



Therapia

український медичний вісник

ISSN 1990-6617

Засновано у січні 2006 року
12 номерів на рік

■ **АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ**

Вірусні гепатити у XXI сторіччі:
повна перемога чи тимчасовий військовий нейтралітет?

■ **THE LANCET**

Рак поджелудочной железы (Часть 2)

■ **ЛЕКЦИЯ**

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: фокус на лечение
Неалкогольна жирова хвороба печінки: переваги і недоліки інвазивних та неінвазивних методів діагностики

■ **ОБЗОР**

Влияние дисфункции щитовидной железы на течение
ишемической болезни сердца: долгий путь от медицинского
фольклора к доказательной медицине

■ **СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ: ВИЗУАЛИЗАЦИЯ**

Випадок хвороби Дьелафуа

■ **СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ**

Гранулематоз Вегенера — проблемы диагностики

■ **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМ**

Место фелодипина в кардиологической практике
Перспективное рандомизированное многоцентровое исследование
по изучению Актовегина для профилактики и лечения острого
мукозита полости рта, вызванного химиолучевой терапией по поводу
назофарингеальной карциномы
Амоксициллин/клавуланат в лечении внебольничных инфекций
Диабетическая нефропатия и лечебное питание
Лизиноприл и амлодипин: навязанная дружба или взаимовыгодное
сотрудничество?

■ **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В ТАБЛИЦАХ**

Гастроезофагеальна (ГЕРХ) хвороба

■ **НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ**

Небулайзерна терапія гострих респіраторних захворювань

■ **БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ**

Основы патогенетической биорегуляционной терапии

■ **ПАМЯТКА БОЛЬНОМУ**

Памятка для пациента с диареей

■ **ИСТОКИ**

Володимир Савич — фундатор хірургії легеневого туберкульозу в Україні
(До 125-річчя від дня народження В.М. Савича)

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

**Вірусні гепатити у XXI сторіччі:
повна перемога чи тимчасовий військовий нейтралітет?** 3

THE LANCET

Рак поджелудочной железы (Часть 2) 8
A. Vincent, J. Herman, R. Schulick, R.H. Hruban, M. Goggins

НОВОСТИ 15

ЛЕКЦИЯ

**Грипп и другие острые респираторные
вирусные инфекции: фокус на лечение** 17
А.К. Дуда, Н.В. Окружнов, В.В. Сидоренко, П.В. Чегусов

**Неалкогольна жирова хвороба печінки: переваги і недоліки інвазивних
та неінвазивних методів діагностики** 24
Л.В. Журавльова, О.В. Лахно, О.І. Цівенко, М.В. Філоненко, А.К. Журавльова

ОБЗОР

**Влияние дисфункции щитовидной железы на течение
ишемической болезни сердца: долгий путь от медицинского
фольклора к доказательной медицине** 29
Н.Н. Сидорова

СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ: ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Випадок хвороби Дьєлафуа 36
С.М. Прокопчук, О.І. Михальчук, М.А. Калашніков

СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ

Гранулематоз Вегенера — проблемы диагностики 38
В.Е. Кондратюк, Л.Г. Карпович, С.Х. Тер-Вартаньян, Н.В. Шебеко,
Т.А. Ковганич, Г.Н. Лапшина, Е.Б. Корниенко

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМ

Место фелодипина в кардиологической практике 43
Л.А. Ткаченко

**Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование
по изучению Актовегина для профилактики и лечения
острого мукозита полости рта, вызванного химиолучевой
терапией по поводу назофарингеальной карциномы** 48
Shao-Xiong Wu, Tian-Tian Cui, Chong Zhao, Jian-Ji Pan, Bing-Yu Xu, Ye Tian, Nian-Ji Cui

Амоксициллин/клавуланат в лечении внебольничных инфекций 53
И.В. Евстигнеев

Диабетическая нефропатия и лечебное питание 58
Д.Д. Иванов

**Лизиноприл и амлодипин: навязанная дружба
или взаимовыгодное сотрудничество?** 63
Т.Я. Чурсина, К.А. Михалев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В ТАБЛИЦАХ

Гастрозофагеальна (ГЕРХ) хвороба 67

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Небулайзерна терапія гострих респіраторних захворювань 68
І.В. Кричинська, Е.М. Тумарова

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Основы патогенетической биорегуляционной терапии 72
Б.К. Шамугія, В.Г. Клименко

