

Эффективность и безопасность терапии полноразовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией

Глезер М. Г.^{1,2*}, Авакян А. А.^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Минздрава России; ²ГКБ № 59 Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии полноразовой комбинацией периндоприла 10 мг /индапамида 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на старте лечения.

Материал и методы. В простое, нерандомизированное, проспективное исследование включены 36 пациентов с АГ 1-2 степени повышения артериального давления (АД). Эффективность лечения оценивали по выраженности снижения значений офисного АД, по данным суточного мониторирования АД (СМ АД), скорости утреннего подъема (СУП) АД, площади и времени нагрузки АД, вариабельности АД, диуретического индекса. Безопасность терапии определяли по изменению уровня натрия, калия, глюкозы, печеночных аминотрансфераз, мочевины, креатинина и наличию эпизодов гипотонии.

Результаты. Лечение в течение 3 мес. привело к достижению целевых значений систолического АД (САД) у 83% пациентов и диастолического (ДАД) – у 100% пациентов. По данным СМАД достоверно снижались показатели САД₂₄ в среднем от 148,3±18,2 до 134±11,1 мм рт.ст. (p=0,001) и ДАД₂₄ – от 84,8±12,3

до 76,9±9,1 мм рт.ст. (p=0,001), пульсового АД – от 64,0±14,6 до 58,4±9,6 мм рт.ст. (p=0,012). Снижались индексы времени нагрузки САД – от 72,5% (43,3; 95,3) до 46,5% (16,3; 64,0) (p=0,001) и ДАД – от 84,5% (54,0; 100,0) до 57,0% (35,0; 82,3) (p=0,002), также как и СУП САД – от 16,4 (12,5; 25,1) до 12,7 (10,8; 15,8) мм рт.ст./ч (p=0,017) и ДАД – от 15,8 (10,2; 22,0) до 12,2 (9,3; 17,8) мм рт.ст./ч (p=0,019). Во время терапии не возникало эпизодов гипотонии и не было существенных изменений в электролитах и биохимических показателях крови.

Заключение. Тактика начальной терапии полноразовой комбинацией периндоприла/индапамида является эффективной и безопасной.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность лечения, комбинированная терапия, фиксированные полноразовые комбинации, антигипертензивная терапия, периндоприл, индапамид.

Поступила 18/09-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 4-10

Effectiveness and safety of the full-dose combination therapy with perindopril A and indapamide (10 mg/2,5 mg) in patients with arterial hypertension

Glezer M. G.^{1,2*}, Avakyan A. A.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Moscow City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Aim. To assess the effectiveness and safety of the full-dose combination therapy with perindopril (10 mg) and indapamide (2,5 mg) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The simple, non-randomised, prospective study included 36 patients with Stage 1-2 AH. Treatment effectiveness was assessed by the reduction in office blood pressure (BP) levels, results of the 24-hour BP monitoring (BPM), morning BP surge (MS), BP load area and time, BP variability, and diurnal index. Safety parameters included the levels of sodium, potassium, glucose, hepatic aminotransferases, urea, creatinine, and the presence of hypotension episodes. Statistical analysis was performed in SPSS 12.

Results. The three-month therapy resulted in the achievement of target levels of systolic and diastolic BP (SBP, DBP) in 83% and 100% of the patients, respectively. According to the 24-hour BPM results, there was a significant reduction in the levels of SBP₂₄ (from 148,3±18,2 to 134±11,1 mm Hg; p=0,001), DBP (from 84,8±12,3 to 76,9±9,1 mm Hg;

p=0,001), and pulse BP (from 64,0±14,6 to 58,4±9,6 mm Hg; p=0,012). There was also a significant reduction in the load time indices of SBP_{day} (from 72,5% (95% confidence interval, CI, 43,3-95,3) to 46,5% (95% CI 16,3-64,0); p=0,001) and DBP_{day} (from 84,5% (54,0-100,0) to 57,0% (35,0-82,3); p=0,002). MS velocity decreased for both SBP (from 16,4 (12,5-25,1) to 12,7 (10,8-15,8) mm Hg (p=0,017) and DBP (from 15,8 (10,2-22,0) to 12,2 (9,3-17,8) mm Hg (p=0,019). During the therapy course, no hypotension episodes or marked changes in blood biochemistry and electrolyte parameters were registered.

