

Пострегистрационное исследование по сравнительной оценке эффективности применения небилонга АМ в лечении больных с умеренной и высокой степенью артериальной гипертензии

Т.Б. ПЕЧЕРИНА, А.Г. ВЕДЕРНИКОВА, Д.О. ЕВДОКИМОВ, А.В. КЛИМЕНКОВА, О.Л. БАРБАРАШ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

Postregistration Study of Comparative Assessment Efficacy of the Use of Nebilong AM for the Treatment of Patients With Moderate and High Degree of Arterial Hypertension

T.B. PECHERINA, A.G. VEDERNIKOVA, D.O. EVDOKIMOV, A.V. KLIMENKOVA, O.L. BARBARASH

FSBI Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy boulevard, 6, 650002 Kemerovo, Russia

Цель исследования состояла в оценке эффективности применения фиксированной комбинации небиволола и амлодипина (небилонг АМ) у больных с умеренной и высокой степенью артериальной гипертензии (АГ). В исследование включены 124 пациента с диагнозом первичной АГ. Методом простой случайной выборки пациенты разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=62$) получали фиксированную комбинацию небиволола и амлодипина, во 2-й группе ($n=62$) — свободную комбинацию небиволола и амлодипина. Исследуемые препараты назначались в качестве начальной терапии, а также замены ранее предшествующей терапии. Период наблюдения за пациентами составил 3 мес с частотой визитов в клинику через первые 2 нед, а также через 1, 2 и 3 мес после включения в исследование. У пациентов, принимающих фиксированную комбинацию небиволола и амлодипина, начиная с визита «2-я неделя», отмечены достоверно более низкие уровни как систолического артериального давления (АД), так и диастолического. Уже через 2 нед комбинированной двухкомпонентной терапии 60% пациентов с АГ в 1-й группе и 52% больных во 2-й группе достигли целевого уровня АД. К концу 1-го месяца наблюдения целевой уровень АД был достигнут в 1-й группе у 86% пациентов, во 2-й группе — у 71%. К концу 2-го месяца наблюдения 93% пациентов 1-й группы и 78% пациентов 2-й группы достигли целевого уровня АД. Через 3 мес наблюдения почти у всех больных был достигнут целевой уровень АД, однако у 1,6% пациентов 1-й группы и у 2,3% 2-й группы целевой уровень АД был достигнут посредством дополнительного приема тиазидного диуретика. Пациенты, принимающие фиксированную комбинацию небиволола и амлодипина, быстрее достигают нормосистолии, чем те, кто использовал свободную комбинацию амлодипина и небиволола. Сделан вывод, что комбинированная терапия в виде фиксированной комбинации небиволола и амлодипина является одним из эффективных подходов в лечении пациентов с умеренной и высокой степенью АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, небиволол, амлодипин, комбинированная терапия.

Aim of the study was to assess efficacy of the use of fixed combination of nebivolol and amlodipine in patients with moderate and high degree of arterial hypertension (AH). *Material and methods.* Patients with diagnosis of primary AH ($n=124$) were divided into 2 groups by random sample method. Patients of group 1 ($n=62$) received of fixed combination of nebivolol and amlodipine, while those of group 2 ($n=62$) received free combination of nebivolol and amlodipine. Study drugs were administered both as initial therapy and replacement of preceding treatment. Duration of observation was 3 months with visits after first 2 weeks and in 1, 2, and 3 months after enrollment. *Results.* Starting from 2nd week visit of fixed combination of nebivolol and amlodipine treated patients had significantly lower levels of systolic and diastolic AP. Already after 2 weeks of combined two-component therapy 60% of group 1 and 52% of group 2 patients achieved target AP. Target AP was achieved by the end of month 1 by 86 and 71%, of month 2 — by 93 and 78% of patients in groups 1 and 2, respectively. In 3 months almost all patients had target AP, but in 1.6% of group 1 and 2.3% of group 2 patients this level was achieved after addition of a thiazide diuretic. Patients receiving of fixed combination of nebivolol and amlodipine achieved normosystolia more quickly compared with patients who received free combination of nebivolol and amlodipine. *Conclusion.* Combined therapy with fixed combination of nebivolol and amlodipine appears to be one of effective approaches to treatment of patients with moderate and high degree AH.

Key words: arterial hypertension; arterial pressure; nebivolol; amlodipine; combination therapy.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в большинстве развитых стран мира [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность АГ среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 70% [2]. Россия относится к регионам с наивысшей распространенностью АГ [3]. Согласно прогнозу, число больных АГ в мире среди взрослого населения к 2025 г. составит 1,5 млрд [4]. Доказано, что АГ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО),

таких как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов, а также прогрессирование почечной недостаточности [5–8].

