

## Оценка эффективности и безопасности комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика у пациенток в постменопаузе

Г.Г. Семенкова<sup>1</sup>, Е.Е. Матвиенко<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, <sup>2</sup>ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 2». Воронеж, Россия

## Effectiveness and safety of the ACE inhibitor and diuretic combination in postmenopausal women with arterial hypertension

G.G. Semenкова<sup>1</sup>, E.E. Matvienko<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, <sup>2</sup>Voronezh Region Clinical Hospital No. 2. Voronezh, Russia

---

**Цель.** Оценить эффективность, переносимость и безопасность антигипертензивной терапии (АГТ), включающей ингибитор АПФ периндоприл А и тиазидоподобный диуретик индапамид ретард, у пациенток с АГ в постменопаузе.

**Материал и методы.** В открытом, одноцентровом исследовании были включены 43 пациентки с АГ в постменопаузе. В течение 3 мес. больные основной группы (гр.) (ОГ) (n=22) принимали индапамид ретард с модифицированным высвобождением 1,5 мг/сут. в комбинации с периндоприлом А, гр. сравнения (ГС) (n=21) — индапамид короткого действия 2,5 мг и периндоприл А. Оценивали динамику офисного АД, СМАД, лабораторных показателей, качества жизни (КЖ), а также безопасность и переносимость терапии.

**Результаты.** Лечение в обеих гр. было клинически эффективным, безопасным и улучшало КЖ. Целевой уровень АД был достигнут у большинства пациенток: 85,3 % в ОГ и 72,4 % в ГС. Терапия с применением индапамида ретард имела преимущества, т. к. обеспечивала более выраженное улучшение суточного ритма АД, снижение утреннего подъема и повышенной вариабельности АД; позволяла достичь целевого уровня АД у большего числа пациенток.

**Заключение.** Отмечены преимущества применения периндоприла А и индапамида ретард с модифицированным высвобождением у больных АГ в постменопаузе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, постменопауза, периндоприл А, индапамид ретард.

**Aim.** To assess effectiveness, tolerability, and safety of combined antihypertensive therapy (AHT) with an ACE inhibitor (perindopril) and thiazide-like diuretic (indapamide) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** This open, one-centre study included 43 postmenopausal women with AH. For 3 months, the patients in the main group (MG; n=22) received indapamide MR (modified release) (1,5 mg/d) and perindopril. The comparison group (CG; n=21) was administered non-MR indapamide (2,5 mg/d) and perindopril. The dynamics of office blood pressure (BP) levels, 24-hour BP monitoring parameters, laboratory parameters, quality of life (QoL), as well as therapy safety and tolerability, was assessed.

**Results.** In both groups, the treatment was clinically effective, safe, and QoL-improving. Target BP levels were achieved in the majority of the patients: 85,3 % and 72,4 % in the MG and CG, respectively. The combination therapy including indapamide MR provided greater improvement of circadian BP rhythm, larger reduction in both morning BP surge and increased BP variability, as well as target BP achievement in higher proportion of the patients.

**Conclusion.** In postmenopausal women with AH, combined therapy with perindopril and indapamide MR provided more benefits, compared to the treatment with perindopril and non-MR indapamide.