ПАМЯТКА БОЛЬНОМУ

Памятка для пациента с диареей 76

ИСТОКИ

**Володимир Савич — фундатор хірургії легеневого туберкульозу в Україні
(До 125-річчя від дня народження В.М. Савича)** 78
А.М. Приходько

Шеф-редактор

К.М. Амосова

Редакційна колегія

О.Я. Бабак
І.Г. Березняков
О.Є. Бобров
Ж.І. Возіанова
Н.Б. Губергриць
О.Я. Дзюблик
Г.В. Дзяк
О.Й. Жарінов
Д.І. Заболотний
І.А. Зупанець
Д.Д. Іванов
В.М. Коваленко
О.А. Коваль

В.Г. Майданник
Б.М. Маньковський
Н.О. Марута
В.Г. Мішалов
Т.С. Міщенко
Ю.В. Мітін
В.Г. Передерій
В.І. Степаненко
В.К. Тащук
В.В. Чоп'як
Н.В. Харченко
Я.В. Шпарик
Н.М. Шуба
О.Б. Яременко

Виконавчий редактор

Н.М. Сидорова
(synn@umb.com.ua)

Науковий редактор

Л.Л. Сидорова
(lly@umb.com.ua)

Дизайн та верстка

Ю.І. Мисливець
С.І. Мисливець

Випусковий редактор

Л.П. Завальна

Літературний редактор

І.Л. Златоус

Коректор

Т.В. Макарчук

Поштова адреса редакції:

03142, Київ, а/с 141
«Український медичний вісник»

Адреса редакції:

03142, Київ, вул. Кржижановського, 4,
тел./факс: 0 (44) 498-06-74

Засновник

ТОВ «Український медичний вісник»

Видавець

ТОВ «Український медичний вісник»
01024, м. Київ, вул. Богомольця, 6, офіс 20,
тел.: 0 (44) 498-06-73

Директор видавництва

О.О. Курдюк

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 18693-7493Р від 15.02.2012

Менеджер з роботи з ключовими клієнтами

Олександр Лабирін

Бренд-менеджер

Марія Палієнко

Відділ передплати та реалізації

видавничої продукції

Інна Дмитрієва

Тел.: +38 (044) 498-06-73, e-mail: trade@ums.kiev.ua,
dmitrieva@umb.com.ua

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій та залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів здійснювати лише за згодою редакції. Посилання на «Український медичний вісник» є обов'язковим. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською).

Передплатний індекс: 94939

Кольороподіл та друк:

ТОВ «ВКФ Тріада»
Київ, вул. Кржижановського, 4
Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 7,4

Підписано до друку: 10.12.2012. Замовлення: 4073

Наклад прим. 40 000

Ціна договірна

© ТОВ «Український медичний вісник», 2012

Лизиноприл и амлодипин: навязанная дружба или взаимовыгодное сотрудничество?

Т.Я. Чурсина, канд. мед. наук, Буковинский государственный медицинский университет, К.А. Михалев, канд. мед. наук, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами

Несмотря на достигнутые определенные успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), это заболевание продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой для Украины. Так, по данным официальной статистики МЗ Украины, на 1 января 2012 г. в Украине зарегистрировано 12 292 642 больных с АГ (около трети взрослого населения страны). Среди лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) знают о наличии заболевания 68% сельских и 63% городских жителей. Медикаментозным лечением охвачено 38% городской популяции и 38% — сельской. Эффективность лечения составляет при этом 14 и 8%. Эти данные свидетельствуют о неудовлетворительной ситуации с контролем АГ как в сельской популяции, так и городской [1, 10].

Подбор медикаментозной терапии для длительного приема, необходимой большинству больных, нередко представляет сложную проблему в связи со значительной распространенностью в группе гипертензивных пациентов других факторов риска, ассоциированных заболеваний и синдромов [25, 51, 71]. В украинской популяции только у 1% больных с повышенным уровнем АД не выявлено других факторов риска. У каждого восьмого больного АГ сочетается с одним, у каждого четвертого — с двумя, у 61% больных — с тремя и больше факторами риска. У 46% лиц с повышенным уровнем АД выявляют ожирение, у 67% — гиперхолестеролемию, у каждого четвертого — низкое содержание холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, почти у каждого пятого — гипертриглицеридемию. Наиболее неблагоприятным сочетанием двух факторов риска для мужчин является комбинация АГ и курения, АГ и ожирения, а у женщин — АГ и дислипидемии, а также АГ и ожирения [1, 10].

