациентов которым в последующем, в связи с неэффективностью контроля АД, была назначена комбинация трех препаратов, исходно АД было III степени. Офисное АД к концу 12й недели лечения в среднем в группе наблюдения составляло 134,2/86,4 мм рт.ст. ЧСС не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения.

В группе пациентов, которым была использована в лечении комбинация периндоприла и амлодипина наблюдались сопоставимые результаты контроля АД. Так в течение первых двух недель АД снизилось до уровня менее чем 140/90 мм рт.ст. у 12 (52,1 %) больных и к концу 4й недели — у 14 (60,8 %) пациентов. Увеличение в дальнейшем дозы периндоприла до 10 мг и амлодипина пациентам, не достигшим целевого уровня АД на первом этапе лечения, оказалось эффективным у 19 (82,6%) пациентов. Офисное АД к концу 12й недели лечения в среднем в группе наблюдения составляло 132,9/86,2 мм рт.ст. и достоверно (р˃0,05) не отличалось от аналогичного показателя в первой группе. ЧСС у этих пациентов так же не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения.

На фоне проводимого лечения было выявлено достоверное и сопоставимое (р<0,05) уменьшение частоты жалоб на головокружения (до 52,1% на фоне терапии в первой группе и 56,5 во второй), головную боль (до 60,8% на фоне терапии в первой группе и 65,2% во второй). Частота остальных жалоб после проводимого лечения так же снизилась (р>0,05).

 При анализе данных СМАД, нами было выявлено, что использование в течение 12 недель обеих комбинаций сопровождалось достоверным антигипертензивным эффектом как в дневное, так и в ночное время (таблица 1).

 Таблица 1

**Показатели СМАД до лечения и на фоне терапии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели СМАД | I группа | II группа |
| До лечения  | На фоне лечения | До лечения  | На фоне лечения |
| САД | 139,26±1,8 | 121,15±1,24\* | 138,24±1,8 | 124,23±1,78\* |
| САДд | 142,14±1,75 | 126,12±1,26\* | 143,17±1,43 | 125,19±1,13\* |
| САДн | 132,4±2,3 | 116,54±1,33\* | 131,8±2,6 | 118,82±1,54\* |
| ДАД | 84,43±1,09 | 73,12±1,7\* | 86,44±1,21 | 72,29±1,3\* |
| ДАДд | 88,29±1,37 | 76,11±1,36\* | 87,47±1,29 | 74,34±1,27\* |
| ДАДн | 79,24±2,36 | 69,24±1,68\* | 79,12±1,36 | 67,47±1,25\* |
| СрАД | 102,09±1,49 | 87,96±1,12\* | 101,83±1,9 | 87,76±1,29\* |
| СрАДд | 105,14±1,69 | 92,59±1,18\* | 106,36±1,72 | 93,63±1,19\* |
| СрАДн | 95,05±2,17 | 82,34±1,58\* | 97,31±2,19 | 81,92±1,42\* |

Примечание: \* - р<0,05 по отношению к показателям до лечения.

До лечения среднесуточные показатели САД и ДАД в группе пациентов, получающих лечение периндоприлом в комбинации с лерканидипином составляли (139,26±1,8мм рт. ст.) и (84,43±1,09 мм рт. ст.). В группе пациентов, у которых была использована комбинация периндоприла и амлодипина среднесуточные показатели САД составляли (138,24±1,8) и ДАД (86,44±1,21). Через 12 недель лечения среднесуточные показатели САД в обеих группах наблюдения статистически достоверно (р<0,05) снизились и составили (121,15±1,24) и (124,23±1,78) соответственно. Среднесуточные показатели ДАД так же через 12 недель статистически значимо (р<0,05) снизились в обеих группах и составили (73,12±1,7) и (72,29±1,3) соответственно. Наблюдалась аналогичная динамика среднесуточных показателей в дневное и ночное время. Так, САДд до лечения в первой группе составляло (142,14±1,75 мм рт. ст.), после лечения отмечалось достоверное снижение САДд на 16 мм рт. ст– (126,12±1,26 мм рт. ст., р<0,05). Во второй группе САДд, которое до лечения составляло (143,17±1,43 мм рт. ст.), снизилось на 17 мм рт.ст. до (125,19±1,13 мм рт. ст., р<0,05). В первой группе ДАДд снизилось на фоне терапии на 12 мм рт. ст., а во второй на 13 мм рт. ст. и составило (76,11±1,36 мм рт. ст.) и (74,34±1,27 мм рт. ст.) соответственно.