**Key words:** Arterial hypertension, postmenopause, perindopril, indapamide.

---

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: vob2@box.vsi.ru

Тел.: (4732) 22-67-47; 55-25-98

[<sup>1</sup>Семенкова Г.Г. — профессор кафедры факультетской терапии, <sup>2</sup>Матвиенко Е.Е. (\*контактное лицо) — врач-кардиолог].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузе. АГ является основным фактором риска (ФР), определяющим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Распространенность АГ в России у женщин выше, чем среди мужчин (42,9 % vs 36,6 %) [2, 8]. Частота развития АГ у женщин увеличивается с наступлением менопаузы и растет по мере старения [1, 3, 4]. Несмотря на высокую информированность и охват лечением, в России контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне только 28,9 % пациенток с АГ [8]. Женщины представляют сложную группу (гр.) для лечения — как правило, они старше, чем мужчины, имеют большее число сопутствующих заболеваний, у них чаще отмечаются нежелательные лекарственные реакции. К особенностям АГ у женщин в постменопаузе относятся: преимущественное повышение систолического АД (САД), более высокое пульсовое АД (ПАД), соль-чувствительность и склонность к отечному синдрому, большая частота нарушения суточного ритма АД и метаболического синдрома (МС), раннее поражение органов-мишеней (ПОМ) [3,4,7,9]. Наиболее оправданным у данной категории больных считается использование лекарственных средств с вазодилатирующими и натрийуретическими эффектами. В большинстве случаев для контроля АД требуется назначение комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) [4,7]. В последнее время все большее применение в фармакотерапии АГ приобрели ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприл и тиазидоподобный диуретик (тпД) индапамид, в т.ч. его ретардированная лекарственная форма [5,6].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность, переносимость и безопасность антигипертензивной терапии (АГТ), включающей ИАПФ периндоприл А и тпД индапамид ретард у пациенток с АГ в постменопаузе.

## Материал и методы

В открытом, одноцентровом, рандомизированном исследовании приняли участие 43 пациентки с АГ в возрасте 52-68 лет. Критериями включения в исследование были: состояние постменопаузы, отсутствие АГТ или терапия с неадекватным контролем АД, которая была прекращена не позднее, чем за 3 сут. до включения в исследование; письменное информированное согласие на участие. Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ; инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью < 6 мес.; стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), сахарный диабет (СД), подагра, известная непереносимость препаратов. У большинства пациенток, включенных в исследование, отмечалось сочетание метаболических факторов риска (ФР): 38 (88,4 %) больных имели

нарушения липидного обмена, 40 (93,0 %) — абдоминальное ожирение (Ао), в 13 (30,2 %) случаях было диагностировано нарушение толерантности к углеводам (НТГ), у 7 (16,3 %) больных наблюдалась гиперурикемия. Стенокардию напряжения I-II ФК имели 12 (27,9 %) пациенток, ранее перенесли инсульт (МИ) 5 (12,1 %) больных; у всех отмечались признаки ХСН I-II ФК.

Всем пациенткам были даны контролируемые рекомендации по модификации образа жизни, проведено обучение по образовательной программе “Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией”. Больные были рандомизированы слепым методом в 2 гр. — n=22 и n=21, соответственно. В качестве АГТ всем пациенткам назначали ИАПФ периндоприл (Престариум® А, Лаборатории Сервье, Франция) и тпД: в основной группе (ОГ) — индапамид ретард с модифицированным высвобождением (Арифон® ретард, та же фирма) 1,5 мг; а в гр. сравнения (ГС) — индапамид короткого действия 2,5 мг. Доза периндоприла А титровалась от 5 до 10 мг (средняя доза — 7,5 мг/сут.). Длительность лечения — 3 мес.

Контроль за эффективностью терапии осуществлялся с учетом клинических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования. Офисное АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) оценивались до начала лечения, через 2 нед., к концу 1 и 3 мес. Исходно и через 3 мес. терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторное обследование, оценку качества жизни (КЖ). СМАД осуществлялось с использованием системы “Кардиотехника” (Инкарт, Санкт-Петербург), с определением следующих показателей: среднее САД, среднее диастолическое АД (ДАД), ЧСС в течение суток, вариабельность систолического (ВарСАД) и диастолического АД (ВарДАД); величина утреннего подъема (УП) АД, суточный ритм АД. Лабораторно определяли уровень глюкозы, мочевой кислоты (МК), креатинина (Кр), калия крови, липидный спектр; микроальбуминурию (МАУ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD [2]. КЖ оценивали с помощью опросника SF-36 [10].

