

Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

А.И. ЧЕСНИКОВА, В.А. САФРОНЕНКО, О.Е. КОЛОМАЦКАЯ

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.

Evaluating the Effectiveness of a Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease

A.I. CHESNIKOVA, V.A. SAFRONENKO, O.E. KOLOMAKSKAYA

Rostov-on-Don State Medical University, Nakhichevansky per., 29, 344022 Rostov-on-Don, Russia

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследовании участвовали 100 пациентов с АГ 1–3-й степени и ИБС, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была неэффективной или нерегулярной. Включение в схему лечения комбинации бисопролола и амлодипина сопровождалось достоверным значительным снижением артериального давления (АД) с достижением целевого уровня систолического АД в 90%, диастолического АД — в 97% случаев через 4 недели лечения. Анализ динамики частоты сердечных сокращений во время визитов к врачу и по данным дневников пациентов позволил выявить достоверное урежение на фоне проводимой терапии, что важно для больных ИБС. При проведении суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру в динамике наблюдалось уменьшение средней длительности эпизодов депрессии сегмента ST на 50,5% ($p < 0,05$) и числа эпизодов ишемии на 54,8% ($p < 0,05$). Применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина позволило повысить приверженность больных терапии в 2,2 раза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of a fixed-term combination of β -blocker bisoprolol and the calcium antagonist amlodipine in the outpatient treatment of patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). The study involved 100 patients with hypertension 1–3 first degree and CHD, which previous antihypertensive therapy was ineffective or irregular. Inclusion in the treatment regimen of amlodipine was associated with significant decrease in blood pressure (BP) with the achievement of the target level of systolic blood pressure of 90%, diastolic blood pressure — in 97% of cases after 4 weeks treatment. Analysis of the dynamics of the heart rate during the visits to the doctor and the patient diary data revealed a significant slowing on the background of the therapy, which is important for patients with coronary artery disease. In carrying out daily monitoring of ECG Holter dynamics observed a decrease in the average duration of episodes of depression segment ST on 50.5% ($p < 0.05$) and the number of ischemic episodes at 54.8% ($p < 0.05$). The use of fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine allowed to increase the compliance of patients with treatment 2.2 times.

Key words: arterial hypertension; antihypertensive therapy; a fixed combination of bisoprolol and amlodipine.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смерти как в России, так и во всем мире. Важнейшим фактором риска развития ССЗ является артериальная гипертензия (АГ) [1]. К сожалению, несмотря на все достижения современной кардиологии, контроль артериального давления (АД) остается неудовлетворительным [2].

Особую категорию составляют пациенты с сочетанием АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), которые относятся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У таких больных контроль АД имеет особое значение, так как во многом определяет риск развития коронарных осложнений [1]. Вместе с тем, по данным эпидемиологических исследований, среди больных неконтролируемой АГ распространенность ИБС составляет 42% [3].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ у пациентов с ИБС предпочтительными препаратами для контроля АД являются

β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [1, 4]. Применение этих препаратов, с одной стороны, позволяет обеспечивать контроль АД, с другой, предупреждать ишемические приступы (β -адреноблокаторы и антагонисты кальция) и улучшать прогноз у пациентов (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или БРА).

В большинстве случаев развитие АГ — следствие активации нескольких патофизиологических звеньев, что определяет необходимость назначения 2 антигипертензивных препаратов и более для контроля АД [5, 6]. Результаты крупных мета-анализов свидетельствуют о том, что сочетание антигипертензивных препаратов двух классов снижает АД примерно в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы препарата, назначенного в начале терапии [7]. По данным ряда авторов, более 75% пациентов с АГ нуждаются в комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД [8].

Вместе с тем известно, что количество принимаемых лекарственных препаратов — наиболее точный прогностический фактор приверженности терапии. У пациентов, получающих один препарат, приверженность лечению

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 9: 17–23

в 2 раза выше, чем у получающих 5 препаратов [9]. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет решить эту проблему, поэтому их применение рекомендуется ведущими специалистами с целью оптимизации лечения больных АГ [3].