В многоцентровых клинических рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и ОНМК у лиц в возрасте от 40 до 89 лет линейно увеличивается с повышением уровней систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на каждые 10 мм рт.ст [9, 10]. При этом, несмотря на новые достижения в терапии АГ, а также повышение

осведомленности врачей и самих пациентов, у большинства больных АГ не достигают целевых уровней артериального давления (АД) [11]. Контроль АД и достижение его целевых уровней — наиболее важные проблемы управления АГ, они редко достигаются с помощью одного препарата. При этом доказано, что при использовании монотерапии целевые уровни АД достигаются лишь у 20–30 % пациентов [12]. В исследованиях ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) [13] и LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) [14] продемонстрировано, что у пациентов с АГ целевые уровни АД были достигнуты в 70 и 90 % соответственно при использовании комбинированной терапии.

Комбинированная схема применения антигипертензивных препаратов (АГП) как инструмент в достижении целевого уровня АД всегда используется в фармакотерапевтической практике. Однако концепции относительно места комбинированной терапии в лечении АГ неоднократно пересматривались [15]. По данным мета-анализа 42 рандомизированных клинических исследований доказано, что комбинированная терапия двумя препаратами разных классов в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы одного препарата [16]. Кроме того, доказано, что антигипертензивная терапия (АГТ) с использованием фиксированных комбинаций по сравнению с монотерапией или свободной комбинированной терапией дает более высокую эффективность в снижении АД и приверженности пациентов лечению, а также лучшую переносимость за счет уменьшения количества побочных эффектов [17]. Однако, несмотря на достаточно хорошую изученность данного направления в лечении АГ, актуальной проблемой является поиск наиболее эффективных комбинаций лекарственных препаратов.

Цель данного исследования — сравнительная оценка эффективности применения фиксированной комбинации небиволола и амлодипина у больных с умеренной и высокой степенью АГ.

Материал и методы

В исследование последовательно включены 124 пациента с диагнозом первичной АГ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Критерии включения:

Мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет с установленным диагнозом первичной АГ без предшествующей АГТ, а также находящиеся на моно- или комбинированной (двухкомпонентной) терапии.

Пациенты с умеренной и высокой степенью гипертонической болезни в анамнезе длительностью, по крайней мере, 2 мес и со средними значениями АД:

- больные без предшествующей АГТ АГ: САД, измеренное в положении сидя ≥ 160 мм рт.ст., и/или ДАД ≥ 95 мм рт.ст.;
- пациенты, получающие монотерапию АГ: САД ≥ 150 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.;
- пациентов, получающих комбинированную терапию (не более 2 АГП): САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.;

• письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- любая вторичная форма АГ;
- непереносимость хотя бы одного из препаратов исследования;
- для женщин — беременность или ее планирование в период исследования и в течение 1-го месяца после его окончания, кормление грудью;
- острый коронарный синдром, ОНМК или ТИА в течение 3 мес до начала участия в исследовании;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA;
- наличие клинически значимой сопутствующей патологии (хронической или острой почечной, печеночной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, острого инфекционного заболевания или обострения хронических, психических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы, надпочечников).

После исходной оценки критериев включения и исключения подходящие пациенты методом простой случайной выборки были разделены на 2 равные по численности группы. Пациенты 1-й группы ($n=62$) получали фиксированную комбинацию небиволола и амлодипина (небилонг АМ), пациенты 2-й группы ($n=62$) получали свободную комбинацию небиволола и амлодипина. Исследуемые препараты назначали в качестве начальной терапии, а также замены ранее предшествующей терапии. Для пациентов, которые до включения в исследование не принимали АГТ или находились на монотерапии, дозы амлодипина и небиволола составили 2,5 мг, в то время как для пациентов с предшествующей двухкомпонентной схемой лечения дозы амлодипина и небиволола составили 5,0 мг. Схема дозирования препаратов исследования представлена в табл. 1.