При статистической обработке данных использовали непараметрические методы. Результаты представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Гр. были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, сопутствующим заболеваниям, лабораторным показателям. Исходная характеристика больных представлена в таблице 1.

Больные обеих гр. хорошо переносили лечение. Закончили исследование 39 (90,7 %) пациенток. У 2 женщин наблюдалось появление непродуктивного кашля, купированного при замене периндоприла А на лозартан в адекватной дозировке; 2 пациентки выбыли из исследования по немедицинским причинам. На фоне терапии в обеих гр. наблюдался положительный клинический эффект в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения слабости, головной боли, головокружения, чувства нехватки воздуха.

К концу 3 мес. лечения в обеих гр. отмечалось достоверное снижение офисных значений САД

**Таблица 1**

Исходная характеристика пациенток, включенных в исследование

Группы Показатель	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
Возраст, лет	60,2 (52; 68)	60,8 (53; 68)
Стадия АГ, абс. (%)	II стадия — 14 (63,6) III стадия — 8 (36,4)	II стадия — 12 (57,2) III стадия — 9 (42,8)
Индекс массы тела, кг/м	28,7 (26; 35)	28,3 (25; 36)
Окружность талии, см	88,2 (82; 104)	88,5 (84; 105)
САД, мм рт.ст.	155,3 (135; 170)	154,8 (135; 175)
ДАД, мм рт.ст.	91,5 (75; 105)	90,8 (75; 100)
ЧСС, уд/мин	75,2 (62; 92)	74,8 (60; 90)
ОХС, ммоль/л	5,8 (4,8; 7,1)	5,9 (4,9; 7,5)
ТГ, ммоль/л	1,7 (0,8; 2,4)	1,7 (0,9; 2,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (4,0; 6,5)	5,9 (4,3; 6,8)
Стенокардия напряжения, абс. (%)	6 (27,3)	6 (28,6)
МИ, абс. (%)	2 (9,1)	3 (14,2)
НТГ, абс. (%)	7 (31,8)	6 (28,6)

**Таблица 2**

Динамика показателей СМАД на фоне терапии

Группы Δ показателя, % от исходного значения	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
САД среднесуточное	-14,2 *	-10,8
ДАД среднесуточное	-8,8	-7,3
САД среднее д	-13,8	-13,5
ДАД среднее д	-8,6	-8,2
САД среднее н	-14,5 *	-6,8
ДАД среднее н	-9,1 *	-5,2
УП САД	-24,5 *	-10,3
УП ДАД	- 13,4 *	-7,5
ВарСАД среднесуточная	- 11,5 *	- 5,7
ВарДАД среднесуточная	- 7,6 *	- 3,5
ЧСС среднесуточная	0,5	3,2
Нарушения суточного ритма АД, %	исходно — 68,2 3 мес. — 45,5 *	исходно — 65,0 3 мес. — 52,5

Примечание: \* — достоверность различий между гр.; д — дневное, н — ночное.

и ДАД. Уровень САД снизился в I гр. со 155,3 (135; 170) до 133,5 (125; 135) мм рт.ст., во II гр. — со 154,8 (135; 175) до 135,0 (130; 138) мм рт.ст.; уровень ДАД, с 91,5 (75; 105) до 80,0 (75; 85) и с 90,8 (75; 100) до 83,0 (75; 85) мм рт.ст., соответственно. К концу периода наблюдения целевой уровень АД был достигнут у большинства пациенток: 85,3 % — в ОГ и 72,4 % — в ГС.

Динамика показателей СМАД представлена в таблице 2.

В обеих гр. отмечалось достоверное уменьшение среднесуточного и дневного АД (в большей степени, САД). На фоне лечения с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением снижение САД и ДАД было равномерным — как в период бодрствования, так и во время сна; с выраженным уменьшением величины УП АД: САД — на 24,5 %, ДАД — на 13,4 %. При этом

не отмечалось чрезмерного снижения АД в ночное время.

