

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії: оновлені рекомендації Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів

В 2018 г. Европейское общество гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) представили обновленные рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Как указывают авторы B. Williams et al. (European Heart Journal, 2018; 39 (33): 3021-3104), основные новации призваны усовершенствовать существующие методы диагностики и тактики терапии АГ, сделать их практичнее, проще, эффективнее. Изменилась ли стратегия лечения АГ? Кому рекомендована фармакотерапия? Как добиться эффективного контроля АД?

Инициация фармакотерапии у пациентов с АГ

Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ 2018 г. указывают на необходимость начала лечения АГ при офисном значении артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., кроме пациентов старше 80 лет, для которых пороговым является показатель АД $\geq 160/90$ мм рт. ст. Классификация уровней АД и определение АГ сохранились без изменений: АД классифицируют как оптимальное ($<120/80$ мм рт. ст.), нормальное ($120-129/80-84$ мм рт. ст.), высокое нормальное ($130-139/85-89$ мм рт. ст.) и выделяют 1-ю ($140-159/90-99$ мм рт. ст.), 2-ю ($160-179/100-109$ мм рт. ст.) и 3-ю ($>180/110$ мм рт. ст.) степени АГ. Как и ранее, всем пациентам с АГ, а также высоким нормальным АД рекомендована модификация образа жизни (см. далее).

Некоторые изменения претерпели подходы к инициации фармакотерапии у пациентов в зависимости от уровня АД. Согласно рекомендациям 2018 г.:

1. При высоком нормальном АД фармакотерапия целесообразна в случае очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), при наличии сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, особенно ишемической болезни сердца (ИБС).
2. При АГ 1-й степени с низким и умеренным ССР и отсутствии поражения органов-мишеней (ПОМ) фармакотерапия рекомендована через 3-6 месяцев после модификации образа жизни, если не достигнут контроль АД.
3. При АГ 1-й степени с высоким и очень высоким ССР, кардиоваскулярной патологией, хронической болезнью почек (ХБП) и ПОМ рекомендуется немедленно начать фармакотерапию.
4. При АГ 1-й степени пациентам пожилого возраста старше 60 лет (но <80 лет) в хорошей физической форме важны модификация образа жизни и фармакотерапия при условии, что хорошо переносится.
5. При АГ 2-й степени всем пациентам рекомендовано немедленно начать медикаментозное лечение с достижением контроля АД в течение 3 месяцев.
6. При АГ 3-й степени всем больным рекомендовано немедленно начать фармакотерапию с достижением контроля АД в течение 3 месяцев.

Целевой диапазон снижения АД

Для всех пациентов с АГ целевой уровень снижения АД составляет $<140/90$ мм рт. ст. Однако, согласно новым рекомендациям, в случае достижения указанного уровня АД и хорошей переносимости терапии следует снизить показатели АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Целевой диапазон систолического АД (САД) для лиц ≥ 65 лет составляет $130-139$ мм рт. ст., старше 80 лет — $130-139$ мм рт. ст. при условии хорошей переносимости. Целевой уровень диастолического АД (ДАД) должен быть 80 мм рт. ст. независимо от возраста и сопутствующей патологии. В рекомендациях 2018 г. обозначен уровень, ниже которого не следует снижать АД — $120/70$ мм рт. ст. для всех больных.

Модификация образа жизни

Рекомендации относительно образа жизни претерпели некоторые изменения по сравнению с руководством 2013 г. Основные ориентиры следующие:

- ограничение потребления соли до <5 г/сут;
- снижение употребления алкоголя до <14 ед./нед для мужчин и <8 ед./нед для женщин;

- увеличение потребления фруктов, овощей, орехов, нежирных молочных продуктов, рыбы и ненасыщенных жиров;
- ограничение потребления красного мяса;
- снижение веса до достижения индекса массы тела (ИМТ) $20-25$ кг/м² и уменьшение окружности талии для мужчин <94 см и для женщин <88 см;
- регулярные физические нагрузки: не менее 30 мин средних динамических нагрузок 5-7 дней в неделю;
- прекращение курения.