Относительно недавно в отечественной клинической практике появилась фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина — конкор АМ. Каждый из этих препаратов является одним из наиболее изученных представителей своих классов. Как показали результаты крупных клинических исследований, амлодипин не только обеспечивает надежный контроль АД в течение суток, но и снижает риск развития ССО у пациентов с АГ (ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH), а также способствует замедлению атеросклеротических процессов в брахиоцефальных и коронарных артериях (PREVENT, CAMELOT) [10–14].

Высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол, как и амлодипин, позволяет контролировать уровень АД в течение 24 ч [15]. Кроме того, в отечественных исследованиях получены данные об улучшении функции эндотелия у пациентов с АГ при лечении бисопрололом [16]. В исследованиях группы TIBBS показана высокая эффективность бисопролола как в снижении частоты и длительности ишемических приступов, так и в улучшении выживаемости пациентов с ИБС [17, 18].

В настоящее время известно одно крупное клиническое исследование, выполненное в индийских медицинских центрах, в котором показаны эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в низких дозах (5 и 5 мг) у 749 пациентов с АГ на протяжении 4-недельного периода [19]. Однако до недавнего времени отсутствовали сообщения о результатах применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в клинической практике в России.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (конкор АМ) в амбулаторном лечении больных АГ и ИБС.

Материал и методы

В исследовании участвовали 20 терапевтов и кардиологов, работающих в поликлиниках г. Ростов-на-Дону и области, которые отобрали 100 пациентов.

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям: возраст старше 18 лет, наличие эссенциальной АГ 1–3-й степени в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения и/или постинфарктный кардиосклероз, и/или чрескожное коронарное вмешательство, или аортокоронарное шунтирование в анамнезе), нерегулярность или неэффективность (АД \geq 140/90 мм рт. ст.) предшествующей антигипертензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Обязательным условием являлось подписание пациента информированного согласия на участие в программе.

В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, перенесших инфаркт миокарда или инсульт менее 2 мес назад, с нестабильной стенокардией, атрио-вентрикулярной блокадой II и III степени, синдромом слабости синусового узла, синоатриальной блокадой, брадикардией [частотой сердечных сокращений (ЧСС) $<$ 60 уд/мин], хронической обструктивной болезнью легких в период обострения, бронхиальной астмой, выраженным нарушением функции печени (уровень аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в 3 раза превышает верхнюю границу нормы) и азотовыделительной функции почек (клиренс креатинина $<$ 30 мл/мин, креатинин плазмы \geq 220 мкмоль/л), повышенной чувствительностью к препаратам, неспособностью больного понять суть программы и дать согласие на участие в ней.

Исследование было открытым несравнительным. При включении в исследование пациенты с АГ и ИБС продолжали принимать антиагреганты, статины, предшествующую антигипертензивную терапию (включая блокаторы РААС), за исключением β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Всем пациентам в рамках обычной клинической практики назначали фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина (конкор АМ) 1 раз в день утром, причем выбор начальной дозы зависел от степени АГ, количества принимаемых ранее антигипертензивных препаратов, исходной ЧСС, сопутствующей патологии. Продолжительность наблюдения составила 4 нед.

В ходе программы оценивали клиническое состояние пациентов во время визитов. Обязательным требованием был ежедневный контроль АД и частоты пульса в домашних условиях. С этой целью пациенты вели специальные дневники, в которых отмечали показатели АД и частоты пульса 2 раза в день (утром и вечером), измеряя в положении сидя, на одной и той же руке.

Всем пациентам проводили электрокардиографическое исследование, рекомендовали выполнение суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру.

Лабораторные исследования включали определение в динамике показателей липидного состава крови, уровня глюкозы в плазме натощак. У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа рекомендовали определение уровня глюкозы в плазме через 2 ч после еды (постпрандиальной гликемии) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Особое внимание было уделено анализу оценки больным и врачом эффективности проводимой терапии, а также оценке врачом приверженности больных лечению.

В течение исследования состоялось 4 визита пациентов к врачу:

Визит 0: сбор анамнеза, оценка критериев включения и исключения, подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании, оценка клинического состояния, измерение АД и ЧСС, оценка приверженности пациента терапии, назначение лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с протоколом.