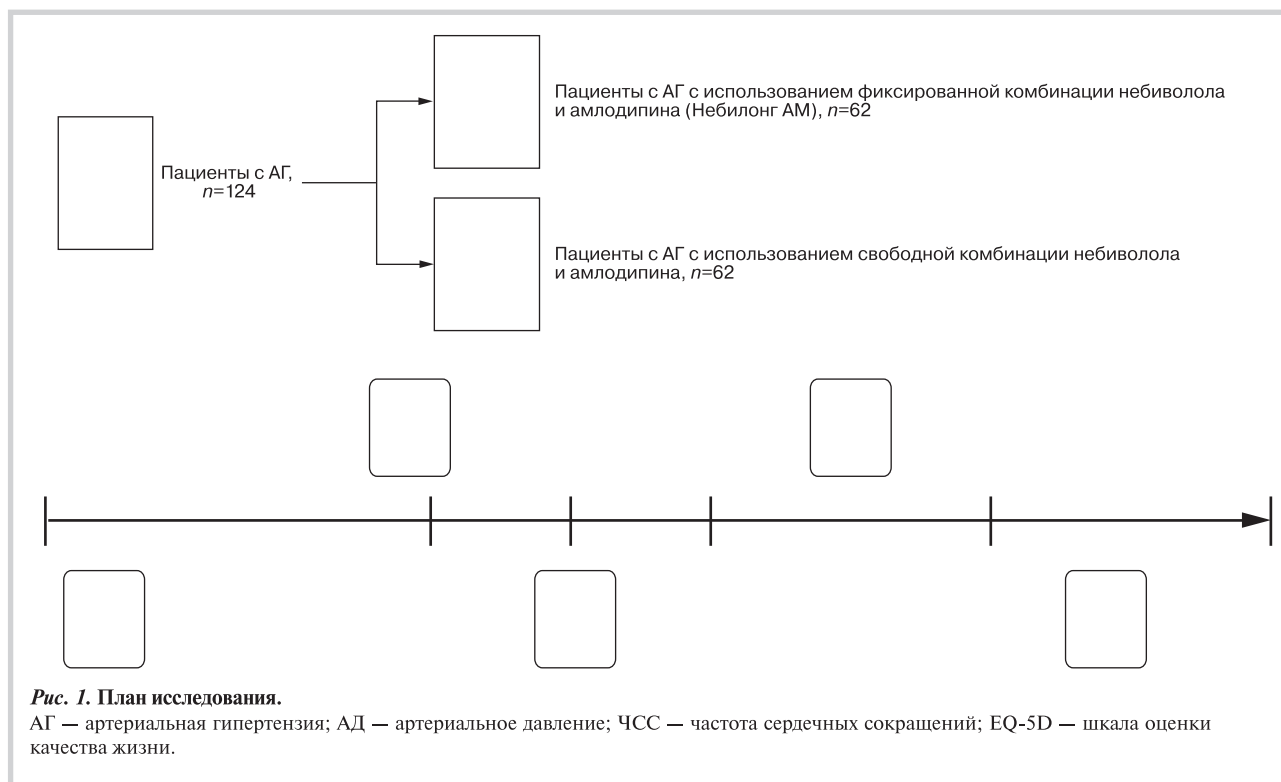
Таблица 1. Схема дозирования препаратов исследования

Предшествующая терапия АГ	1-я группа ($n=62$)	2-я группа ($n=62$)
Без предшествующей терапии	Небилонг АМ 2,5/2,5 мг	Амлодипин 2,5 мг Небиволол 2,5 мг
Монотерапия		
Двухкомпонентная комбинированная терапия	Небилонг АМ 5,0/5,0 мг	Амлодипин 5,0 мг Небиволол 5,0 мг

Примечание. Здесь и в табл. 2: АГ — артериальная гипертензия.

Период наблюдения за пациентами составил 3 мес с частотой визитов в клинику через первые 2 нед, а также через 1, 2 и 3 мес после включения в исследование (рис. 1).

На каждом визите оценивали уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Оценку АД проводили автоматическим тонометром Omron M3 Expert для измерения АД и пульса на плече с использованием универсальной манжеты длиной 22–42 см. В соответствии с рекомендацией ВНОК (2010) измерение АД выполняли в положении больного сидя после 5-минутного отдыха трехкратно на каждой руке с интервалом 1 мин и последующим расчетом средних значений АД. Для последующего контроля АД использовали руку с более высокими значениями САД. На каждом визите осмотр пациента врачом проводился до очередного приема АГП.



На визитах «Исходная оценка», «Месяц 1, 2 и 3» пациенты заполняли анкеты оценки качества жизни EuroQol-5 Dimensions utility scores (EQ-5D) с визуальной аналоговой шкалой с градацией от 0 до 100 баллов, она представляет собой индивидуальную оценку собственного здоровья пациента, связанную с его качеством жизни [18].

Начиная с визита «Неделя 2», проводилась оценка приверженности больного назначенной АГТ с помощью шкалы Мориски—Грина. При анализе результатов тестирования по данной шкале приверженными лечению считали пациентов, набравших 4 балла. Пациенты, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска развития отсутствия приверженности лечению. Пациенты, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными лечению [19].

Критерием эффективности АГТ считали снижение САД < 140 мм рт.ст. и/или ДАД < 90 мм рт.ст.; или со снижением САД более чем на 20 мм рт.ст. или ДАД более чем на 10 мм рт.ст.

