

Повышение эффективности гипотензивной терапии при использовании фиксированных комбинаций

С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, Г.Г. Мазина, А.С. Саласюк
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Недогода С.В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; Цома В.В. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; Мазина Г.Г. — ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; Ледяева Алла Александровна — аспирант кафедры терапии эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; Чумачек Е.В. — аспирант кафедры терапии эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; Саласюк А.С. — аспирант кафедры терапии эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Контактная информация: Областная клиническая больница № 3, кафедра терапии и эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, ул. Циолковского, д. 1, Волгоград, Россия, 400001. Тел./факс: 8 (8442) 97-42-51. E-mail: nedogodasv@rambler.ru (Недогода Сергей Владимирович).

Резюме

Цель исследования — продемонстрировать преимущества препарата с фиксированной комбинацией периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг по сравнению с другими вариантами двухкомпонентной антигипертензивной терапии для достижения целевого артериального давления (АД) с учетом метаболических эффектов. **Материалы и методы.** В когортное исследование было включено 60 пациентов (средний возраст $61,9 \pm 11,7$ года) с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), получавших два антигипертензивных препарата и не достигших целевого АД ($< 140/90$ мм рт. ст.). В динамике пациентов оценивали результаты 24-часового контроля АД, сувороточные уровни общего холестерина, глюкозы и калия. Кроме того, была оценено количество пациентов, которые достигли целевого систолического (менее 140 мм рт. ст. и менее 130 мм рт. ст. при сахарном диабете) и диастолического АД (менее 90 мм рт. ст. и менее 80 мм рт. ст. при сахарном диабете). **Результаты.** Назначение периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг в фиксированных дозах позволило значительно снизить среднесуточное систолическое и диастолическое АД на 18,2 и 18,5 % соответственно, среднее ночное систолическое и диастолическое АД — на 18,6 и 19,8 %, а также значительно уменьшить скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД утром. Даже краткосрочное назначение антигипертензивной терапии (2 месяца) периндоприлом 10 мг/индапамидом 2,5 мг в фиксированной комбинации привело к улучшению метаболизма липидов и углеводов, что может быть объяснено тем, что каждый пятый пациент принимал 2,5 мг индапамида вместо 25 мг гидрохлортиазида. **Выводы.** Замена двухкомпонентной комбинации антигипертензивной терапии на периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг в виде фиксированной комбинации обеспечивает дополнительное снижение систолического и диастолического АД на 29 и 19 мм рт. ст. соответственно, и благотворно влияет на общий уровень холестерина, глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, fixed-dose combination therapy, периндоприл, индапамид.

Improving the efficacy of antihypertensive therapy with the use of fixed-dose combination therapy

S.V. Nedogoda, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachek, V.V. Tsoma, G.G. Mazina, A.S. Salasyuk
Volgograd State Medical University, Department of Therapy and Endocrinology, Volgograd, Russia

Corresponding author: Regional Hospital № 3, Department of Therapy and Endocrinology at Volgograd State Medical University, 1 Tsiolkovsky st, Volgograd, Russia, 400001. Phone/fax: 8 (8442) 97-42-51. E-mail: nedogodasv@rambler.ru (Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, Professor, the Chief of the Department of Therapy and Endocrinology at Volgograd State Medical University).

Abstract

Objective. To demonstrate the benefits of perindopril 10 mg/indapamide 2,5 mg fixed combination in comparison with other variants of two-component antihypertensive therapy to achieve target blood pressure in association with metabolic neutrality. **Design and methods.** The study cohort included 60 patients (mean age $61,9 \pm 11,7$ years) with essential arterial hypertension, treated with two antihypertensive drugs and not achieved target blood pressure ($< 140/90$ mm Hg). The dynamics

of 24-hour blood pressure monitoring results, serum levels of total cholesterol, glucose and potassium were assessed. Also the number of patients, who achieved target systolic (< 140 and < 130 mm Hg in case of diabetes mellitus) and diastolic blood pressure (< 90 and < 80 mm Hg in case of diabetes mellitus) was evaluated. **Results.** Administration of perindopril 10 mg/indapamide 2,5 mg fixed-dose combination allowed to decrease mean daily systolic and diastolic blood pressure by 18,2 and 18,5 %, respectively, mean nighttime systolic and diastolic blood pressure — by 18,6 and 19,8 %, and velocity of systolic, diastolic blood pressure morning surge. Even the short-term antihypertensive therapy (2 months) with perindopril 10 mg/indapamide 2,5 mg fixed combination resulted in improvement of lipid and carbohydrate metabolism, which can be explained by the fact, that every fifth patient took 2,5 mg indapamide instead of 25 mg hydrochlorothiazide. **Conclusions.** The substitution of the two-component combination antihypertensive therapy to perindopril 10 mg/indapamide 2,5 mg fixed-dose combination provides additional reduction of systolic and diastolic blood pressure by 29 and 19 mm Hg, respectively, and favorable influences the levels of total cholesterol, fasting glucose and glycosylated hemoglobin.