Лекарственные средства для лечения АГ

Для достижения контроля АД в дополнение к модификации образа жизни большинство пациентов нуждается в фармакотерапии. Как указано и в предыдущей версии рекомендаций по ведению пациентов с АГ (2013), сегодня для лечения АГ следует использовать пять основных классов лекарственных средств:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
 - антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА);
 - β -блокаторы;
 - антагонисты кальция;
 - диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон, индапамид).
- Для данных классов препаратов доказана эффективность в снижении АД и частоты СС-событий. Также доказано, что их эффективность в уменьшении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности основана именно на снижении АД. При назначении антигипертензивных средств следует учитывать характерные для каждого класса противопоказания (табл.), преимущества при определенных состояниях, а также различия в приверженности пациентов лечению.

Другие классы антигипертензивных препаратов либо менее изучены в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), либо связаны с более высоким риском развития побочных эффектов (α -блокаторы, антигипертензивные средства центрального действия, антагонисты рецепторов минералокортикоидов). Они могут быть использованы у пациентов, у которых не удается достичь контроля АД комбинациями основных классов антигипертензивных препаратов.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: иАПФ и АРА

иАПФ и АРА — наиболее часто применяемые антигипертензивные средства. Они характеризуются сходной эффективностью с другими основными классами антигипертензивных препаратов в отношении снижения частоты основных СС-событий и смертности. Для АРА характерна более низкая, чем для медикаментов других классов, частота прерывания терапии в связи с побочными эффектами, сравнимая с таковой для плацебо. АРА и иАПФ не следует комбинировать при лечении АД в связи с отсутствием улучшения исходов при увеличении риска нежелательных явлений со стороны почек. Исследование эффективности сочетанного использования ингибитора секреции ренина алискирена с иАПФ или АРА у пациентов с сахарным диабетом (СД) было досрочно прекращено в связи с высокой частотой побочных эффектов.

Как иАПФ, так и АРА снижают альбуминурию эффективнее других антигипертензивных средств, а также продемонстрировали положительный эффект в замедлении прогрессирования диабетической и недиабетической ХБП. В метаанализе было показано, что среди антигипертензивных препаратов только для блокаторов ренин-ангиотензиновой системы

(РАС) есть доказательства снижения риска развития терминальной ХБП.

Более того, иАПФ и АРА эффективны в предупреждении или регрессе ПОМ, таких как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и ремоделирование артериол. В дополнение, препараты снижают риск впервые возникшей фибрилляции предсердий, что может быть связано с улучшением функции ЛЖ и более эффективным регрессом его гипертрофии. иАПФ и АРА также показаны пациентам с хронической сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) и перенесшим инфаркт миокарда.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов) широко применяются в терапии АГ и имеют сходную с другими основными классами антигипертензивных средств эффективность в отношении снижения АД, основных СС-событий и смертности. Антагонисты кальция уменьшают риск инсульта значительнее, чем можно ожидать, исходя из падения АД, но могут быть менее эффективны в предупреждении СН со сниженной ФВ. Следует отметить, однако, что СН — сложная для точного учета в клинических исследованиях контрольная точка, так как ее симптомы относительно неспецифичны, а отеки, возникающие вследствие приема антагонистов кальция, могут привести к ошибочному диагнозу. Затруднительным также является сравнение антагонистов кальция с диуретиками, поскольку потеря жидкости при приеме последних может маскировать СН на начальной стадии, а не предотвращать ее.

Антагонисты кальция более эффективны, чем β -блокаторы, в замедлении прогрессирования атеросклероза сонных артерий, уменьшении гипертрофии ЛЖ и протеинурии.