В исследовании оценивались следующие неблагоприятные симптомы: желудочная или кишечная диспепсия, головная боль, приливы жара, отеки в области голеней, бессонница, брадикардия, эректильная дисфункция, а также общие расстройства в виде усталости, головокружения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica версии 7.0. Применяли стандартные методы описательной статистики. Результаты представлены в виде среднего и ошибки среднего значения или медианы и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). При распределении данных, отличных от нормальных, две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Оценку значимости динамики количественных показателей

в исследуемой выборке проводили с помощью критерия Вилкоксона. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов в обеих группах статистически значимо не различался. Группы были сопоставимы по половому признаку, при этом в обеих группах большинство составляли мужчины. Превалирующими анамнестическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ССО явились абдоминальное ожирение и дислипидемия. Сахарный диабет (СД) 2-го типа встречался у 2 (3,2%) больных в 1-й группе и 3 (4,8%) во 2-й. Стенокардия в анамнезе в 1-й группе имела у 22 (35,5%) пациентов, во 2-й группе — у 27 (43,5%), ранее перенесли ИМ 3 пациента 1-й группы и 1 пациент 2-й группы (табл. 2). При сравнительном анализе двух групп по длительности АГ установлено, что в 1-й группе пациенты имели достоверно большую продолжительность АГ ($8,3 \pm 1,2$ и $4,5 \pm 0,8$ года соответственно). По сопутствующим заболеваниям достоверных различий между группами не было. Не выявлено различий по факторам риска и степени поражения органов-мишеней.

При анализе предшествующей терапии у пациентов двух групп определено, что как в 1-й, так и во 2-й группах в качестве предшествующей терапии преобладала однокомпонентная схема лечения АГ (см. табл. 2). При этом ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) назначали чаще всего как в качестве монотерапии, так и в составе двухкомпонентной комбинированной терапии. У пациентов, которые принимали 2 АГП, наиболее распространенными комбинациями были ингибитор АПФ+тиазидный диуретик, блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА)+диуретик,

β -адреноблокатор+ингибитор АПФ. Частота применения комбинации антагонистов кальция и β -адреноблокаторов составляла 10% у пациентов 1-й группы и 8% пациентов 2-й группы (рис. 2).

При сравнении двух групп по динамике снижения как САД, так и ДАД определено, что больные, находившиеся на фикси-



рованной комбинации небиволола и амлодипина, по результатам самоконтроля АД в домашних условиях, отмечали более быструю динамику снижения САД и ДАД. Вместе с тем такая же тенденция отмечена и на визитах в клинику. Уже через 2 нед комбинированной двухкомпонентной терапии 60% пациентов с АГ в 1-й группе и 52% больных во 2-й группе достигли целевого уровня АД. К концу 1-го месяца наблюдения целевой уровень АД был достигнут в 1-й группе у 86% пациентов, во 2-й группе — у 71%. В тех случаях, когда пациенты не достигли целевого уровня АД к концу 1-го месяца наблюдения, при этом принимали дозы амлодипина 2,5 мг и небиволола 2,5 мг как в свободной, так и фиксированной комбинациях, проводилась титрация доз исследуемых препаратов до 5,0 мг. К концу 2-го месяца наблюдения 93% пациентов 1-й группы и 78% пациентов 2-й группы достигли целевого уровня АД. Через 3 мес наблюдения почти у всех больных был достигнут целевой уровень АД, однако у 1,6% пациентов 1-й группы и у 2,3% пациентов 2-й группы целевой уровень АД был достигнут посредством дополнительного назначения тиазидного диуретика. При сравнительном анализе двух групп по уровням САД и ДАД определено, что пациенты 1-й группы, начиная с визита «Неделя 2», имели достоверно более низкие уровни как САД, так и ДАД (рис. 3).

По результатам измерения ЧСС на каждом визите пациента в центр определено, что пациенты, принимающие фиксированную комбинацию амлодипина и небиволола, быстрее достигают нормосистолии, чем те, кто принимал свободную комбинацию амлодипина и небиволола, при этом как в 1-й, так и во 2-й группе брадикардии на визитах не отмечено (рис. 4).