Избыточная масса тела и ожирение не случайно находятся в зоне пристального внимания современной медицины. Научные данные дают возможность отнести жировую ткань к числу важных эндокринных органов по числу синтезируемых биологически активных веществ и их физиологической значимости. Жировая ткань, составляющая в норме 15–20% от массы тела у мужчин и 20–25% у женщин, — это метаболически активное образование, где постоянно протекают процессы липогенеза и липолиза, контролируемые нейроэндокринной системой [92].

Жировая ткань является важным источником фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена, лептина, ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста, транспортного белка эфиров ХС и многих других биологически активных веществ, в связи с чем ожирение является признанным фактором риска развития атеросклероза и его осложнений, АГ, варикозной болезни и тромбофлебита, холелитиаза, артритов, остеохондроза, подагры, стеатоза печени и многих других заболеваний.

Особенно тесно ожирение связано с инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД), для которого оно является одним из важнейших патогенетических звеньев, участвуя в развитии инсулинорезистентности (ИР). Наиболее патогенным считается висцеральное (абдоминальное) ожирение, так как висцеральные адипоциты наиболее чувствительны к катехоламинам и выделяют в большем количестве контринсулярный фактор кахексин. Именно они вносят наибольший вклад в развитие ИР у тучных пациентов.

В жировой ткани синтезируется около 30% циркулирующего в крови интерлейкина-6, стимулирующего синтез С-реактивного белка в печени. Последний, как известно, является маркером хронического воспаления — одного из важнейших факторов развития острого коронарного события [12, 38, 92].

Ожирение приводит к увеличению общего объема крови и сердечного выброса, росту величины системного сосудистого сопротивления. Сопутствующая ожирению АГ и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца повышают вероятность развития ремоделирования левого предсердия и возникновения фибрилляции предсердий, систолической и диастолической дисфункции миокарда. Этому так же способствуют возрастные изменения миокарда и нарушения в нем метаболических процессов [52].

Висцеральное ожирение является доминантным фактором метаболического синдрома (МС), наличие которого, с одной стороны, существенно повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта у пациентов с АГ, с другой — создает определенные сложности для достижения целевых значений АД. До настоящего времени принципы единого патогенетического подхода к лечению больных с МС и специфические фармакологические средства отсутствуют [47, 67].

Медикаментозное лечение АГ у больных с ожирением (в том числе при комплексировании с различной степенью выраженности метаболическими расстройствами) следует проводить антигипертензивными препаратами с положительным влиянием или отсутствием отрицательного влияния на чувствительность тканей к инсулину, уровни гликемии и урикемии, состояние липидного обмена и системы фибринолиза. Являясь безопасными в метаболическом отношении, препараты должны иметь органопротекторные свойства и обеспечивать улучшение прогноза у больных с метаболическими нарушениями. Из препаратов первого ряда указанным выше требованиям соответствуют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БМКК) длительного действия [2, 17, 24, 25, 90].

Одним из наиболее назначаемых препаратов из группы иАПФ является лизиноприл, синтезированный в середине 70-х годов XX века и отличающийся такими клинико-фармакологическими особенностями, как активная лекарственная форма и гидрофильность. Лизиноприл — единственный из доступных гидрофильных иАПФ — практически не связывается с белками плазмы. В химической структуре лизиноприла присутствует карбоксильная группа, которая и связывает цинксодержащий домен АПФ. В отличие от большинства иАПФ лизиноприл не является пролекарством, что обеспечивает дозозависимый характер эффектов препарата и делает его назначение предпочтительным при патологии печени (цирроз, гепатит с печеночно-клеточной недостаточностью) [9, 27, 33].

Указанные выше качества дают возможность лизиноприлу, не метаболизируясь в организме, выводиться почками в неизменном виде. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому по мере снижения клиренса креатинина уменьшается и выведение лизиноприла. Учитывая достаточно убедительно доказанную точку зрения о том, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с почечным путем выведения оптимальны в отношении выраженного антигипертензивного действия и коррекции протеинурии, а также хорошую переносимость высоких доз лизиноприла, препарат с соответствующей коррекцией дозы можно применять у больных с почечной недостаточностью даже при снижении скорости клубочковой фильтрации. Так, если клиренс креатинина составляет 31–70 мл/мин, лизиноприл назначают в дозе 5–10 мг/сут, 10–30 мг/мин — в дозе 2,5–5 мг/сут, менее 10 мл/мин — в дозе 2,5 мг/сут [6, 73]. Все другие иАПФ частично или полностью метаболизируются в печени.