Тиазидные/тиазидоподобные диуретики

Диуретики остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии уже более полувека. Их эффективность в предупреждении всех типов СС-заболеваний и смертности подтверждена в РКИ и метаанализах. Диуретики эффективнее препаратов других классов предупреждают СН. Обсуждались преимущества тиазидоподобных (хлорталидона и индапамида) перед тиазидными (гидрохлортиазид [ГХТ]) диуретиками, однако их влияние на исходы не изучалось в прямых сравнительных РКИ. Согласно результатам РКИ, хлорталидон и индапамид характеризуются большей активностью на миллиграмм в снижении АД и обеспечивают более продолжительный эффект, чем ГХТ без повышения частоты побочных реакций.

В РКИ низкие дозы тиазидоподобных диуретиков (типичные для современных схем антигипертензивной терапии) чаще демонстрировали снижение частоты кардиоваскулярных событий и смертности, чем низкие дозы тиазидных диуретиков. С другой стороны, при изучении ГХТ наблюдались хорошие результаты в отношении снижения АД как при самостоятельном приеме, так и в комбинации с калийсберегающим агентом. Метаанализ ряда РКИ показал сходное влияние на СС-исходы ГХТ, хлорталидона и индапамида. Таким образом, с учетом отсутствия прямых сравнительных исследований и наличия ряда одобренных фиксированных комбинаций (в одной таблетке), содержащих ГХТ, все три диуретика — ГХТ, хлорталидон и индапамид — могут рассматриваться как приемлемые антигипертензивные средства.

Табл. Абсолютные и возможные противопоказания к применению антигипертензивных средств		
Антигипертензивные препараты	Противопоказания	
	абсолютные	возможные
Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон, индапамид)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
β -блокаторы	Бронхиальная астма Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени Брадикардия (ЧСС <60 уд./мин)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардия Сердечная недостаточность (со сниженной фракцией выброса, класс III или IV) Предсуществующие тяжелые отеки ног
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени Тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса $<40\%$) Брадикардия (ЧСС <60 уд./мин)	Запоры
иАПФ	Беременность Ангионевротические отеки в анамнезе Гиперкалиемия (калий $>5,5$ ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста, не использующие надежных методов контрацепции
АРА	Беременность Гиперкалиемия (калий $>5,5$ ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста, не использующие надежных методов контрацепции

Початок на попередній стор.

И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики могут снижать уровень калия в сыворотке и имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РАС, что обуславливает более частое прерывание лечения пациентами. Они также могут оказывать дисметаболическое действие, которое ведет к повышению инсулинорезистентности и риска возникновения СД. Калий ослабляет эти эффекты, и недавно было показано, что нежелательное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы может быть ослаблено добавлением калийсберегающих агентов.

И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики имеют менее значимую эффективность в снижении АД у пациентов с меньшей скоростью клубочковой фильтрации (расчетный показатель <45 мл/мин) и становятся неэффективными при <30 мл/мин. В таких ситуациях необходимое антигипертензивное действие могут обеспечить петлевые диуретики.

Бета-блокаторы

В РКИ и метаанализах показано, что β-блокаторы в сравнении с плацебо значительно снижают риск инсульта, СН и больших СС-событий у пациентов с АГ. При сравнении с другими антигипертензивными средствами β-блокаторы имеют сходную эффективность в предупреждении больших СС-событий, кроме инсульта. Последнее, вероятно, объясняется незначительным различием в снижении АД, к чему могут быть особенно «чувствительны» цереброваскулярные события.

В РКИ, посвященных изучению ПОМ при АГ, также была установлена немного более низкая эффективность β-блокаторов в сравнении с блокаторами РАС и антагонистами кальция в предупреждении или регрессе гипертрофии ЛЖ, толщины интимо-медиального слоя сонной артерии, ригидности аорты, ремоделирования артериол.

Бета-блокаторы, как и диуретики, и особенно их комбинации, также связаны с повышенным риском возникновения СД у пациентов с наличием предрасположенности (в основном с метаболическим синдромом). Также β-блокаторы имеют несколько менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РАС, и более высокую частоту прерывания терапии пациентами. Показано, что β-блокаторы демонстрируют преимущества при лечении АГ в специфических ситуациях, в частности, при симптомной стенокардии, для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), после инфаркта миокарда, при СН со сниженной ФВ, а также как альтернатива иАПФ или АРА у женщин, планирующих беременность.