Conclusion. Initiating antihypertensive therapy with a full-dose combination of perindopril and indapamide was both effective and safe.

Key words: arterial hypertension, treatment effectiveness, combination therapy, fixed full-dose combinations, antihypertensive therapy, perindopril, indapamide.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 4-10

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: 287ast@mail.ru

[Глезер М. Г.^{1,2} (*контактное лицо) – профессор кафедры профилактической неотложной кардиологии, зав. лабораторий функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, Авакян А. А.^{1,2} – врач кардиолог, лаборант исследователь лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний].

В связи с очень низкой эффективностью терапии артериальной гипертензии (АГ) постоянно происходит поиск новых подходов к улучшению результатов лечения. Учитывая, что подчас неэффективное лечение связано с низкой комплаентностью пациентов и отсутствием титрации доз препаратов все шире рекомендуется использование готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации лекарственных средств [1, 2].

В соответствии с современными рекомендациями на старте лечения считают целесообразным использование низкодозовых комбинаций с последующим титрованием доз, однако у ряда пациентов, по-видимому, возможно назначение полnodозовых комбинаций в начале лечения, т.к. скорость получения положительного эффекта обеспечивает лучшие клинические исходы у пациентов с АГ [3]. Опыт успешного применения такого подхода также имеется [4–6]. Недавно в России появилась комбинация, содержащая периндоприл А в дозе 10 мг и индапамид в дозе 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, Лаборатории Сервье, Франция). Важно, что это единственная, среди имеющихся в клинической практике, комбинация, содержащая в своем составе тиазидоподобный диуретик (Д) индапамид, который по некоторым данным [7] обеспечивает наибольшее снижение артериального давления (АД).

Цель настоящего исследования – оценить эффективность и безопасность терапии полnodозовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с АГ на старте лечения.

Материал и методы

Дизайн исследования: простое, нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов.

Критерии включения:

- Пациенты с АГ 1-2 степени (ст.) – АД $>140/90$ $<179/110$ мм рт.ст. по данным офисного (АДоф) измерения или АД $>135/85$ мм рт.ст. по результатам суточного мониторирования (СМ) АД
- Возраст >18 лет
- Ранее не леченные или с недостаточным эффектом от проводимой терапии другими антигипертензивными препаратами (АГП)
- Подписание информированного согласия

Критерии исключения: наличие симптоматической АГ, острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия III–IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия (НС), наличие клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) $>II$ ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), фракция выброса (ФВ) $<45\%$, острые воспалительные заболевания, выраженные изменения функции почек и печени, алкоголизм, наркомания, непереносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), сульфаниламидов, тяжелые изменения мнестических функций, психические заболевания.

Критерии эффективности:

Оценку проводили по:

- степени снижения АДоф, измеренного через 5 мин нахождения в покое в положении сидя
- изменению АД в среднем за сут. (24), в дневные (д) и ночные (н) часы по данным СМ АД, скорости утреннего подъема (СУП) АД, площади и времени нагрузки АД, вариабельности (Var) АД, диуретического индекса (ДИ).

Критерии безопасности:

- изменение содержания натрия, калия, глюкозы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевины, креатинина
- наличие эпизодов гипотонии

Пациенты проходили общепринятое обследование, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза, лабораторное обследование: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ – холестерин (ХС) и липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП), билирубин, АСТ, АЛТ, мочевина, Кр, калий, натрий, а также инструментальное: эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, СМ АД, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

ЭхоКГ проводили на аппарате «VIVID-7» фирмы General Electric (США). В В-режиме определяли конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали конечные объемы (КДО и КСО) сердца, ФВ. В М-режиме измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в систолу и диастолу в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации ЭхоКГ. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R. и Reichek N.: $1,04 \times [(КДР \times 3 + ТМЖП + ТЗС) \times 3 - 13,6]$. В качестве критерия для диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) использовали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), учитывающий площадь поверхности тела. Наличие ГЛЖ устанавливали при ИММЛЖ у женщин >110 г/м², у мужчин >120 г/м². Для оценки геометрии ЛЖ определяли относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ: $ОТС = (ТЗС + ТМЖП) / КДР$. В зависимости от величины ИММЛЖ и ОТС выделяли: нормальный тип геометрии ЛЖ – $ОТС <0,45$; нормальный ИММЛЖ; концентрическое ремоделирование – $ОТС >0,45$; нормальный ИММЛЖ; концентрическую гипертрофию – $ОТС >0,45$; ИММЛЖ $>$ нормы; эксцентрическую гипертрофию – $ОТС >0,45$; при ИММЛЖ $>$ нормы. Допплерографически – по диастолическому трансмитральному потоку, определяли максимальную скорость позднего диастолического наполнения (пик А), максимальную скорость раннего диастолического наполнения (пик Е) и время изоволюмического расслабления (IVRT).