Визит 1: оценка критериев включения и исключения с учетом результатов проведенных лабораторно-инструментальных исследований, оценка клинического состояния пациента, измерение АД и ЧСС, назначение препара-

та конкор АМ 1 раз в сутки в выбранной начальной дозе (бисопролол+амлодипин 5 мг+5 мг или 5 мг+10 мг или 10 мг+5 мг или 10 мг+10 мг).

Визит 2 (через 2 недели после начала приема препарата конкор АМ): оценка клинического состояния пациента, измерение АД и ЧСС, анализ результатов домашнего мониторинга АД и частоты пульса (данных дневника пациента), контроль переносимости терапии (нежелательных явлений), коррекция дозы конкора АМ, если не достигнут целевой уровень АД и ЧСС.

Визит 3 (через 4 нед после начала приема препарата конкор АМ): оценка клинического состояния, измерение АД и ЧСС, анализ результатов домашнего мониторинга АД и частоты пульса (данных дневника пациента), проведение контрольных лабораторно-инструментальных исследований, контроль безопасности и переносимости терапии (нежелательных явлений), оценка приверженности пациента терапии, анализ оценки больным и врачом эффективности терапии.

Каждый врач имел протокол исследования с подробной характеристикой всех этапов и карты пациентов (с информированным согласием).

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: процент достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., степень снижения САД и ДАД, процент достижения целевого уровня ЧСС 55–60 уд/мин, степень снижения ЧСС, уменьшение частоты приступов стенокардии, уменьшение частоты и длительности эпизодов ишемии миокарда (по данным суточного мониторинга ЭКГ), повышение приверженности пациентов терапии, оценка больным и врачом эффективности терапии.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica for Windows 8.0. В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение (SD), при этом количественные значения представляли в виде $M \pm m$. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными величинами (процентами). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок в случае их нормального распределения, в противном случае — непараметрического критерия Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 100 пациентов с АГ и ИБС, из них 62% женщин, 38% мужчин. Средний возраст больных составил $65,0 \pm 8,51$ года. Следует отметить, что женщины (средний возраст $66,8 \pm 7,2$ года) были достоверно старше мужчин (средний возраст $62,4 \pm 9,68$ года; $p = 0,004$).

Анализ факторов риска развития ССЗ у включенных в исследование пациентов показал, что наиболее часто встречались такие, как психоэмоциональные перегрузки (81% случаев), ожирение (57%), семейный анамнез ранних ССЗ (53%). Причем у женщин достоверно чаще отмечались психоэмоциональные перегрузки (87,1% против

68,4%; $p = 0,023$) и ожирение (66% против 45%; $p = 0,04$), а у мужчин — курение (50,0% против 3,2%; $p = 0,000$).

Из сопутствующих заболеваний заслуживает внимания распространенность СД 2-го типа — у 21% пациентов, а также цереброваскулярной патологии — у 35%.

Пациенты, включенные в исследование, в 100% случаев имели стенокардию напряжения: I функционального класса (ФК) — 2%, II ФК — 83% и III ФК — 15%. В анамнезе у 33% пациентов указан перенесенный инфаркт миокарда, у 14% — аортокоронарное шунтирование.

Средняя длительность ИБС у включенных в исследование пациентов составила $6,47 \pm 3,99$ года, средняя длительность АГ — $11,48 \pm 5,92$ года.

Все пациенты до включения в исследование получали антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ — 70%, БРА — 29%, β -адреноблокаторы — 67%, антагонисты кальция — 34%, диуретики — 48%. При этом предшествующая терапия была неэффективной у 42% пациентов, нерегулярной — у 58%.

При включении в исследование среднее САД составило $162,8 \pm 13,9$ мм рт.ст., среднее ДАД — $93,1 \pm 8,1$ мм рт.ст., средняя ЧСС — $80,1 \pm 9,6$ уд/мин, т.е. существенно превышали целевые уровни АД и ЧСС. Несмотря на предшествующую терапию, показатели САД у 16% пациентов соответствовали 3-й степени, у 53% — 2-й степени АГ. При оценке исходных уровней ДАД установлено, что у 62% пациентов показатели соответствовали 1-й степени АГ (рис. 1).