Следует отметить, что β-блокаторы — неомогенный класс. В последние годы возросло применение сосудорасширяющих β-блокаторов, таких как лабеталол, небивол, цефепролол и карведилол. Исследования небиволола показали его более благоприятное, в сравнении с классическими β-блокаторами, влияние на центральное АД, ригидность аорты, эндотелиальную дисфункцию и т.д. при отсутствии вероятности развития СД и снижении риска ряда других побочных эффектов, в том числе сексуальной дисфункции. Бисопролол, карведилол и небивол в РКИ улучшали исходы у пациентов с СН, однако пока нет данных о влиянии этих β-блокаторов на исходы у лиц с АГ.

Другие антигипертензивные препараты

Антигипертензивные средства других классов, кроме пяти основных указанных выше, не рекомендованы для рутинного лечения АГ. Они могут использоваться как дополнение в терапии резистентной АГ.

Стратегия фармакотерапии АГ

Первоначальная стратегия контроля АД предусматривала стартовую терапию антигипертензивными монотерапиями с увеличением дозы или заменой другими монопрепаратами в случае неэффективности. Повышение дозы, однако, лишь незначительно влияло на АД, однако более

значимо — на увеличение риска побочных эффектов, тогда как переключение монотерапии часто только отнимало время и было неэффективным. Более поздние стратегии предусматривали пошаговый подход, когда к начальной антигипертензивной монотерапии последовательно добавляли другие препараты до достижения контроля АД. Однако и таким образом не удалось значительно повысить процент больных, адекватно контролировавших АД. Согласно недавним исследованиям, независимо от страны и уровня дохода, приблизительно 40% пациентов с АГ получают лечение, и из них около 35% достигают целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. Это означает, что стратегия антигипертензивной терапии требует пересмотра. Задача усложняется тем, что данные рекомендации устанавливают более жесткие целевые уровни АД: ≤130/80 мм рт. ст. для общей популяции и <140/90 мм рт. ст. для лиц пожилого возраста с АГ.

Для понимания причин неэффективности существующих стратегий контроля АД следует учесть следующее:

1. Эффективность фармакотерапии АГ. Возможно ли в принципе контролировать АД у большинства пациентов имеющимися препаратами? Результаты РКИ доказывают, что контроль АД достигим у большинства участников, и что не более 5–10% не отвечают на лечение. То есть неэффективность терапии АГ нельзя объяснить неэффективностью антигипертензивных средств.

2. Инерция терапии. Определенную роль в проблемах с лечением АГ играет инерция, когда многие пациенты получают монотерапию или слишком низкие дозы препаратов несмотря на неудовлетворительный контроль АД.

3. Приверженность пациентов лечению. По данным исследований, контролирующими фактический прием лекарственных средств с помощью анализов мочи и крови пациентов, а также с учетом информации о том, как часто пациенты обновляют рецепты на прописанные им препараты, оказалось, что немало больных вообще не следуют назначениям, а среди тех, кто выполняют предписания, многие делают это лишь частично. Вместе с тем доказано, что при АГ приверженность лечению значительно более важна, чем считалось ранее.

4. Недостаточное применение комбинаций. АД регулируется целым рядом сложных механизмов. Соответственно, для снижения АД у большинства пациентов необходимы комбинации препаратов, воздействующих на разные механизмы регуляции АД, а значит, монотерапия часто не будет эффективной.

5. Сложность существующих схем терапии АГ. Имеются доказательства того, что большое количество назначенных препаратов негативно сказывается на приверженности пациента лечению. Так, при использовании одного антигипертензивного средства терапию прекращали менее 10% больных, двух — около 20%, трех — около 40%. При назначении пяти или более препаратов большинство пациентов частично или полностью не соблюдали предписания врача.