Всем пациентам проводили СМ АД в течение 24–25 ч (АВРМ-04 Meditech, Венгрия). Регистрировались систолическое (САД), диастолическое (ДАД) давления и частота сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время каждые 15 мин и в ночное время каждые 30 мин. АД считается определено повышенным, если его значения в среднем за сут. $>130/80$ мм рт.ст., за день $135/85$ мм рт.ст., за ночь $120/70$ мм рт.ст. Из расчетных параметров учитывали: среднее суточное АД (срАД₂₄), среднее дневное АД (срАДд), среднее ночное АД (срАДн), среднее суточное пульсовое АД (срПАД₂₄). Оценивали максимальные и минимальные значения параметров в течение сут.

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Значения
Женщины, абс. (%)	19 (53)
Возраст, годы	60,5±13,5
≥65 лет, абс. (%)	16 (44)
ИМТ, кг/м ²	30,1±4,9
≥30 кг/м ² , абс. (%)	18 (50)
В анамнезе	
Длительность АГ, годы	10 (5; 19)
Неблагоприятная наследственность по АГ, абс. (%)	27 (75)
ИБС, абс. (%)	18 (50)
ПИКС, абс. (%)	4 (11)
Длительность ИБС, годы*	10 (5; 15)
ХСН по NYHA I, абс. (%)	9 (25)
ХСН по NYHA II, абс. (%)	2 (6)
Пиелонефрит, абс. (%)	14 (39)
Заболевания щитовидной железы, абс. (%)	5 (14)
СД, абс. (%)	9 (25)
Курение, абс. (%)	8 (22)
Длительность курения, годы*	20 (11; 30)
Ангиопатия сетчатки, абс. (%)	4 (11)

Примечание: * – значение показателя рассчитано для больных с данным состоянием (ИБС в анамнезе, курящих); ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ИМТ – индекс МТ.

Также вычислялись и анализировались следующие параметры – СУП САД и ДАД (при N <10 мм рт.ст. и N <6 мм рт.ст., соответственно); Вар АД – стандартное отклонение АД в дневное и ночное время, Вар считается повышенной, если она превышает нормальные показатели, хотя бы за один период времени (САДн и САДд <15 мм рт.ст., ДАДд <14 мм рт.ст., ДАДн <12 мм рт.ст.); рассчитывались индексы времени (ИВ) нагрузки давления отдельно для каждого времени сут., нормальным значением является <25% для ИВ; оценивался суточный (диуринарный – ДИ) индекс, по величине которого выделялись 4 типа суточного профиля АД: “dipper” – ДИ 10%-20%, “non-dipper” – ДИ <10%, “over dipper” – ДИ >20%, “night peaker” – ДИ <0.

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS 12.0 (SPSS Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение при параметрическом распределении значений признака или в виде медианы (25; 75 процентиля) – при распределении значений признака, отличающемся от нормального. Сравнение парных количественных переменных (значения до-после) выполнено, соответственно, с помощью парного t-критерия Стьюдента и теста Уилкоксона, парных качественных признаков – с помощью критерия МакНимара.

Результаты

В наблюдение включены 36 пациентов, из которых женщины составили половину, 44% были лица пожилого и старческого возрастов. Каждый второй из включенных пациентов имел ожирение (Ож), каждый четвертый – сахарный диабет (СД), каждый пятый курил, у половины пациентов была

доказанная ишемическая болезнь сердца (ИБС), 4 больных перенесли в прошлом ИМ (таблица 1).

При ЭхоКГ исследовании (таблица 2) в среднем по группе обследованных пациентов с АГ выявлено увеличение толщины стенок сердца, наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Более 80% пациентов имели ГЛЖ, причем у 2/3 пациентов ГЛЖ носила характер концентрической ГЛЖ. Глобальная сократительная функция была не изменена.