Поскольку лизиноприл не вступает во взаимодействие с другими препаратами на уровне гепатоцитов, его фармакокинетические параметры не зависят от состояния ферментных систем печени. Фармакокинетика лизиноприла не изменяется при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками. Лизиноприл предпочтителен для комбинированной терапии с другими сердечно-

сосудистыми средствами, в частности сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, так как, не связываясь с белками плазмы крови, он не меняет фармакокинетики других препаратов [33, 37].

Еще одной уникальной особенностью лизиноприла является отсутствие выраженной тенденции к кумуляции в жировой ткани. Это свойство — дополнительный «плюс» препарата в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением, так как дает возможность демонстрировать достаточную антигипертензивную эффективность у подобного контингента больных. При этом ослабления эффекта блокады тканевого иАПФ не наблюдается (через 24 ч под действием лизиноприла остается заблокированным около 50% активности АПФ) [53, 73].

Препарат обладает достаточно вариабельной биодоступностью — от 26 до 60% — независимо от приема пищи. Действие начинается через 1 ч после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4–6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч, что обеспечивает удобный режим назначения — однократно в сутки. В быструю фазу элиминации период полувыведения составляет 12,6 ч. Вторая фаза элиминации — около 30 ч (обусловлена временем связывания с АПФ). Состояние стабильной равновесной концентрации наступает на вторые–третьи сутки постоянного приема [43, 53].

Таким образом, фармакокинетические свойства лизиноприла дают возможность достичь высоких концентраций в крови и тканях при пероральном приеме 1 раз в сутки. Это обеспечивает надежный контроль гемодинамики, который сохраняется на протяжении 24 ч. Об этом свидетельствует величина показателя T/P (trough (минимальная)/peak (максимальная антигипертензивная эффективность)), равная 76%. Антигипертензивный препарат можно рекомендовать для однократного приема в случае, если он сохраняет не менее 50% антигипертензивной эффективности в момент «trough» по сравнению с моментом «peak» [55].

В контексте начатого обсуждения интересными представляются результаты клинических исследований, демонстрирующие эффективность антигипертензивных препаратов у больных с повышенной массой тела. В исследовании **TROPHY** при сравнении антигипертензивного эффекта лизиноприла и гидрохлоротиазида у больных с АГ и избыточной массой тела было показано, что количество тучных пациентов, у которых удалось добиться нормализации АД, в группе лизиноприла было статистически значимо выше, чем в группе гидрохлоротиазида (60 и 43% соответственно). При этом уровень глюкозы в сыворотке крови в группе лизиноприла снижался, а в группе гидрохлоротиазида, напротив, повышался. Уровень калия в группе лизиноприла практически не менялся, тогда как в группе гидрохлоротиазида он статистически значимо снизился [38, 74, 80].

На фоне терапии лизиноприлом нежелательных изменений в углеводном, липидном обменах, уровне мочевой кислоты не происходит. Известно благо-

приятное воздействие на ИР, некоторые показатели гемостаза (снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена) [43, 57, 64, 83].

С учетом приведенных выше данных об изменении параметров гемодинамики, развитии процессов ремоделирования сердца и диастолической дисфункции ЛЖ у больных с АГ и повышенной массой тела, особенно значимыми являются результаты клинических исследований, продемонстрировавших снижение индекса массы миокарда ЛЖ до нормальных значений у таких больных через год от начала антигипертензивной терапии лизиноприлом. Такой результат связывают прежде всего с влиянием препарата на тканевое звено РААС, являющееся центральным патогенетическим механизмом в развитии гипертрофии ЛЖ [28, 62, 69, 70].

Усиления органопротекторного эффекта, прежде всего за счет лучшего контроля АД у большинства больных с уровнем повышения АД, соответствующим II и III степени, с ассоциированными клиническими состояниями, в том числе СД 2-го типа и МС, в большинстве случаев можно достичь комбинацией 2 или 3 препаратов. Комбинированная терапия дает возможность усилить органопротекторный эффект разных антигипертензивных средств и, следовательно, еще больше снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [4, 7, 21, 59, 87].