Таким образом, наиболее эффективная, основанная на доказательствах стратегия улучшения контроля АД, должна:

1. Рекомендовать применение комбинированной терапии у большинства пациентов, особенно в контексте более низких целевых уровней АД.

2. Обеспечивать возможность получения фиксированных комбинаций (в одной таблетке) для большинства пациентов с целью повышения приверженности лечению.

3. Следовать алгоритму лечения, который прост, практичен и применим ко всем больным, а также использовать фиксированные комбинации в одной таблетке в качестве стартовой терапии для большинства пациентов, кроме лиц с высоким нормальным АД и старческого возраста (см. ниже).

Комбинации для лечения АГ

Согласно результатам РКИ и метаанализов, а также доказательствам эффективности в снижении АД, препараты всех пяти основных классов антигипертензивных средств могут быть скомбинированы друг с другом, кроме иАПФ и АРА. Их одновременный прием не повысит эффективности лечения, но увеличит риск побочных эффектов.

В лечении АГ рекомендовано сочетанное применение иАПФ или АРА с антагонистом кальция и/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Эти препараты доступны в фиксированных комбинациях, в одной таблетке и в различных дозировках, что облегчает и назначение, и лечение, а также позволяет проводить титрование доз.

Комбинированная терапия, включающая иАПФ или АРА либо с антагонистом кальция, либо с диуретиком, комбинированна, так как и антагонисты кальция, и диуретики активируют РАС, которую, в свою очередь, ингибируют иАПФ или АРА. Совместное применение данных медикаментов также снижает риск побочных эффектов, связанных с монотерапией диуретиками или антагонистами кальция, а именно гипокалиемии при приеме диуретиков и периферических отеков при использовании антагонистов кальция. Эти комбинации гарантируют, что РАС будет ингибирована, что крайне важно для многих групп пациентов (с СД, гипертрофией ЛЖ, протеинурией и т.д.).

Преимущества совместного применения других препаратов, таких как антагонист кальция + диуретик, также доказаны в РКИ. Однако они значительно реже доступны в виде фиксированных комбинаций и не обеспечивают блокаду РАС.

Бета-блокаторы в комбинациях предпочтительно применять в тех случаях, когда для этого есть специфические клинические показания, например, у пациентов с симптомной стенокардией, необходимостью контроля ЧСС, после инфаркта миокарда, у женщин, планирующих беременность и т.д. Доступны фиксированные комбинации β-блокаторов с иАПФ, антагонистами кальция или диуретиками.

Стартовая терапия. Стартовое комбинированное лечение (рис.) неизменно эффективнее в снижении АД, чем монотерапия. Низкодозовое сочетанное использование препаратов часто действеннее монотерапии в максимальной дозировке. Кроме того, сочетанное применение медикаментов влияет на разные механизмы контроля АД,

благодаря чему уменьшается «гетерогенность» ответов пациентов на начальное антигипертензивное лечение, а кривая «доза/эффект» становится более крутой, чем при монотерапии. В то же время двойные комбинации хорошо переносятся и не повышают или незначительно повышают риск эпизодов гипотензии даже у пациентов с АГ 1-й степени.

С точки зрения клинических СС-исходов важное значение имеет время достижения контроля уровня АД, особенно у пациентов высокого риска. Показано, что стартовое двойное комбинированное лечение чаще обеспечивает контроль уровня АД через год после начала, чем монотерапия. Это может объясняться тем, что в случае совместного назначения препаратов долгосрочная приверженность больных лечению лучше, а терапевтическая инерция, когда при неэффективном контроле АД лечение временно не корректируется, отсутствует. Исследования, основанные на реальной клинической практике, показывают, что при стартовом комбинированном лечении частота прерывания и риск СС-событий ниже, чем при стартовой монотерапии с традиционным поэтапным подходом.