По частоте развития неблагоприятных симптомов в обеих группах преобладающим являлось развитие усталости и оте-

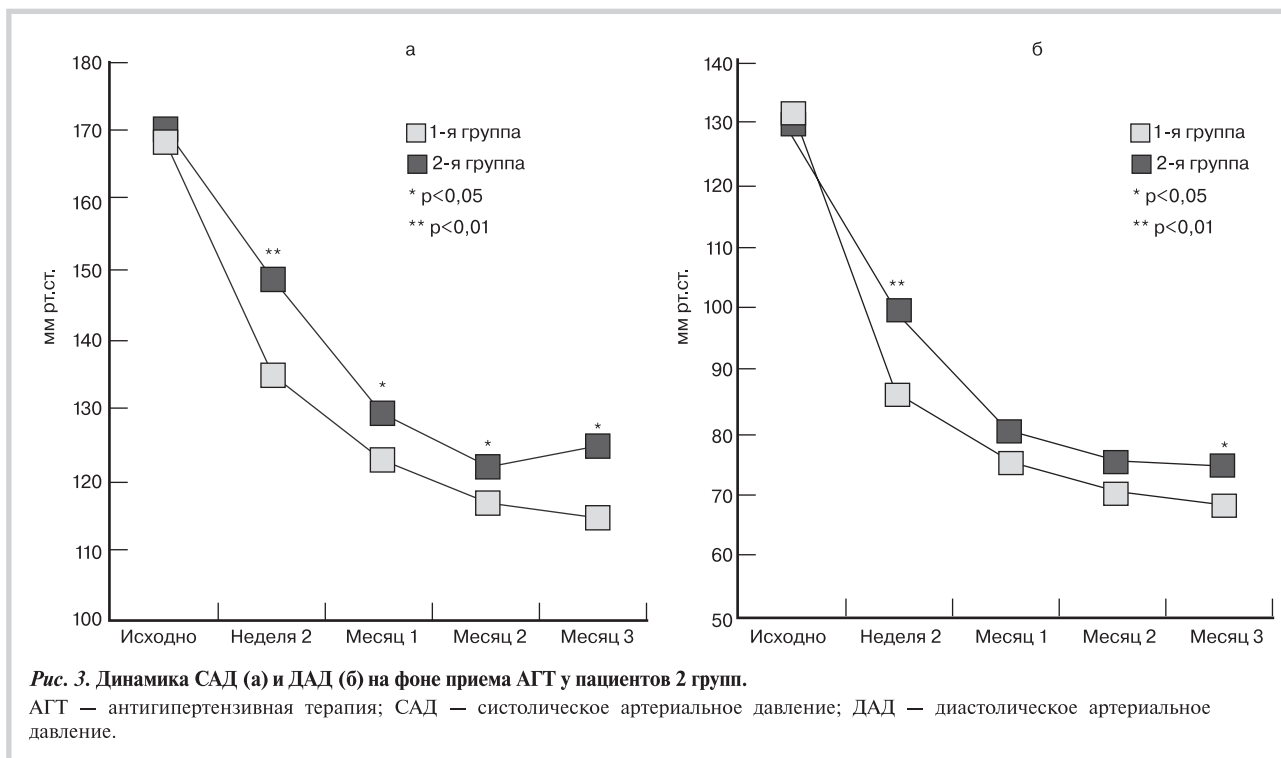
Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов

Признак	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=62)	p
Мужчины	38 (61,3)	35 (56,5)	>0,05
Женщины	24 (38,7)	27 (43,5)	>0,05
Возраст, годы	56,4±6,0	54,7±6,07	>0,05
Курение	11 (17,7)	13 (20,9)	>0,05
Продолжительность АГ, годы	8,3±1,2	4,5±0,8	0,01
ИМТ≥30 кг/м ²	18 (29,0)	23 (37,1)	>0,05
Абдоминальное ожирение	29 (46,7)	33 (53,2)	>0,05
Сахарный диабет	2 (3,2)	3 (4,8)	>0,05
Дислипидемия	26 (41,9)	23 (37,1)	>0,05
ПИКС	3 (4,8)	1 (1,6)	>0,05
Стенокардия	22 (35,5)	27 (43,5)	>0,05
ОНМК в анамнезе	1 (1,6)	0 (0)	>0,05
ХСН	24 (38,7)	27 (43,5)	>0,05
ХПН	0	0	
Предшествующая терапия без терапии	8 (12,9)	10 (16,1)	>0,05
монотерапия	29 (46,8)	30 (48,4)	>0,05
двухкомпонентная комбинация	25 (40,3)	22 (35,5)	>0,05

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), средних и ошибки средних показателей. ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Таблица 3. Неблагоприятные симптомы у пациентов исследуемых групп

Признаки	1-я группа (n=62)	2-я группа 2 (n=62)	p
Желудочная или кишечная диспепсия	6 (9,7)	4 (6,5)	>0,05
Головная боль	4 (6,5)	6 (9,7)	>0,05
Приливы жара	0 (0)	1 (1,6)	>0,05
Отеки голеней	6 (9,7)	7 (11,3)	>0,05
Бессонница	1 (1,6)	0	>0,05
Брадикардия	0	0	
Эректильная дисфункция	0	0	
Усталость	8 (12,9)	6 (9,7)	>0,05
Головокружение	2 (3,2)	1 (1,6)	>0,05



ков голени. Так, в 1-й группе отеки лодыжек отмечались в 9,7% случаев, во 2-й группе — в 11,3%, при этом различия между группами были статистически незначимыми. Кроме того, вне зависимости от вида комбинированной терапии небивололом и амлодипином (фиксированной или свободной), не выявлено развития брадикардии. Головная боль встречалась у 4 (6,5%) пациентов 1-й группы, а также у 6 (9,7%) пациентов 2-й группы. Желудочная или кишечная диспепсия встречалась не более чем в 9,7% случаев (табл. 3).