У большинства больных исходно отмечалось нарушение суточного профиля АД с преобладанием типа “non-dipper”, характеризующегося недостаточным снижением АД ночью. К концу наблюдения количество больных с нормальным суточным профилем АД “dipper” в ОГ увеличилось на 22,7 %, в ГС — на 12,5 %. На фоне терапии с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением значительно уменьшились исходно повышенные ВарСАД и ВарДАД в периоды бодрствования и сна; в то же время исходно нормальные показатели ВарАД практически не менялись.

У больных, принимавших периндоприл А в сочетании с индапамидом ретард короткого действия 2,5 мг, наблюдалось преимущественное снижение показателей САД и ДАД в период бодрствования

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей, ИМТ, ОТ через 3 мес лечения

Группы Δ показателя, % от исходного значения	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
ИМТ	- 4,1	- 3,5
ОТ	- 1,7	- 1,5
ОХС	- 3,5 *	- 1,7
ЛВП	2,8	0,5
ЛНП	- 4,4 *	- 2,1
ИА	- 9,3*	- 4,5
ТГ	- 4,5	- 3,9
Глюкоза натощак	- 3,2	- 2,4
Глюкоза после еды	- 3,4 *	- 1,8
МК	1,5	3,7
Калий	0,2	-2,5
Кр	- 5,5	- 3,2
СКФ	6,5	4,1
МАУ	- 46,3 *	- 30,8

Примечание: \* — достоверность различий между гр.

Таблица 4

Динамика показателей КЖ через 3 мес (SF — 36)

Группы Δ показателя, % от исходного значения	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
Оценка физического здоровья	21,3	18,5
Оценка психологического здоровья	22,5	20,6
Общий балл	21,8	18,2

при меньшем уменьшении их в ночные часы; динамика величины УП АД, Вар и суточного ритма АД была также менее выражена, чем в ОГ. Следует отметить тенденцию к увеличению ЧСС при использовании индапамида 2,5 мг в отличие от индапамида ретард. Влияние терапии на лабораторные показатели, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) отражено в таблице 3.

Терапия в обеих гр. не ухудшала показатели липидного и углеводного обменов. Более того, к концу наблюдения отмечалось уменьшение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности (ИА) за счет некоторого снижения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и повышения липопротеидов высокой плотности (ЛВП); а также уменьшение гликемии натощак и после еды. На фоне лечения с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением наблюдалась более выраженная положительная динамика ОХС, ЛНП, ИА, уровня глюкозы после еды. В обеих гр. отмечалась тенденция к повышению МК, в ГС — уменьшению калия, но данные показатели не достигали патологических значений. В обеих гр. отмечено улучшение функционального состояния почек, при этом у больных ОГ уменьшение МАУ и увеличение СКФ были более выраженными. У большинства пациенток отмечалась тенденция к снижению ИМТ

и уменьшению ОТ, обусловленная, в т.ч. немедикаментозными факторами: изменение образа жизни, питания, повышение физической активности (ФА).

Динамика КЖ (обобщенных показателей SF-36) на фоне лечения отражена в таблице 4.

Через 3 мес. лечения в обеих гр. отмечалось достоверное улучшение показателей физического и психологического здоровья, жизнеспособности и социальной активности. В большей степени эта динамика была выражена у пациенток ОГ, однако различия не были статистически достоверны.

### Обсуждение

Комбинированная фармакотерапия с применением ИАПФ и тпД у больных АГ в постменопаузе является патогенетически обоснованной и обладает целым спектром благоприятных эффектов [4,7]. При выборе конкретных лекарственных препаратов необходимо учитывать их метаболическую нейтральность, переносимость, наличие органопротективных свойств, влияние на суточный ритм АД, КЖ. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности АГТ, включающей ИАПФ периндоприл А и тпД индапамид ретард, у больных АГ в постменопаузе. У большинства пациенток обеих гр. к концу наблюдения был достигнут целевой уровень АД.