Таким образом, рекомендации 2018 г. делают акцент на эффективности стартового лечения двойными комбинациями, желательно в одной таблетке, для большинства пациентов. Монотерапия приемлема для больных группы низкого риска с АГ 1-й степени и лиц старческого возраста (>80 лет): первые нуждаются лишь в незначительном снижении АД, а у вторых повышен риск развития гипотензии.

Назначение тройной комбинации. Двойная терапия позволяет достичь контроля уровня АД примерно у двух из трех пациентов. При ее неэффективности следует назначить третий антигипертензивный препарат (рис.): обычно рекомендована тройная комбинация иАПФ, антагониста кальция и диуретика. Согласно исследованиям, более 80% лиц с АГ должны отвечать на тройное лечение. Однако данная методика не рекомендована в качестве стартовой.

Обоснование назначения фиксированных комбинаций. Рекомендации 2013 г. указывали на преимущества приема двойной комбинации в одной таблетке: снижение числа таблеток, которые пациент должен принять в течение дня, увеличивает приверженность лечению и улучшает контроль уровня АД. Обновленные рекомендации полностью поддерживают это положение и подкрепляют его новыми данными, согласно которым существует однозначная обратная зависимость между количеством назначенных препаратов и приверженностью больного терапии.

В настоящее время доступен целый ряд фиксированных комбинаций с различными дозировками компонентов, что позволяет увеличивать дозу одних независимо от других. Важное преимущество фиксированных комбинаций — возможность пройти путь от моно- до двойной и тройной терапии при сохранении простого режима приема. Такой подход повышает вероятность приверженности пациента лечению и может удвоить число больных, эффективно контролируемых уровнем АД.

Пациентам, которые кроме антигипертензивной терапии получают статины и/или низкодозовую ацетилсалициловую кислоту, могут быть рекомендованы политаблетки — фиксированные комбинации одного или более антигипертензивного средства со статином и ацетилсалициловой кислотой.

Резистентная АГ. При неэффективности тройной терапии, если исключены вторичная АГ и низкая приверженность пациента лечению, а повышение АД было подтверждено повторными офисными, амбулаторными или домашними измерениями, говорят о резистентной АД (рис.). Дополнительные терапевтические возможности включают присоединение спиронолактона в низких дозах или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков — в высоких, петлевых диуретиков у пациентов с поражением почек, β- или α-блокаторов, антигипертензивных средств центрального действия или реже — миноксидила.

Подготовила **Татьяна Ткаченко**

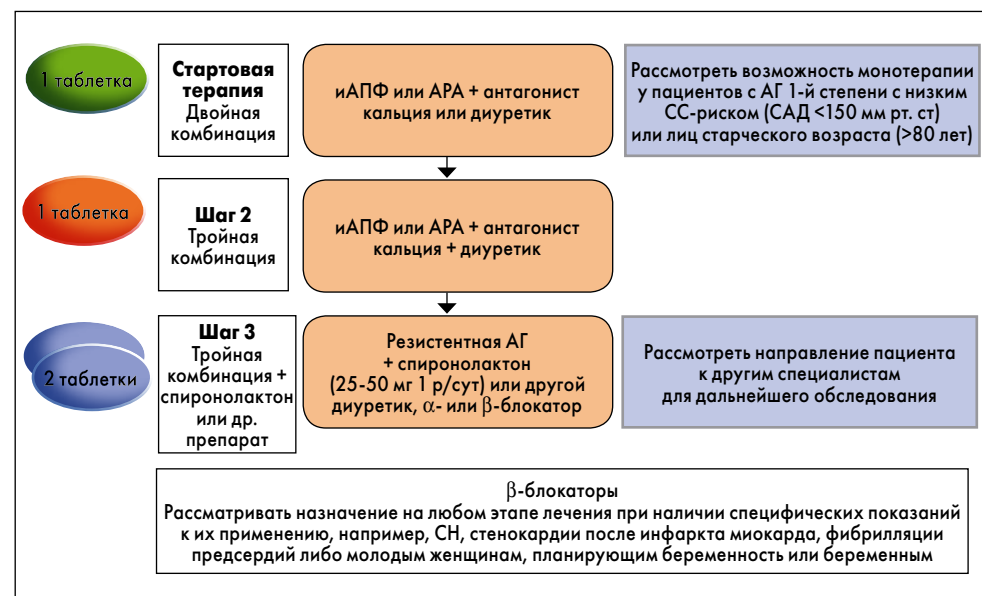


Рис. Стратегия назначения антигипертензивной терапии при неосложненной АГ



Доверие к препаратам КРКА — это доверие к европейским инновациям и высокому качеству