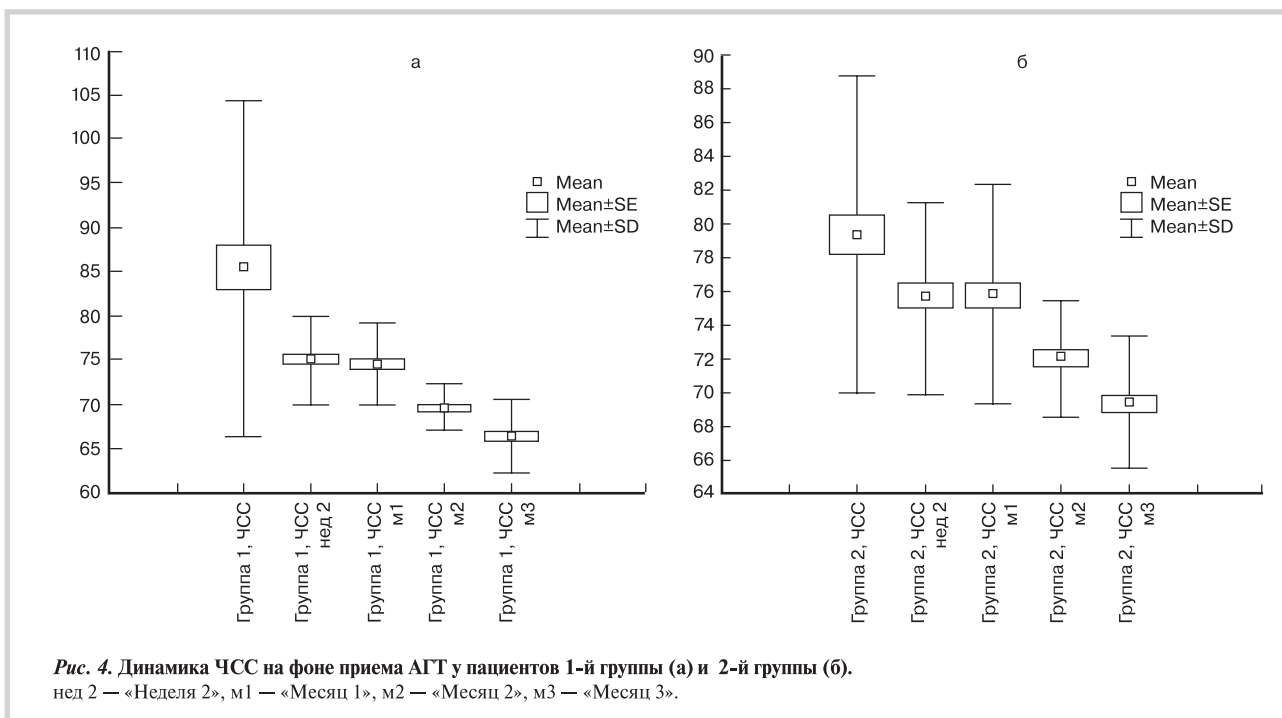
При сравнительном анализе двух групп по уровню приверженности больных терапии, согласно шкале Мориски—Грина определено, что приверженность лечению у пациентов обеих групп достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась в течение всего периода наблюдения. Однако пациенты, получавшие фиксированную комбинацию небиволола и амлодипина, имели достоверно более высокую приверженность лечению (рис. 5).

По результатам анализа качества жизни по опроснику EQ-5D, пациенты обеих групп имели положительную динамику средней оценки (в баллах) от исходного визита до визита окончания исследования (Месяц 3). Однако обращает на

себя внимание, что у пациентов 2-й группы исходно имелась достоверно более высокая средняя оценка по опроснику качества жизни — 40,1 балла против 34,8 балла ($p = 0,03$). Дальнейший анализ показал, что в динамике у пациентов 1-й группы отмечались достоверно более высокие средние оценки на визитах в 1-й, 2 и 3-й месяцы ($p < 0,05$).