Ночные показатели САД на фоне лечения снизились в первой группе на 16 мм рт. ст. (до лечения – (132,4±2,3 мм рт. ст.), через 12 недель терапии – (116,54±1,33мм рт. ст., р<0,001). ДАДн в этой группе уменьшилось на 10 мм.рт.ст. (до лечения – 79,24±2,36 мм рт. ст.), через 12 недель терапии – (69,24±1,68мм рт. ст., р<0,001). Во второй группе ночные показатели САД на фоне лечения снизились на 13 мм рт. ст. (до лечения – (131,8±2,6 мм рт. ст.), через 12 недель терапии – (118,82±1,54мм рт. ст., р<0,001); ДАД на 12 мм рт. ст. (до лечения – (79,12±1,36 мм рт. ст.), через 12 недель терапии – (67,47±1,25 мм рт. ст., р<0,001). Среднее АД на фоне изучаемых антигипертензивных комбинаций характеризовалось также достоверным снижением среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей. При этом все вышеперечисленные достигнутые показатели СМАД в обеих группах лечения между собой достоверно не различались (р>0,05).

Эффективность снижения скорости утреннего подъема САД и ДАД в обеих группах наблюдения так же достоверно не различалась. До лечения СУП САД составляла (26±3,27 мм рт. ст./ч), на фоне терапии периндоприлом в сочетании с лерканидипином – (16,8±4,07 мм рт. ст./ч., р<0,01); СУП ДАД в этой группе больных снизилась с (24,6±2,13 мм рт. ст./ч) до (12±1,78 мм рт. ст., р<0,01). На фоне терапии периндоприлом в сочетании с амлодипином СУП САД снизилась с (25±4,97 мм рт. ст./ч) до (16,9±2,43 мм рт. ст./ч., р<0,01); СУП ДАД с (23,9±1,78 мм рт. ст./ч) до (14±2,13 мм рт. ст., р<0,01). Гипотонические эпизоды ни в одной группе на фоне лечения, по данным СМАД, не наблюдались.

На фоне терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение большинства показателей ВАР АД (таблица 2).

Таблица 2

**Вариабельность АД до лечения и на фоне терапии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ПоказателиСМАД | I группа | II группа |
| До лечения | На фонетерапии | До лечения | На фонетерапии |
| ВАР САД сутки | 15,16±0,69 | 10,21±0,42\*\*\* | 14,19±0,72 | 9,89±0,27\*\*\* |
| ВАР САД день | 17,31±1,27 | 12,34±0,68\*\*\* | 18,21±1,33 | 13,04±0,56\*\*\* |
| ВАР САД ночь | 11,41±0,92 | 9,83±0,74 | 12,11±1,27 | 8,89±0,52 |
| ВАР ДАД сутки | 13,24±0,74 | 10,72±0,31\*\*\* | 12,67±0,25 | 9,87±0,28\*\*\* |
| ВАР ДАД день | 15,35±0,86 | 9,52±0,68\*\*\* | 15,32±0,81 | 8,91±0,67\*\*\* |
| ВАР ДАД ночь | 8,47±0,80 | 6,73±0,59\*\* | 9,24±0,62 | 7,82±0,46\*\* |
| ВАР PsАД сутки | 11,52±0,39 | 9,3±0,37\*  | 11,94±0,47 | 9,8±0,41\*  |
| ВАР PsАД день | 10,58±0,81 | 8,53±0,19 | 12,22±0,76 | 9,42±0,17 |
| ВАР PsАД ночь | 7,8±0,81 | 5,42±0,64\*  | 8,2±0,84 | 6,34±0,51\*  |

Примечание: \*\*\* р<0,001 \*\* р<0,005 \*р<0,05

 На фоне терапии обеими комбинациями достоверно снизились показатели вариабельности систолического и диастолического АД как в целом за сутки, так и в течение дневного или ночного периода, а так же вариабельности пульсового давления, преимущественно за счет снижения этого показателя ночью. Между собой достигнутые показатели вариабельности АД в группах наблюдения достоверно не различались.

Анализ общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи через 12 недель лечения показал у пациентов обеих групп наблюдения достоверное снижение уровня холестерина крови (р<0,05), и тенденцию к снижению показателей креатинина. Остальные исследуемые лабораторные показатели существенно не изменились.

Большинство больных, включенных в исследование, отмечали хорошую переносимость проводимого лечения. В группе больных получавших комбинированную терапию периндоприлом и амлодипином у двух пациентов наблюдались незначительные отеки ног к вечеру. Серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препаратов, в проведенном исследовании не наблюдалось. Через 12 недель наблюдения высокая приверженность к применению исследуемых комбинаций с выполнением регулярного приема препаратов сохранялась у подавляющего большинства пациентов.

**Выводы.**

1. Двойная комбинация периндоприла и лерканидипина или периндоприла и амлодипина позволяет эффективно контролировать артериальное давление у большинства пациентов с артериальной гипертензией II-III степени.