КО-ПРЕНЕССА®

периндоприл и индапамид
2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА®

периндоприл, амлодипин и индапамид
4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕССА®

периндоприл 4 мг и 8 мг

АМЛЕССА®

периндоприл и амлодипин
4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренесса. Состав: действующее вещество: периндоприла терт-бутиламин; 1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламина. Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца. Долгосрочное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»). Предотвращение возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. **Фармакологические свойства:** периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое АД как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл снижает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению системного артериального давления. Увеличение периферического кровообращения происходит практически без изменения частоты сердечных сокращений. Как правило, увеличивается почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации практически не меняется. **Побочные реакции:** нарушение сна и перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия. Очень редко: помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, васкулит, кашель, одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, нарушения пищеварения, диарея, запор, сухость во рту, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, высыпания, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница, полиморфная эритема, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, случаи агранулоцитоза и панцитопении, повышение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, возникновение обратной гиперкальциемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией. Редко: повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Ко-Пренесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид; 1 таблетка содержит 2 мг периндоприла терт-бутиламина и 0,625 мг индапамида, или 4 мг периндоприла терт-бутиламина и 1,25 мг индапамида, или 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида. Ко-Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл и диуретик. Код АТХ С09В А04. **Клинические характеристики. Показания:** эссенциальная гипертензия. **Фармакологические свойства.** Ко-Пренесса® — это комбинация периндоприла терт-бутиламина соли, ингибитора АПФ и индапамида, сульфонмидного диуретика. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом. Фармакологический механизм действия, связанный с препаратом Ко-Пренесса®, у пациентов любого возраста артериальной гипертензией препарат, в зависимости от дозы, оказывает антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя. Это антигипертензивное действие длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифилаксии; прекращение лечения не вызывает повышения артериального давления. В ходе клинических исследований сопутствующий прием периндоприла и индапамида вызвал антигипертензивный эффект синергической природы в отличие от эффекта, полученного при приеме каждого компонента по отдельности. Связь с периндоприлом: периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4–6 часов после однократного приема препарата и длится не менее 24 часов; окончательные эффекты составляют примерно 80%. У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит в среднем, в течение одного месяца лечения и поддерживается без появления тахифилаксии. Периндоприл обладает сосудорасширяющим свойством и улучшает эластичность крупных артерий, корректирует структурные изменения в артериях и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ и тиазида уменьшает риск гипокальциемии, вызванной диуретиком, в отличие от действия, производимого только одним компонентом. Связь с индапамидом: индапамид в качестве монотерапии имеет антигипертензивное действие, которое длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект является слабым. Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению состояния артерий и снижает общую и артериальную сосудистую резистентность. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка. При увеличении дозы тиазидного диуретика и тиазидоподобных диуретиков противогипертензивный эффект достигает максимума при продолжающемся усилении побочных эффектов. Если лечение неэффективно, дозу не следует увеличивать. Более того, было доказано, что при кратковременном, среднем и долгосрочном лечении пациентов с артериальной гипертензией индапамид не влияет на метаболизм жиров (триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности) и углеводов, даже у пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией. **Побочные реакции:** тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Об анемии сообщалось во время лечения ингибиторами АПФ при особых обстоятельствах (у пациентов с пересаженной почкой и проходивших сеансы гемодиализа). Нарушение сна или перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия, помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, ортостатическая или артериальная гипотензия, аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, дрожь предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда вследствие внезапного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска. О сухом кашле сообщалось при применении ингибиторов АПФ. Одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, запор, сухость во рту, тошнота, эпигастральная боль, абдоминальная боль, расстройство вкуса, рвота, диспепсия, диарея, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии, зуд, высыпание, макулопупулезная сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница; реакции повышенной чувствительности, главным образом дерматологические; аллергические и астматические реакции; пурпура; возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки; полиморфная эритема, токсический некролиз эпидермиса, синдром Стивенса–Джонсона, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, повышение уровня кальция в плазме.