В соответствии с протоколом исследования, каждому пациенту была выбрана начальная доза препарата конкор АМ в зависимости от достигнутой степени АГ, количества принимаемых ранее антигипертензивных препаратов, исходной ЧСС, сопутствующей патологии. В результате препарат бисопролол+амлодипин в начальной дозе 5 мг+5 мг был назначен 43% пациентов, в дозе 5 мг+10 мг — 31%, в дозе 10 мг+5 мг — 11% и в дозе 10 мг+10 мг — 15%. Индивидуальный подход к выбору дозы препарата оказался наиболее рациональным, коррекция дозы на следующих визитах потребовалась лишь в 25% случаев, а 75% пациентов продолжили прием конкора АМ в начальной дозе (рис. 2). К концу исследования оказалось, что увеличилось число больных, принимавших

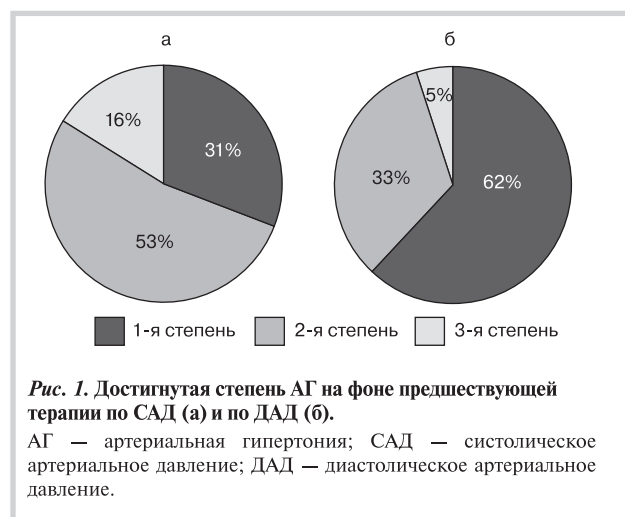


Рис. 1. Достиженная степень АГ на фоне предшествующей терапии по САД (а) и по ДАД (б).

АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

препарат в дозе 10 мг+10 мг и в дозе 10 мг+5 мг, при этом существенно уменьшилось число пациентов, принимавших конкур АМ в дозе 5 мг+5 мг.

Антигипертензивную эффективность проводимой терапии оценивали как по динамике АД, измеряемого во время визитов, так и по результатам домашнего мониторинга АД.

Анализ динамики показателей во время визитов выявил достоверное снижение АД уже через 2 нед терапии: САД — на 17,6% ($p=0,000$), ДАД — на 12,9% ($p=0,000$). Следует подчеркнуть, что средние значения АД на 2-м визите составили 134,1/81,1 мм рт.ст., что соответствовало целевым уровням. Результаты измерения АД во время 3-го визита (через 4 нед от начала терапии) позволили судить о дальнейшем достоверном его снижении. В среднем за весь период наблюдения САД снизилось на 21,7% ($p=0,000$), ДАД — на 17,0% ($p=0,000$). Средние уровни АД и ЧСС во время визитов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Средние уровни АД и ЧСС во время визитов

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
САД, мм рт. ст.	162,8±13,9	134,1±12,4*	127,45±9,4*, **
ДАД, мм рт. ст.	93,1±8,1	81,1±7,6*	77,3±7,3*, **
ЧСС, уд/мин	80,1±9,6	65,5±8,9*	63,0±5,4*, **

Примечание. Различия достоверны ($p<0,001$) * — по сравнению с показателями на визите 1; ** — по сравнению с показателями на визите 2. Здесь и в табл. 2: АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

Особого внимания заслуживает анализ результатов измерения АД в домашних условиях, позволяющий более объективно судить о динамике уровней АД не только среднесуточных, но и в утренние и вечерние часы. Результаты домашнего мониторинга АД представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты домашнего мониторинга АД