2.Количество пациентов, достигших целевого уровня артериального давления, а так же динамика показателей СМАД свидетельствуют о сопоставимой антигипертензивной эффективности исследуемых комбинаций.

3. Хорошая переносимость проводимого лечения и сохранение высокой приверженности позволяют рассматривать двойные комбинации периндоприла и лерканидипина или периндоприла и амлодипина как преимущественные стартовые стратегии лечения пациентов с артериальной гипертензией.

**Литература:**

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. Москва, 2013. http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\_hypertension.docx.
2. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей - участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертония - новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012;2:29-35.
3. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция — новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии//. Артериальная гипертензия. - № 1(9) – 2010.- С.47-52.
4. A.Gradman, J. Basile, B. Carter, G. Bakris Combination therapy in hypertension // Journal of the American Society of Hypertension. — 2010. — Vol. 4. — P. 42-50.
5. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003;21:707-716.
6. Bahl V.K. et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindipril and amlodipine in daily clinical practice. Results from theSTRONG prospective, Observational, Multicenter Study. Cardiovasc Drug 2009;9:136-142.
7. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parametrs and risk of total stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007; 20:338-341.
8. Bryan Williams, Giuseppe Mancia. Wilko Spiering etc. / 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 1 September 2018, Pages 3021–3104
9. Girish M.P. et al. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/ amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.
10. 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.– Vol. 360.– P. 1903.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ЕОГ/EОК 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) // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (28).– P. 2159–2219.
12. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension / P. Meurin // American Journal of Cardiovascular Drugs. — 2006. — Vol. 6. — P. 327-334.
13. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. Hypertension 2011;58:745-750.
14. S. Kjeldsen, K. Jamerson, G. Bakris et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study // Blood Pressure. — 2008. — Vol. 17. — P. 7-17.

**Резюме**

Артериальная гипертензия является одной из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых. Контроль артериальной гипертензии, достижение целевых цифр артериального давления остается одной из глобальных проблем в кардиологии. В 2018 г. приняты обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с артериальной гипертензией. В этом документе уделено внимание необходимости более строго контроля артериального давления у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, рекомендован целевой уровень артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. до 120/80 мм рт. ст. в два этапа антигипертензивной терапии у большинства пациентов. Особое внимание уделено рекомендации использовать комбинированную двойную и тройную антигипертензивную терапию для достижения целевых цифр артериального давления.

В данной статье освещены результаты собственного исследования по сравнительной эффективности комбинации периндоприла с амлодипином или лерканидипином у пациентов с артериальной гипертензией 2 и 3 степени. Нами была выявлена сопоставимая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость комбинаций исследуемых препаратов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, периндоприла аргинин, лерканидипин, амлодипин.

**Summary**

COMPARATIVE EFFICIENCY OF CONTROL OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE APPLICATION OF THE COMBINATION OF PERINDOPRIL AND LERCANIDIPINE OR PERINDOPRIL AND AMLODIPIPINE

Kryuchkova, O.N., Itskova, E.A., Lutay, U.A., Turna, E.U., Kostyukova, E.A.

Hypertension is one of the most common diseases of the cardiovascular system in adults. Control of hypertension, the achievement of target levels of blood pressure remains one of the global problems in cardiology. In 2018, the updated recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of patients with arterial hypertension were adopted. This document focuses on the need for more stringent control of blood pressure in patients with high cardiovascular risk, recommended target blood pressure of less than 140/90 mm Hg. st. up to 120/80 mm Hg st. in two phases of antihypertensive therapy in most patients. Particular attention is paid to the recommendations to use the combined double and triple antihypertensive therapy to achieve the target levels of blood pressure.

This article highlights the results of our own research on the comparative efficacy of the combination of perindopril with amlodipine or lercanidipine in patients with arterial hypertension 2 and 3 degrees. We have identified comparable antihypertensive efficacy and good tolerability of the combinations of the studied drugs.

**Key words:** arterial hypertension, perindopril arginine, lercanidipine, amlodipine.

Список сокращений

АГ – Артериальная гипертензия

АД – Артериальное давление

БКК – Блокатор кальциевых каналов

БРА – Блокатор рецепторов ангиотензина

ВАР – Вариабельность

ДАД – Диастолическое артериальное давление

ESH/ESC – Европейское Общество Гипертонии/Европейское Общество Кардиологов

ИАПФ – Ингибитор ангиотензин превращающего фермента

PsАД – Пульсовое артериальное давление

САД – Систолическое артериальное давление

СМАД – Суточное мониторирование артериального давления

СрАД – Среднее артериальное давление

СУП – Скорость утреннего подъема

ЧСС – Частота сердечных сокращений