По данным офисного измерения АД пациенты относились к 1 ст. повышения АД (таблица 3). Однако анализ данных СМ АД свидетельствуют о том, что в среднем по группе обследованных у пациентов отмечались изменение суточного индекса (СИ), повышенные СУП АД, значительно повышены ИВ нагрузки АД.

До начала исследования 22 (61,2%) пациентов не получали медикаментозной терапии, остальные пациенты находились на комбинированной терапии в течение последнего года. Из числа получавших АГТ на двойной комбинации были 21,4% пациентов – ИАПФ + β-адреноблокатор (β-АБ) и 78,5% на тройной комбинации – ИАПФ + β-АБ + диуретик. В основном диуретики были представлены гидрохлортиазидом (Гхт), и 2 человека получали Гхт в сочетании с фуросемидом (1 раз в нед. 40 мг). По условиям протокола предшествующую терапию не отменяли. Производили замену ранее получаемого ИАПФ и диуретика на комбинированный препарат, содержащий 10 мг периндоприла А и 2,5 мг индапамида.

Назначение этой полноразовой комбинации периндоприла А с индапамидом (10 мг/2,5 мг)

Таблица 2

Структурно-функциональное состояние сердца. Результаты ЭхоКГ исследования

Показатели	Значение
КДР, см	4,9±0,4
КСР, см	3,4±0,4
КДО, мл	116±21
КСО, мл	49±16
ФВ, %	58±4
Диаметр ЛП, мм	37,3±2,8
ТМЖП, мм	12,0±1,4
ТЗС, мм	11,7±1,4
ММЛЖ, г	263±58
ИММЛЖ, г/м ²	134,7±30,7
ГЛЖ (ИММЛЖ), абс. (%)	29 (81)
ОТС	0,49±0,06
ОТС <0,45, абс. (%)	10 (28)
Нормальная геометрия, абс. (%)	3 (8)
Концентрическое ремоделирование, абс. (%)	4 (11)
Концентрическая ГЛЖ, абс. (%)	22 (61)
Эксцентрическая ГЛЖ, абс. (%)	7 (19)
Пик Е, см/с	0,68±0,15
Пик А, см/с	0,72±0,12
Е/А	0,96±0,27
Время изоволюмического расслабления (IVRT), мс	104±20

Примечание: ЛП – левое предсердие.

приводило к выраженному снижению как АД_{оф}, так и показателей СМ АД. При этом отмечено уменьшение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД (таблица 3), значимое снижение времени нагрузки АД. Достоверно снизились показатели ПАД и по данным офисного измерения и СМ АД.

По данным АД_{оф} из 16 больных, у которых САД было >140 мм рт.ст., повышение осталось у 3 больных (82% пациентов достигло САД ≤140 мм рт.ст.). Исходно ДАД >90 мм рт.ст. было у 5 больных, при проведении лечения 100% достигли ДАД <90 мм рт.ст. По результатам СМ АД 23 пациента имели САД >135 мм рт.ст. и 17 – ДАД >85 мм рт.ст. При терапии 17,9% пациентов достигли среднесуточных значений САД <135 мм рт.ст. и 70% – среднесуточных значений ДАД <85 мм рт.ст. по данным СМ АД.

Исходно ~ 40% пациентов имели изменения суточного профиля типа “non-dipper”, каждый четвертый – тип “night peaker”. При лечении в среднем распределение пациентов по типам нарушения суточного профиля принципиально не изменилось (таблица 4). Однако отмечено исчезновение нарушений типа “over-dipper” и некоторое увеличение числа пациентов с нормальным суточным профилем.

Исходно 26 пациентов имели ПАД по данным СМ АД >55 мм рт.ст. при проведении лечения число таких пациентов уменьшилось до 18 (p=0,092). Исходно 32 (88,9%) больных имели

повышенную СУП САД и 35 (97,2%) – повышенную СУП ДАД. Лечение привело к значимому снижению СУП САД и ДАД (таблица 3) и тенденции к уменьшению числа пациентов с нарушением СУП САД – 24 (66,7%) (p=0,754) и ДАД – 32 (86,1%) (p=0,625). Соответственно увеличилось число пациентов с нормальной СУП САД с 4 до 8 и ДАД – с 1 до 4.