Показатель, мм рт.ст.	Период наблюдения		
	Исходно	Через 2 нед	Через 4 нед
САД ср. утром	159,1±10,2	134,2±9,1*	126,5±10,8*, **
ДАД ср. утром	90,6±8,5	79,5±9,6*	76,1±7,4*, **
САД ср. вечером	155,1±13,6	130,9±10,8*	127,1±9,8*, **
ДАД ср. вечером	86,1±7,8	77,6±7,4*	75,2±6,9*, **
САД среднесут.	157,1±12,6	132,6±11,6*	126,8±10,1*, **
ДАД среднесут.	88,3±7,4	78,5±6,9*	75,6±6,7*, **

Примечание. Различия достоверны * — $p<0,001$ по сравнению с исходными показателями; ** — $p<0,05$ по сравнению с показателями через 2 недели наблюдения.

Полученные данные свидетельствуют о значительном снижении САД (на 20,5%) и ДАД (на 16%) как в утренние часы, так и в вечернее время (САД — на 18,1%, ДАД — на 12,5%) на фоне терапии, включавшей фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина. Среднесуточное САД, по данным дневников пациентов, к концу исследования снизилось на 19,3%, ДАД — на 14,4%.

Анализ результатов домашнего мониторинга АД позволил выявить динамику его максимальных и минимальных уровней. Так, максимальное САД снизилось на 17,3% ($p=0,000$) и достигло $145±16,2$ мм рт.ст., максимальное ДАД уменьшилось на 6,3% ($p=0,000$), достигнув целевого уровня ($88,0±9,5$ мм рт.ст.). При оценке динамики минимальных показателей АД выявлено достоверное снижение только САД и лишь на 4,7% (до $116,0±10,7$ мм рт.ст.).

Через 2 нед терапии, включавшей конкур АМ, целевого уровня АД по САД достигли 58% пациентов, по ДАД — уже 92%. К завершению исследования (через 4 нед лечения) целевого уровня АД по САД достигли 90% пациентов, по ДАД — 97%.

Ввиду наличия ИБС большое значение имеет оценка влияния проводимой терапии на ЧСС. Анализ результатов определения ЧСС во время визитов выявил достоверное урежение уже на 2-м визите — на 18,2% ($p=0,000$), к завершению исследования — на 21,3% ($p=0,000$) от исходного уровня.

Результаты суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру позволили определить достоверное уменьшение средней ЧСС за сутки, в дневное и вечернее время (рис. 3).

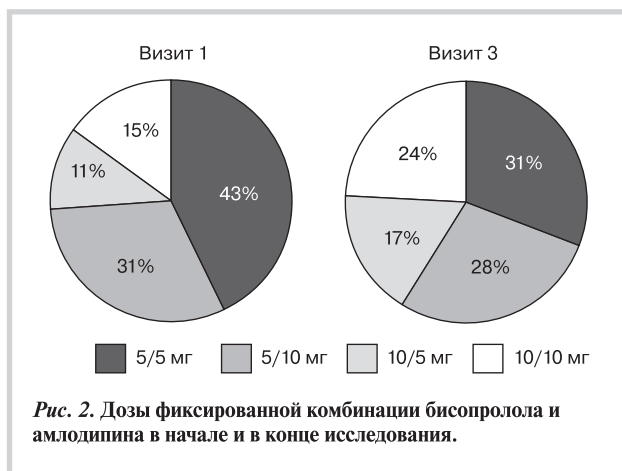


Рис. 2. Дозы фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в начале и в конце исследования.