Одной из наиболее рациональных и высокоэффективных комбинаций лизиноприла является комбинация с препаратами из группы БКК, в частности с амлодипином — наиболее изученным и востребованным представителем этой группы лекарственных средств [5, 31, 34, 68, 72].

Амлодипин является БКК L-типа. Связываясь с дигидропиридиновым (рианодиновым) рецептором на поверхности кальциевого канала, лекарственное средство блокирует трансмембранный переход ионов кальция внутрь гладкомышечной клетки. Амлодипин блокирует кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов в большей степени, чем кардиомиоцитов. При этом средство амлодипина и миоцитов сосудов более чем в 4000 раз превышает его сродство с кальциевыми каналами кардиомиоцитов [13, 49, 52, 53].

У больных с АГ однократный прием амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение АД в течение 24 ч в положении как лежа, так и стоя. Благодаря постепенному действию амлодипин не вызывает развития симптоматической артериальной гипотензии [7, 13, 36, 49]. Антигипертензивный эффект амлодипина сопоставим с таковым у других антигипертензивных препаратов первого ряда [45, 76], в том числе других БКК, но значительно более длительный [89]. Способность амлодипина снижать АД не зависит от возраста, пола и расы [58].

Современные БКК, как и иАПФ, предотвращая или замедляя развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудов, обладая антиатеросклеротическим действием, нахо-

дят применение как наиболее «предпочтительные препараты» в любой точке сердечно-сосудистого континуума. Данные препараты снижают степень протеинурии и предотвращают прогрессирование почечно-паренхиматозных заболеваний, могут назначаться больным с СД 2-го типа и МС, ожирением, высоким уровнем ХС, так как не оказывают неблагоприятного действия на углеводный и липидный обмен, в отличие от комбинации, содержащей β -адреноблокаторы или диуретики [49, 52–54, 61, 79, 81].

Комбинированное применение антигипертензивных препаратов из класса БКК и иАПФ благоприятно влияет на прогноз заболевания в целом. Комбинация иАПФ с БКК обеспечивает благоприятный метаболический профиль, выраженное аддитивное влияние на АД, а главное — эффективную защиту органов-мишеней [5, 8, 11, 14, 23, 40]. Это наиболее убедительно показано в исследовании **ASCOT**, в котором лечение комбинацией амлодипина и иАПФ было более эффективным в снижении АД и предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем терапия ателололом в комбинации с тиазидным диуретиком [77].

Важным этапом совершенствования фармакотерапии АГ является накопление новых данных о сравнительной эффективности и безопасности предпочтительных комбинаций (в том числе фиксированных) при различных стадиях и вариантах течения заболевания.

Исследование **ACCOMPLISH** стало первым крупным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), в котором проводили сравнительную оценку таких двухкомпонентных антигипертензивных лекарственных средств. Более 11 тыс. пациентов с АГ и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений были случайным образом разделены на группы для получения фиксированной комбинации иАПФ беназеприла и амлодипина или фиксированной комбинации беназеприла и гидрохлоротиазида. Исследование было преждевременно прекращено ввиду явных преимуществ комбинации иАПФ и БКК в снижении смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений, за исключением сердечной недостаточности [1, 82].

Дальнейший анализ результатов исследования показал, что применение фиксированной комбинации иАПФ/дигидропиридиновый БКК замедляло прогрессирование хронического заболевания почек в большей степени, чем фиксированная комбинация иАПФ/тиазидный диуретик [85].

Таким образом, результаты ACCOMPLISH продемонстрировали более высокую эффективность комбинированной терапии с применением иАПФ и БКК по сравнению с эффективностью комбинации фиксированных доз с применением иАПФ и мочегонного средства в отношении сокращения частоты возникновения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (снижение на 20%), а также понижения АД.

В целом эти данные, наряду с более ранними результатами исследований **Syst-Eur**, **Syst-China** и **HOT**, убедительно подтверждают выраженный и клинически важный синергизм между блокаторами РААС (иАПФ и

антагонистами рецепторов ангиотензина II) и современными дигидропиридиновыми БКК [56, 63, 66, 77].

Эта комбинация, в особенности с использованием иАПФ, обеспечивает также большую безопасность лечения за счет достоверного снижения частоты и выраженности псевдоотека голеней — характерного побочного эффекта БКК [3, 18, 19, 30, 35, 53, 86].