Большинство обследованных пациентов имели повышенную Вар САД и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы. Лечение привело к значимому снижению Вар ДАД и практически не изменило Вар САД. Однако число пациентов с повышенной Вар САД (≥15) уменьшилось с 17 до 13 человек (p=0,388) и Вар САД_н – с 18 до 9 (p=0,004).

Не выявлено значимого изменения ЧСС. Не изменялись существенно лабораторные показатели, в частности АСТ, АЛТ, мочевины, калий (снижение в среднем составило -0,88%) и натрий. Отмечено снижение уровня Кр, хотя его исходная величина в среднем не превышала нормальных значений ни в одном случае.

Обсуждение

Комбинация АГП с различным механизмом действия является терапией выбора у больных с повышением АД >160/90 мм рт.ст. К такой же категории можно с уверенностью отнести пациентов с СД и имеющих поражение органов-мишеней (ПОМ), в частности ГЛЖ, страдающих

Таблица 3

Влияние терапии комбинацией периндоприла/индапамида (10 мг/2,5 мг) на офисное и суточное АД

Показатели	Исходно	На лечении	p
САД оф, мм рт.ст.	144,0±9,2	134,2±8,2	0,001
ДАД оф, мм рт.ст.	86,4±9,0	80,8±5,5	0,001
срСАД ₂₄ , мм рт.ст.	148,3±18,2	134±11,1	0,001
срСАДд, мм рт.ст.	151,9±16,8	136,6±11,4	0,001
срСАДн, мм рт.ст.	141±21,8	128,0±16,4	0,001
САДд макс, мм рт.ст.	184,4±19,3	170,1±19,0	0,001
САДн макс, мм рт.ст.	167,0±20,7	152,6±19,7	0,001
САДд мин, мм рт.ст.	122,1±15,9	109,4±11,3	0,001
САДн мин, мм рт.ст.	119,6±21,6	105,9±14,6	0,001
срДАД ₂₄ , мм рт.ст.	84,8±12,3	76,9±9,1	0,001
срДАДд, мм рт.ст.	87,0±10,6	79,2±9,8	0,001
срДАДн, мм рт.ст.	76,9±11,3	69,1±9,8	0,001
ДАДд макс, мм рт.ст.	110,9±14,5	100,1±11,4	0,001
ДАДн макс, мм рт.ст.	94,0±14,8	85,5±13,0	0,002
ДАДд мин, мм рт.ст.	64,1±11,0	59,0±10,5	0,021
ДАДн мин, мм рт.ст.	62,3±12,3	53,5±8,4	0,001
срЧССд, уд/мин	70,9±13,2	69,5±10,7	0,569
срЧССн, уд/мин	60,9±9,9	59,8±7,0	0,516
Вар САДд, %	14,5±3,2	13,7±3,2	0,161
Вар САДн, %	13,9±3,2	12,8±2,9	0,058
Вар ДАДд, %	10,7±3,0	9,4±2,3	0,021
Вар ДАДн, %	9,8±2,9	9,8±3,0	0,964
ИВ САДд, %	72,5 (43,3; 95,3)	46,5 (16,3; 64,0)	0,001
ИВ САДн, %	84,5 (54,0; 100,0)	57,0 (35,0; 82,3)	0,002
ИВ ДАДд, %	36,0 (10,5; 68,8)	13,0 (0,0; 41,5)	0,001
ИВ ДАДн, %	26,0 (12,5; 50,0)	11,0 (0,0; 36,0)	0,005
ДИ, %	7,0 (0,8; 11,0)	7,5 (1,8; 11,8)	0,896
ср ПАД, мм рт.ст.	64,0±14,6	58,4±9,6	0,012
СУП САД, мм рт.ст./ч	16,4 (12,5; 25,1)	12,7 (10,8; 15,8)	0,017
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	15,8 (10,2; 22,0)	12,2 (9,3; 17,8)	0,019

Таблица 4

Влияние терапии комбинацией периндоприла/индапамида (10 мг/2,5 мг) на суточный профиль АД

	ДИ	Исходно	После	p
“non-dipper”	0-9,9%	16 (44)	17 (47)	1,000
“night peaker”	<0%	8 (22)	8 (22)	1,000
“over-dipper”	>20%	2 (6)	0	—
“dipper”	10-20%	10 (28)	11 (31)	1,000