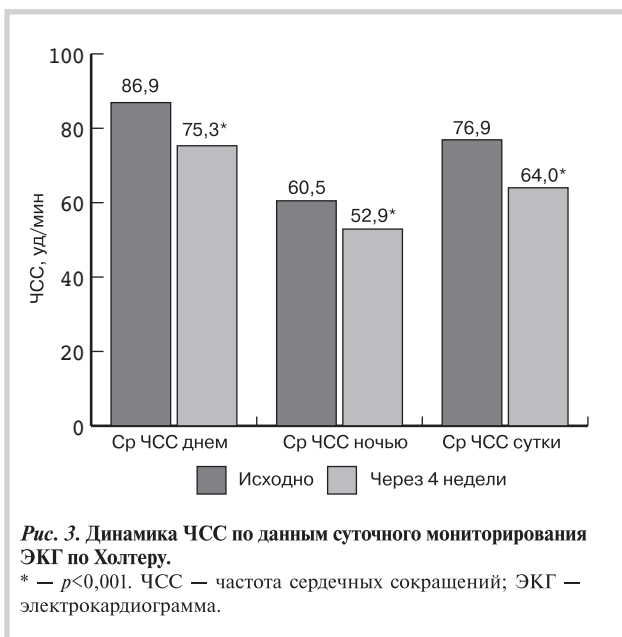


Рис. 3. Динамика ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру.
* — $p<0,001$. ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма.

Аналогичная динамика наблюдалась при оценке частоты пульса по данным дневников пациентов: среднесуточные показатели исходно составили $76,5 \pm 5,8$ в 1 мин, через 2 нед — урежение до $66,3 \pm 5,7$ в 1 мин, через 4 нед от начала терапии — уменьшение до $64,1 \pm 5,3$ в 1 мин (на 16,2%; $p=0,000$).

В ходе исследования 31% пациентов удалось выполнить суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в динамике, что позволило судить о влиянии проводимой терапии на частоту и длительность эпизодов ишемии. Через 4 нед терапии, включавшей конкор АМ, наблюдалось достоверное уменьшение средней длительности эпизодов депрессии сегмента ST на 50,5% (с $36,9 \pm 11,5$ до $12,3 \pm 6,7$ мин; $p=0,034$), а также числа эпизодов ишемии в сутки на 54,8% (с $3,1 \pm 0,86$ до $1,4 \pm 0,32$; $p=0,045$).

Одной из частых причин неэффективного лечения АГ и ИБС является низкая приверженность больных терапии. В настоящем исследовании исходно лишь 42% пациентов принимали антигипертензивные препараты регулярно. Включение в схему лечения фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов привело к повышению приверженности терапии в 2,2 раза. К завершению исследования 94% пациентов принимали лекарственные препараты регулярно.

Все пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом. Нежелательные явления были указаны в индивидуальных картах у 4 пациентов, но только 1 (1%) больной отметил связь развития головной боли с приемом препарата конкор АМ.

Анализ результатов лабораторного исследования не выявил отрицательной динамики изучаемых показателей. Установлено достоверное снижение уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов на фоне проводимой терапии, что, по-видимому, обусловлено повышением приверженности приему всех рекомендованных препаратов, в том числе статинов, при участии пациентов в исследовании.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в России, в котором изучались эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (конкор АМ) в амбулаторном лечении больных АГ и ИБС, у которых предшествующая терапия была неэффективной или нерегулярной.

С одной стороны, комбинация β -адреноблокаторов и антагонистов кальция не является рациональной с точки зрения лечения АГ, с другой, согласно современным рекомендациям, именно этой комбинации отдается предпочтение при сочетании АГ и стенокардии, так как оба препарата, помимо антигипертензивного, оказывают антиангинальное действие [4]. Кроме того, β -адреноблокатор бисопролол позволяет контролировать ЧСС, что важно для улучшения прогноза у больных ИБС, оказывает антиаритмическое действие, способствует улучшению выживаемости пациентов с ИБС. Антагонист кальция амлодипин не только оказывает выраженное антигипертензивное и антиангиналь-

ное действия, но и способствует уменьшению вариабельности АД, регрессу гипертрофии левого желудочка, замедлению атеросклеротических процессов в сонных, коронарных и периферических артериях [10–14, 20]. С учетом изложенного целесообразность применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (конкор АМ) в лечении больных АГ и ИБС не вызывает сомнений.

Важно, что в соответствии с протоколом, при назначении препарата конкор АМ пациенты, включенные в исследование, продолжали принимать предшествующую антигипертензивную терапию (за исключением β -адреноблокаторов и антагонистов кальция), включая блокаторы РААС. Необходимость применения блокаторов РААС у больных АГ и ИБС обусловлена, прежде всего, их способностью улучшать прогноз у больных этой категории, а также выраженным органопротективным действием.