Обсуждение

Многочисленные клинические испытания показали важность раннего агрессивного подхода к лечению АГ, особенно у пациентов с высоким риском развития ССО [20]. Тем не менее одна из трудностей в достижении целевого уровня АД — недостаточная эффективность монотерапии. При этом эффективность монотерапии разных классов АГП в целом сопоставима и не превышает 40—50% [15]. Многие крупные рандомизированные исследования, такие как HOT, MARPHY, SHEP, STOP, показали, что 2 АГП или более часто необходимы для достижения целевого уровня АД. Данные этих исследований позволяют предположить, что использование комбинированной терапии у пациентов с АГ может



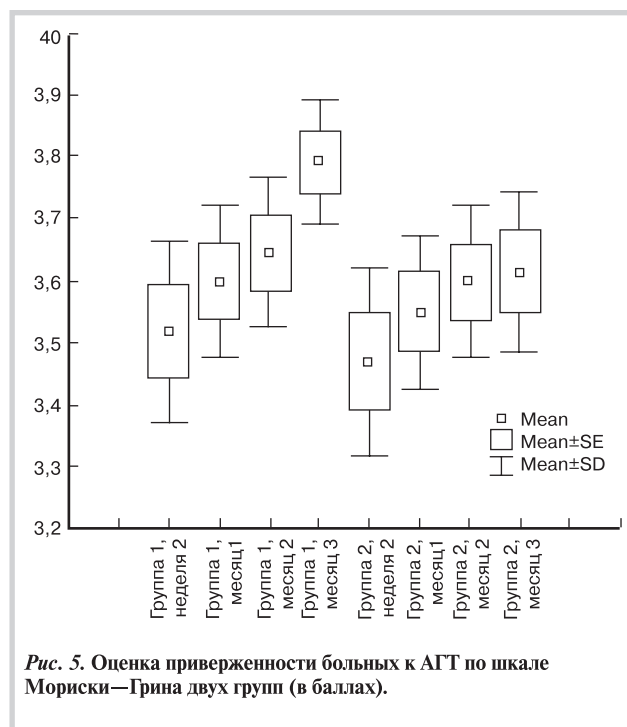
быть наиболее эффективным в лечении, снижении риска развития ССО, а также в уменьшении частоты побочных эффектов [15, 20, 21]. Однако комбинированная терапия не всегда дает усиление гипотензивного эффекта, зачастую неверный подбор комбинаций используемых препаратов может привести к усилению нежелательных побочных явлений. Имеются данные и о том, что свободные комбинации АГП могут привести к снижению у больных приверженности лечению и как следствие — к низкой его эффективности [16]. В связи с этим одним из перспективных направлений современной фармакоиндустрии является создание фиксированных комбинаций лекарственных средств.

Одна из наиболее эффективных комбинаций как свободных, так и фиксированных — сочетание кардиоселективного β-адреноблокатора и селективного дигидропиридинового антагониста кальция. Рациональность данной комбинации основана на метаболическом и гемодинамическом взаимодействии [22].

Компоненты данной комбинации хорошо изучены в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях: HAPPY, MAFITY, HOT, V-HeFT, STOP- HYPERTENSTON-2 [15]. В этих исследованиях доказаны высокие эффективность, безопасность лечения, достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также значимое улучшение качества жизни больных.

Однако в последнее время все большее внимание уделяется новым поколениям АГП, к их числу относятся селективные β-адреноблокаторы метопролола сукцинат, бисопролол, небиволол, а также α- и β-адреноблокатор карведилол. Одним из наиболее кардиоселективных препаратов является небиволол, который представляет собой третье поколение β-адреноблокаторов. Он сочетает в себе β-блокирующую активность с сосудорасширяющим эффектом, обусловленным влиянием на систему L-аргинин—оксид азота (NO) с последующим повышением в эндотелии сосудов concentra-

ции NO, играет важную роль в регуляции жесткости артериальной стенки, повышение которой служит одним из факторов риска развития ССО. В исследовании, проведенном T.J. Cleorphas в 2006 г. [23], в которое вошли 6356 пациентов с мягкой АГ, выявлена большая эффективность небиволола в лечении пациентов с мягкой и умеренной степенью АГ по сравнению с другими β-адреноблокаторами, при этом частота и тяжесть побочных эффектов были либо сопоставимы, или ниже. Кроме того, в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and



Rehospitalization in Seniors) доказана эффективность небиволола в снижении частоты развития ССО и смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью [24].