хронической почечной недостаточностью (ХПН), Ож и др. [8] Большинство наблюдавшихся в исследовании пациентов относились именно к такой категории — помимо повышенного АД, у пациентов имелось еще и значительное количество других факторов риска (ФР), ПОМ и заболеваний как ассоциированных с АГ, так и сочетанных, что затрудняет достижение целевых значений АД [1]. В связи с этим важно, что назначение Нолипрела А Би-форте позволило значимо снизить АД, измеренное на визитах к врачу и при СМ АД, что обеспечивает улучшение прогноза у таких пациентов. Следует подчеркнуть, что в настоящее время особое внимание обращают на показатели СМ АД, в связи с тем, что именно эти показатели

имеют большее прогностическое значение в плане ПОМ и осложнений АГ. Известно, что большая степень повышения АД при СМ АД чаще сочетается с ПОМ и, в частности, с развитием ГЛЖ, увеличением толщины комплекса интима медиа (ТКИМ) в сонной артерии (СА), микроальбуминурией (МАУ) [9] у пациентов с АГ, чем даже со значениями АД_{оф}. Важно также, что достоверно снижались не только среднесуточные и дневные значения АД, но и ночные показатели. В исследовании IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes), объединившем данные 9357 человек из 11 стран мира, было показано, что показатели АД₂₄ связаны с показателями общей смертности

Таблица 5

Влияние терапии на биохимические показатели

Показатели	Исходно	На лечении	p
Мочевина, ммоль/л	6,7±1,5	6,9±1,4	0,089
Кр, мкмоль/л	93,5±14,3	90,1±11,7	0,002
АЛТ, Е/л	21,5±8,4	20,8±5,7	0,362
АСТ, Е/л	20,6±6,6	19,8±4,9	0,072
Натрий, ммоль/л	143,8±4,0	143,2±2,8	0,216
Калий, ммоль/л	4,3±0,4	4,2±0,3	0,150
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,9	5,9±1,0	0,721
ХС, ммоль/л	6,2±1,3	–	–
ЛНП, ммоль/л	3,92±1,29	–	–
ЛВП, ммоль/л	1,28±0,45	–	–
ТГ, ммоль/л	1,70±0,64	–	–

(ОС) ($p=0,020$), а значения АДн лучше предсказывают неблагоприятные исходы. Причем у женщин предсказательные значения показателей АД выше, чем у мужчин в отношении всех сердечно-сосудистых событий (ССС) ($p=0,0013$), как цереброваскулярных ($p=0,045$), так и сердечных ($p=0,034$) [10]. Показано, что ИММЛЖ у пациентов с АГ в большей степени связан с ночными уровнями АД, чем с дневными [11].

Терапия Нолипрелом А Би-форте значимо уменьшала величину ПАД, которое сочетается с большей распространенностью ГЛЖ, атеросклерозом СА [12] и является предиктором неблагоприятных ССС [13], в частности инсультов [14], развитием СН [15] и смертностью [16]. Учитывая, что величина и СУП АД играют важную роль в увеличении риска развития осложнений АГ [17], важно отметить, что лечение Нолипрелом А Би-форте уменьшало СУП АД, значимо снижался ИВ нагрузки АД.

Неудивительно, что назначение комбинации периндоприла А с индапамидом привело к снижению АД у большинства пациентов, не леченных ранее. Объяснение положительного эффекта у пациентов исходно получавших в составе комбинированной терапии другие ИАПФ и Д (главным образом эналаприл и ГХТ) может быть объяснено особыми свойствами использованных компонентов – большей продолжительностью действия, липофильностью, тканевой специфичностью. В нескольких исследованиях показано, что перевод на периндоприл (периндоприл А) с любого другого ИАПФ [5,18,19], также как с ГХТ на индапамид [20] повышает эффективность лечения. Высокая антигипертензивная эффективность, органопротекция и возможность предупреждать неблагоприятные ССС комбинации периндоприла с индапамидом представлена во многих исследованиях: LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease;

Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril), REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study), PREMIER (PREterax in albuminuria rEGression). Причем практически во всех этих исследованиях часть пациентов нуждались в титрации доз до максимально рекомендованных. Одной из основных задач настоящего исследования было оценить безопасность изначального назначения полноразовой комбинации без предшествующей титрации доз. Не было выявлено эпизодов гипотонии по результатам СМ АД. Не выявлено значимого изменения в лабораторных показателях, в т.ч. в уровне калия и глюкозы крови, что часто обсуждается как нежелательные явления при назначении Д.