Об антигипертензивной эффективности препарата конкор АМ судили по динамике показателей АД во время визитов пациента к врачу, а также по результатам измерения АД в домашних условиях в течение 4 нед. В Европейских рекомендациях 2013 г. обращено внимание на усиление прогностического значения домашнего мониторирования АД и его роли в диагностике и лечении АГ [4].

Следует отметить преимущества домашнего мониторирования АД путем ведения дневников пациента в настоящем исследовании. Во-первых, ежедневные измерения в течение длительного времени (4 нед), проведенные в привычной для пациента обстановке, позволяют получить большое количество данных для всестороннего анализа и объективного суждения об эффективности проводимой терапии. Во-вторых, контроль в домашних условиях дает возможность исключить стрессовый фактор, который часто наблюдается во время визитов пациента к врачу, создавая ложное представление о достигнутых цифрах АД («гипертония белого халата»). В-третьих, ежедневное измерение АД 2 раза в день позволяет определить динамику уровней САД и ДАД в утренние и вечерние часы, что важно для оценки стабильности антигипертензивного эффекта препаратов в течение суток и оптимизации режима терапии. В-четвертых, чтобы избежать фактора случайности при оценке итоговых показателей в конце исследования (влияния метеоусловий, кратковременного приема других препаратов и т.д.), проводили анализ результатов домашнего мониторирования АД и частоты пульса в дневниках пациентов за последние 3 дня, определяя средние показатели.

Анализ результатов исследования позволил судить о высокой антигипертензивной эффективности проводимой терапии. Через 2 нед наблюдения и при оценке динамики показателей АД во время визитов, анализе данных дневников пациентов отмечалось достоверное значительное снижение САД и ДАД, среднесуточные уровни которых уже соответствовали к этому времени целевым. На фоне регулярной терапии, включавшей конкор АМ, к окончанию 2-й недели лечения 58% пациентов достигли целевого уровня САД и 92% — целевого уровня ДАД, что свидетельствует о быстром антигипертензивном эффекте.

Следует отметить, что через 4 нед терапии при контроле во время визитов в среднем АД снизилось на 35,3/15,8 мм рт.ст., при анализе данных дневников пациентов — на 30,3/12,7 мм рт.ст. Выраженная положительная динамика отмечалась при обоих способах контроля, однако установленные различия позволяют предполагать более объективный контроль при измерении АД в домашних условиях.

Анализ результатов домашнего мониторинга в разное время суток выявил более выраженную динамику показателей в утренние часы, чем в вечерние (различия недостоверны), что, возможно, обусловлено более высокими исходными уровнями САД и ДАД в утреннее время. Вместе с тем средние показатели АД и в утренние, и в вечерние часы, начиная с конца 2-й недели лечения, соответствовали целевым уровням АД, что свидетельствует о стабильном эффекте терапии в течение 24 ч.

Важно подчеркнуть, что применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина приводило к существенному снижению максимальных показателей АД, при этом не происходило значительной динамики минимальных уровней САД и ДАД, что важно при оценке риска развития ССО.

Заслуживает внимания значительный процент пациентов, достигших целевого уровня САД (90%) и ДАД (97%) через 4 нед лечения. Представленные данные доказывают высокую антигипертензивную эффективность терапии, включающей конкор АМ.

Наличие ИБС у пациентов, включенных в исследование, определяет необходимость контроля ЧСС. Как известно, целевой уровень ЧСС у больных ИБС составляет 55—60 уд/мин [21]. В исследовании особое внимание было уделено оценке влияния терапии на ЧСС, так как в изучаемой фиксированной комбинации один препарат (бисопролол) способствует урежению ритма сердца, а второй (амлодипин) может приводить к учащению ЧСС.

В ходе исследования установлено, что применение препарата конкор АМ сопровождалось достоверным урежением ЧСС, о чем свидетельствовали результаты контроля во время визитов, суточного мониторинга ЭКГ, а также данные дневников пациентов.