Комбинация активных фармацевтических ингредиентов, составленная из амлодипина или его фармацевтически приемлемых солей и иАПФ (например, лизиноприла), применяется для предотвращения (профилактики) и/или лечения артериальной гипертензии с 2001 г., а в Европейском регионе — с 2005 г. [7, 13, 38].

Справедливо подчеркивается, что сочетание антигипертензивных препаратов должно быть основано на взаимодополняющих механизмах их действия. Именно следование этому клинико-фармакологическому принципу дает возможность обоснованно надеяться на дополнительное снижение АД и/или сведение к минимуму побочных эффектов отдельных лекарственных средств, что закономерно подтверждают и результаты РКИ, которые в последние годы предоставили новые важные данные о существенных особенностях эффективности и/или безопасности различных сочетаний антигипертензивных лекарственных средств, что нашло отражение и в последних европейских и американских клинических рекомендациях по ведению больных с АГ [44, 46, 84, 88].

Комбинация иАПФ и БКК демонстрирует все преимущества комбинированной антигипертензивной терапии:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ;
 - снижение частоты побочных эффектов за счет нейтрализации нежелательных эффектов;
 - обеспечение наиболее эффективной защиты органов-мишеней и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений;
 - повышение частоты достижения целевых уровней АД.
- Использование фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина дает возможность в дополнение к указанному выше [15, 16, 20, 22, 26, 32, 41, 48, 91]:
- уменьшить количество принимаемых таблеток, что способствует повышению приверженности пациентов к лечению;
 - снизить стоимость лечения, так как фиксированные комбинации всегда доступнее, чем соответствующие лекарственные препараты, назначенные по отдельности.

Правомочность этих аргументов была продемонстрирована в многоцентровом клиническом исследовании *HAMLET*, в котором изучалась эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина. В исследование были включены 229 больных (возраст 18–65 лет) с нелеченой или плохо контролируемой АГ I–II степени. После 14-дневного отмывочного периода, в течение которого пациенты получали плацебо, путем рандомизации были сформированы 3 группы: больные I группы получали

лизиноприл в дозе 10 мг, пациенты II группы использовали амлодипин в дозе 5 мг, больные III группы принимали комбинированную терапию (лизиноприл в дозе 10 мг и амлодипин в дозе 5 мг). Контроль АД проводили в конце 2-й и 8-й недель приема препаратов. Через 8 нед лечения было отмечено снижение АД во всех трех группах больных. Максимальное снижение систолического АД со $156,4 \pm 9,6$ до $136,3 \pm 11,9$ мм рт. ст. и диастолического с $97,5 \pm 5,0$ до $86,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. наблюдали у пациентов, применявших комбинированную антигипертензивную терапию. При этом снижение систолического АД было статистически значимым по сравнению с аналогичным показателем других групп. Различия в снижении АД в группах монотерапии лизиноприлом или амлодипином было статистически незначимыми.

В этом РКИ число пациентов, достигших целевых значений АД, составило 90,1% в группе комбинированной терапии по сравнению с 75,8% в группе лизиноприла ($p=0,008$) и 79,3% в группе амлодипина ($p=0,033$).

Переносимость антигипертензивной терапии в группах сравнения была хорошей; тяжелых побочных эффектов, явившихся причиной прекращения лечения, не наблюдали. Результаты исследования доказали высокую эффективность и безопасность комбинации лизиноприла и амлодипина для лечения больных с АГ [39].

Высокая эффективность и безопасность этой двухкомпонентной антигипертензивной комбинации связана с соблюдением важнейших условий, предъявляемых к подобной комбинации и вытекающих из принципов клинической фармакологии и доказательной медицины [7, 29, 42, 60, 75]:

- выбором для фиксированной комбинации лучших, наиболее изученных и эффективных с позиций доказательной медицины (по влиянию на клинически значимые исходы заболевания) препаратов и их сочетаний;
- выбором компонентов длительного действия, из которых хотя бы один должен обеспечивать желаемый антигипертензивный эффект в течение суток;
- выбором оптимальных доз каждого из компонентов комбинации.

Нельзя не согласиться с мнением коллег о том, что современный врач-терапевт должен быть в курсе последних достижений в области фармацевтического производства, фармакологии и доказательной медицины, к которым, безусловно, относится активная реализация концепции современных фиксированных комбинаций сердечно-сосудистых лекарственных средств, демонстрирующих эффективность, безопасность, экономическую и организационную привлекательность для клинической практики [7].

Список литературы находится в редакции