Выявлены преимущества использования индапамида с модифицированным высвобождением по сравнению с непролонгированной лекарственной формой у данной категории больных. На фоне приема индапамида ретард отмечалось более выраженное снижение величины УП и повышенной Вар АД, улучшение суточного ритма АД. Это имеет благоприятное прогностическое значение, т. к. величина УП АД и повышенная Вар АД являются самостоятельными ФР ПОМ и сердечно-сосудистого ремоделирования, в особенности развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Вместе с тем, на фоне терапии с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением не отмечалось чрезмерного снижения АД в ночное время. Последнее обстоятельство особенно важно, т. к. появление и усугубление ночной гипотонии на фоне приема пролонгированных АГП ассоциируется с развитием ишемических осложнений.

Результаты исследования показали, что на фоне терапии в обеих гр. не только не ухудшались метаболические показатели, но и отмечалась тенденция к улучшению липидного и углеводного обменов. В ОГ снижение ИА и уменьшение постпрандиальной гликемии было более выраженным, чем в ГС, что позволяет рекомендовать применение препарата при МС и СД, которые часто встречаются у больных АГ в постменопаузе. Комбинация периндоприла А и индапамида ретард с модифицированным высвобождением отличалась более выраженным нефропротективным действием, проявившимся в уменьшении МАУ и увеличении СКФ. Частота достижения целевого АД была выше у пациенток ОГ.

## Литература

1. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Кардиология 1999; 5: 72-80.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Сист гиперт 2010; 3: 5-27.
3. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. Cons Med 2008; 9 (11): 21-6.
4. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертонии у женщин. Обз клин кардиол 2006; 5: 4-10.
5. Леонова М.В. Клиническое значение лекарственной формы индапамида модифицированного высвобождения — Арифон ретард. Cons Med 2010; 12 (1): 67-71.
6. Недогада С.В. Престариум А в лечении артериальной гипертензии у пациентов высокого риска: почему ему отдается предпочтение? Cons Med 2010; 12 (1): 45-9.
7. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? Cons Med 2009; 11 (5): 49-54.
8. Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач 2009; 12: 39-42.
9. Шляхто Е.В., Белоусов Ю.Б., Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Кардиология 2003; 4: 35-46.
10. Bowling A, Bond M, Jenkinson C, Lamping DL. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used. Journal of Public Health Medicine 1999; 21 (3): 255-70.

Настоящее исследование продемонстрировало хорошую переносимость лечения в обеих гр. Это имеет важное практическое значение, т. к. известно, что риск развития нежелательных реакций у женщин на 50-70 % больше, чем у мужчин [5]. Большой интерес представляет оценка динамики КЖ на фоне АГТ. При выборе тактики лечения у больных в постменопаузе необходимо учитывать наличие психоэмоциональных (в первую очередь, тревожно-депрессивных) расстройств, которые значительно ухудшают КЖ. В работе к окончанию наблюдения было достигнуто улучшение КЖ — как показателей физического и психологического здоровья, жизнеспособности, и, как следствие, общего восприятия здоровья и социального функционирования. Пациентки отметили улучшение общего самочувствия и настроения, повышение активности и работоспособности, и субъективно оценили лечение как эффективное.

## Заключение

Таким образом, АГТ, включающая ИАПФ периндоприл А и тпД индапамид, у пациенток с АГ в постменопаузе является клинически эффективной, безопасной, метаболически нейтральной; хорошо переносится и способствует улучшению КЖ. Выявлены преимущества применения индапамида с модифицированным высвобождением (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) перед индапамидом короткого действия у данной категории больных. Включение в комбинированную фармакотерапию индапамида ретард обеспечивало улучшение суточного ритма АД, уменьшение величины УП и повышенной Вар АД; при этом целевой уровень АД был достигнут у > 85 % пациенток в постменопаузе с АГ.

Поступила 18/02-2011