Аналогичная динамика ЧСС при применении фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина продемонстрирована в исследовании, выполненном в индийских медицинских центрах [19]. Как считают авторы исследования, по-видимому, отрицательное хронотропное действие β -адреноблокатора не позволяет развиваться рефлекторной тахикардии в ответ на расширение периферических сосудов под действием антагониста кальция, а значит, в такой комбинации устраняется один из неблагоприятных побочных эффектов амлодипина.

К сожалению, в настоящем исследовании всего 43% пациентов достигли целевой ЧСС. По-видимому, у пациентов с АГ и ИБС при выборе дозы препарата конкор АМ следует, прежде всего, рассматривать возможность применения фиксированной комбинации с дозой бисопролола 10 мг для достижения целевых показателей не только АД, но и ЧСС.

Вполне ожидаемым результатом приема препарата конкор АМ в течение 4 нед оказалось достоверное уменьшение частоты и длительности эпизодов ишемии миокарда, по данным суточного мониторинга ЭКГ, что обусловлено эффектом двух антиангинальных препаратов — β -адреноблокатора и антагониста кальция.

В исследованиях, выполненных в последние годы, убедительно продемонстрировано, что основным преимуществом фиксированных комбинаций является повышение приверженности терапии, а, следовательно, повышение возможности эффективного лечения АД [3, 9]. В настоящем исследовании применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина позволило повысить приверженность больных терапии в 2,2 раза. Следует отметить, что даже в условиях регулярного контроля при проведении исследования 6% пациентов в анкетах отметили, что иногда забывали принять конкор АМ (3%) и пропускали прием, если хорошо себя чувствовали (3%).

Представляют интерес результаты опроса врачей и пациентов об эффективности проводимой терапии. Так, по мнению врачей, эффективность применения препарата конкор АМ являлась хорошей и очень хорошей в 91% случаев и в 9% — удовлетворительной. Пациенты дали более высокую оценку эффективности данного препарата, указав хорошую и очень хорошую в 95% случаев и лишь в 5% — удовлетворительную.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость конкора АМ.

Заключение

Применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (конкор АМ) в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца сопровождалось выраженным и стойким снижением артериального давления с достижением целевого уровня систолического артериального давления в 90%, диастолического артериального давления — в 97% случаев, а также уменьшением проявлений ишемии миокарда и урежением частоты сердечных сокращений, что, безусловно, способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшению прогноза. Включение препарата конкор АМ в схему лечения приводило к существенному повышению приверженности пациентов терапии.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону

Кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии №1

Чесникова А.И. - д.м.н., профессор кафедры

Сафроненко В.А. - к.м.н., доцент кафедры

Коломацкая О.Е. - ассистент кафедры
E-mail: rostov-ossn@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5—26.
2. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. М 2008.
3. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012;2:29—35.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension 2013;31:1281—1357.
5. Johnson R., Feig D., Nakagawa T. et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. J Hypertens 2008;26:381—391.
6. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. РМЖ Кардиология 2010;22:1290—1297.
7. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290—300.
8. Gradman A., Basile J., Carter B., Bakris G. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010;4:42—50.
9. Chapman R., Benner J., Petrella A. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005;165:1147—1152.
10. Dahlof B., Sever P., Wedel H. 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 randomized controlled trial. Lancet 2005;366:895—906.
11. 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—2997.
12. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417—2428.
13. Hernandez R., Armas-Hernandez M., Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Ther 2003;10:409—414.
14. Nissen S., Tuzcu E., Libby P. et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardioprovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:2217—2225.
15. Cruickshank J. In: The Modern Role of Beta-Blockers in Cardiovascular Medicine. PMPH: Shelton, CT, USA 2011.
16. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э., Жукова О.В. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на бета-блокаторы. Системные гипертензии 2006;2:58—61.
17. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol 1995;25:231—238.
18. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. J Am Coll Cardiol 1996;28:20—24.
19. Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract 2008;61:225—234.
20. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. 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;1:1—7.
21. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013. Doi:10.1093/eurheartj/ehz 296.

Поступила 12.06.14