Многие клинические исследования посвящены изучению эффективности амлодипина в лечении АГ [25, 26]. Амлодипин относится к дигидропиридиновым антагонистам кальция третьего поколения, характеризующимися высокой биодоступностью, достигающей 90%, и длительным периодом полувыведения. Эффективность и безопасность амлодипина доказаны во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном из многоцентровых исследований ALLHAT, в которое вошли более 40 тыс. больных АГ, доказана высокая эффективность амлодипина в снижении общей смертности, а также частоты возникновения ИБС и инсультов. При этом его эффективность была сопоставима с эффективностью ингибиторов АПФ [27]. В исследовании, проведенном J. Bisognano [28], в котором приняли участие 1175 пациентов с АГ, доказана высокая эффективность амлодипина в достижении целевых уровней АД. В другом исследовании, в которое были включены 4277 пациентов, Y. Valcarcel [29] доказал, что пациенты, которые принимали амлодипин в качестве монотерапии ($n=2982$), достигали целевых уровней АД в меньшей степени, чем те, которые находились на комбинированной терапии амлодипином с другими АГП.

Однако исследований, посвященных комбинации β -адреноблокатора и дигидропиридинового антагониста кальция, немного. Одним из таких исследований явилась

программа M-FACT, которая посвящена оценке эффективности и безопасности свободной комбинации метопролола и фелодипина. В данном исследовании доказана высокая эффективность изучаемой комбинации в достижении целевого уровня АД, а также в снижении числа ССО [30, 31].

В настоящем исследовании получены убедительные данные о высокой эффективности фиксированной комбинации небиволола и амлодипина (небилонг АМ) в достижении целевых уровней АД, улучшении качества жизни и значительно большей приверженности лечению по сравнению со свободной комбинацией небиволола и амлодипина. При этом частота возникновения неблагоприятных симптомов статистически достоверно не различалась между группами с фиксированной и свободной комбинациями небиволола и амлодипина. Согласно результатам анализа опросника Мориски—Грина, в группе больных, которые принимали небилонг АМ, наблюдалась большая приверженность лечению. Кроме того, определено, что пациенты, находившиеся на фиксированной комбинации небиволола и амлодипина, быстрее достигали целевых уровней АД, а также нормосистолии.

Заключение

Комбинированная терапия в виде фиксированной комбинации небиволола и амлодипина (небилонга АМ) является одним из эффективных подходов к лечению пациентов с умеренной и высокой степенью артериальной гипертензии.

Сведения об авторах:

Барбараш О.А. - д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово.

Печерина Т.Б. - мл.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово; аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

Приемное отделение

Ведерникова А.Г. - врач-кардиолог.

Евдокимов Д.О. - врач-кардиолог.

Клименкова А.В. - к.м.н., зав. отделением, врач-кардиолог.

ЛИТЕРАТУРА

- Eduardo Pimenta. Single Sevikar: Combination Therapy for the Treatment of Hypertension. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1:703—709.
- Samir G. Mallat., Houssam S. et al. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integr Blood Press Control* 2013;6:69—78.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихарева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. *Проф забол и укреп здор* 2001;2:3—7.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217—223.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2—e220.
- Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557—1562.
- Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381—386.
- Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13—18.
- Tumblull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major CV events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527—1535.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. 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;360:1903—1913.
11. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K. et al. global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure) National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011;377:568—577.
 12. Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241—247.
 13. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393—404.
 14. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. CV morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995—1003.
 15. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. *Мед неотлож сост* 2007;3:8—12.
 16. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combinatory therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290—300.
 17. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. 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.
 18. EuroQol Group. EuroQol-A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199—208.
 19. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67—74.
 20. Sood N., Reinhart K.M., Baker W.L. Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:885—894.
 21. Sica D.A. Novel combinations in the treatment of hypertension. *Minerva Urol Nefrol* 2005;57:129—139.
 22. Hansson L., Himmelman A. Calcium antagonists in antihypertensive combination therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:76—80.
 23. Cleophas T.J., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther* 2006;13:192—197.
 24. Cockcroft John. A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:909—917.
 25. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996;5:206—208.
 26. Nold G. et al. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit* 1998;3:17—25.
 27. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
 28. Bisognano J., McLaughlin T., Roberts C.S. et al. Incremental effectiveness of amlodipine besylate in the treatment of hypertension with single and multiple medication regimens. *Am J Hypertens* 2004;17:676—683.
 29. Valcárcel Y., Jiménez R., Hernández V. et al.; NOTA Study Group. Efficacy and safety of amlodipine: a comparative study of hypertensive patients treated at primary- and specialised-care centres. *Clin Drug Investig* 2006;26:125—133.
 30. Dahlof B., Degl' Innocenti A., Elmfeldt D. et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2005;18:1313—1319.
 31. Frishman W.H., Hainer J.W., Sugg J. M-FACT Study Group. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release: results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT). *Am J Hypertens* 2006;19:388—395.

Поступила 10.03.14