Амлесса. Состав: действующие вещества: 1 таблетка содержит 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата) или 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бесилата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бесилата); вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят, кальция хлорид, гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ С09В В04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином). **Побочные реакции:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью фермента G-6-PDH, уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита, аллергическая реакция (крапивница), гиперкалиемия, увеличение массы тела, бессонница, изменение настроения, нарушение сна, сонливость, головокружение, головная боль, тремор, гипоксестезия, парестезия, периферическая нейропатия, спутанность сознания, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, синкопе, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, у большинства группы высокого риска, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), приливы крови, артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией); вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска возможен инсульт; васкулит, одышка, ринит, кашель, бронхоспазм, боль за грудиной, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, высыпание, синдром Стивенса–Джонсона, артралгия, миалгия, судороги, боль в спине, нарушения мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, гинекомастия, периферический отек, утомляемость, боль в груди, астеня, беспокойство, повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ (в большинстве случаев, связанных с холестазом), повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкальциемия, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов. **Фармакологические свойства.** Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как в виде монопрепаратов, так и в составе препарата Амлесса, существенно не отличаются. Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Превращающий фермент, или кининаза, является экзопептидазой, которая позволяет превращать ангиотензин I в ангиотензин II, а также способствует распаду вазодилаторного агента брадикинина с образованием неактивного гептапептида. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем самым, к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ относительно снижению артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашля). Амлодипин — антагонист ионов кальция, блокирующий поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что есть два пути уменьшения амлодипином ишемии миокарда. 1. Амлодипин расширяет периферические артерии и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), которое преодолевает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. 2. Механизм действия амлодипина также, возможно, приводит к расширению основных коронарных артерий и коронарных артерий. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. Дозировка при артериальной гипертензии 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки продлевает общее активное время, время до начала стенокардии и время до депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардий и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина. Информация Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Ко-Амлесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид, амлодипин; **Лекарственная форма:** таблетки — 2 мг/0,625 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг; 8 мг/2,5 мг/10 мг; **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и АПФ), другие комбинации. Периндоприл, индапамид и амлодипин. Код АТХ С09В Х01. **Фармакодинамические свойства.** Ко-Амлесса — это комбинация из трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Периндоприл терт-бутиламин — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, индапамид — сульфонмидный диуретик, амлодипин — ингибитор тока ионов кальция, относящийся к группе дигидропиридинов. Фармакологическое действие препарата Ко-Амлесса обусловлено свойствами каждого из этих компонентов в отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл / индапамид имеет аддитивный, синергический эффект двух антигипертензивных компонентов. **Клиническая характеристика. Показания:** Ко-Амлесса показана для лечения артериальной гипертензии пациентам, которым необходимо лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином в таких дозах, которые имеются в фиксированной комбинации Ко-Амлесса. **Побочные реакции.** Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности: головокружение, головная боль, парестезия, сонливость, нарушение зрения, звон в ушах, пальпитация, приливы, артериальная гипотензия (и связанные с ней симптомы), кашель, одышка, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота), сухость в полости рта, нарушение перистальтики кишечника, гиперплазия десен), зуд, кожные высыпания, макулопупулезные высыпания, судороги мышц, астеня, лодыжек и других частей тела, усталость. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата.

KRKA | 25 лет