Следует также обратить внимание на то, что у пациентов с АГ недостаточно хорошо ведется борьба и с другими ФР, помимо АД, которые присутствуют у больных АГ. Например, хорошо известно, что наличие и выраженность нарушений липидного обмена может оказывать неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У обследованных пациентов с АГ уровень ХС >5 ммоль/л обнаружен у 69,5% пациентов, причем среди пациентов без ИБС нормальное содержание ХС было лишь у 16,6% пациентов, а среди пациентов с ИБС <4,5 ммоль/л лишь у 1 (5,5%) пациента. Повышенный уровень глюкозы натощак >6,0 ммоль/л имел место у 13 больных, в т.ч. у 7 без установленного диагноза СД.

Выводы

Назначение в качестве стартовой терапии или добавление к ранее проводимому лечению полноразовой комбинации периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) нормализует АД у пациентов с 1-2 ст. повышения: по САД – у 82% и по ДАД – у 100%.

Лечение улучшает параметры СМ АД, снижая среднесуточные, максимальные, минимальные значения САД и ДАД, уменьшая ПАД, СУП САД и ДАД, ИВ нагрузки САД и ДАД.

Подобная тактика ведения пациентов с АГ является безопасной и не приводит к развитию гипотонических индексов и гипокалиемии, нарушению углеводного обмена.

Литература

1. Glezer MG, Avakyan AA. Resistant arterial hypertension. Problems of women health 2012, 7(1): 29-46. Russian (Глезер М.Г. Авакян А.А. Резистентная АГ. Проблемы женского здоровья 2012; 7(1): 29-46).
2. Dezii CM A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Manag Care 2000; 9(9 Suppl): 2-6.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. Lancet, 2004; 363: 2021-31.
4. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. J Hypertens 2004; 22(12): 2379-86.
5. Karpov YuA, Chazova IE, Vigdorchik AV. Efficiency and safety of the fixed combination amlodipine and valsartan in treatment of an arterial hypertension in the conditions of real clinical practice: results of the Russian observant research EKSTRA-2. System hypertension 2010; 4: 14-21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Сист гипертенз 2010; 4: 14-21).
6. Mankovsky BN, Ivanov DD. Influence of antihypertensive therapy on kidney function at patients with 2 type of diabetes mellitus: results of the prospective trial "SCIF-2" Lici Ukraini, 2010; 144 (8): 50-54. Russian (Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2» Лили України 2010; 144(8): 50-4).
7. Baguet JP, Legallacier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure Clin Drug Investig 2007; 27(11): 735-53.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
9. Wang DX, Zhao W, Sun YS, et al. The predictive value of the ambulatory blood pressure monitoring parameters on left ventricular hypertrophy and carotid artery intima-media thickness in hypertensives. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2005; 33(3): 243-6.
10. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Moving Lower: A Review Based on a Meta-Analysis—Clinical Implications. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 377-81.
11. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19(9): 1539-45.
12. Pini R, Cavallini MC, Bencini F, et al., Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study. JACC 2002; 40:1283-9.
13. Mitchell GF, Moye' LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. Circulation 1997; 96: 4254-60.
14. Fernandez-Escribano Hernández M, Suárez Fernández C, Sez Vaquero T, et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. Rev Clin Esp 2007; 207(6): 284-90.
15. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2003; 138: 10-6.
16. Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension 1989; 13: 392-400.
17. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal fall in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852-7.
18. Mychka VB, Zhernakova YuV, Chazova IE. Perindopril's improved form — Prestarium A — in treatment of patients with an arterial hypertension in various clinical situations (AWARD). System Hypertensia 2009; 4: 48-51. Russian (Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла — Престариум А — в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). Систем гипертенз 2009; 4: 48-51).
19. Ionescu DD; PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. Clin Drug Investig 2009; 29(12): 767-76.
20. Glezer MG, Saygitov RT. Arterial hypertension in women in outpatient practice. Epidemiological study AFINA. Problems of women health 2009; 4 (1): 5-17. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2009; 4(1): 5-17).