Key words: arterial hypertension, fixed-dose combination antihypertensive therapy, perindopril, indapamide.

Статья поступила в редакцию: 22.11.11. и принята к печати: 02.12.11.

Введение

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений [1], что главной задачей при лечении пациента с артериальной гипертензией (АГ) является достижение целевого уровня АД (Европейские рекомендации по лечению АГ и третья редакция российских рекомендаций по лечению АГ, ВНОК, 2010 г.). Именно снижение артериального давления (АД) приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Существующий целевой уровень АД предъявляет особые требования к гипотензивной терапии. Поэтому реально оценивая возможности монотерапии, которая эффективна у половины пациентов с умеренным повышением АД в пределах 140–159/90–99 и 160–179/100–109 мм рт. ст. (АГ 1–2-й степени по классификации ВОЗ и ВНОК соответственно), можно констатировать, что при более высоких цифрах АД использование комбинированной терапии становится безальтернативным вариантом лечения. Необходимость назначения нескольких препаратов для достижения целевого АД была продемонстрирована также в условиях реальной клинической практики. Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что не менее 2/3 от общего числа пациентов с АГ получают комбинированную антигипертензивную терапию, но, несмотря на это, у многих из них целевой уровень АД не достигнут.

Вполне логично, что все большее практическое значение приобретает сравнение антигипертензивной эффективности как самих различных комбинаций, так и линейки ряда из них, имеющих низкие, средние и полные дозы гипотензивных препаратов в своем составе. При том что около 30 % пациентов с АГ нуждаются в комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии, стратегические подходы и алгоритм действий практического врача при ее неэффективности в настоящее время четко не отработаны. Причинами неэффективности двухкомпонентных схем чаще всего являются использование нерациональных комбинаций, заниженных доз, отсутствие в комбинации диуретика. Отдельной проблемой являются комбинированные генерические препараты, поскольку ряд исследований [4, 5], в том числе и недавно завершившееся исследование ОРИГИНАЛ (использовался Арифон ретард), наглядно продемонстрировали, что назначение оригинального

препарата позволяет существенно повысить вероятность достижения целевого АД. Представляется логичным, что схожий эффект может быть достигнут при переводе пациентов, получающих комбинированную двухкомпонентную антигипертензивную и не достигших целевого АД, на полнотазовую оригинальную комбинацию.

В этой связи было проведено исследование ОПОРА («Оценка эффективности ПеревОда с двухкомпонентной гипотензивной теРАпии при ее неэффективности на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ пациентов с артериальной гипертензией»). Выбор НОЛИПРЕЛА БИ ФОРТЕ обусловлен тем, что в нем используются препараты-лидеры в своих классах (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) в рекомендуемых эффективных дозах, присутствует диуретик, что считается важным для преодоления «устойчивости» к антигипертензивной терапии и дает возможность ее использования практически у любых пациентов с АГ вне зависимости от сопутствующей патологии.

Материалы и методы

Целью программы было продемонстрировать преимущества НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ по отношению к другим двухкомпонентным схемам антигипертензивной терапии в достижении контроля за уровнем АД в сочетании с метаболической нейтральностью. Исследование было проспективным, открытым, и в нем участвовали 60 пациентов со средним возрастом $61,9 \pm 11,7$ года.

Критериями включения в исследование были:

- возраст старше 18 лет;
- эссенциальная АГ;
- прием двух любых антигипертензивных препаратов;
- систолическое АД (САД) > 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) > 90 мм рт. ст. на приеме у врача, несмотря на прием двух антигипертензивных препаратов;
- стабильное течение АГ в последние 3 месяца перед включением в программу;
- письменное согласие пациента на участие в программе.

Критериями исключения из исследования были:

- симптоматическая АГ;
- инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев;

- нестабильная стенокардия;
- стабильная стенокардия III–IV функционального класса (см. приложение 1);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (см. приложение 2);
- сахарный диабет тип 1, декомпенсация сахарного диабета тип 2;
- любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности;
- беременность, период лактации;
- неспособность больного понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование включали тех пациентов, которые соответствовали критериям включения и которым НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ был показан в рутинной клинической практике в соответствии с инструкцией по применению препарата. Замену ранее применяемых двух антигипертензивных препаратов на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ производили после подписания пациентом информированного согласия утром следующего дня. Длительность наблюдения за пациентом составляла 2 месяца. За это время было три визита пациента к врачу: визит включения с заменой двухкомпонентной антигипертензивной терапии на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ, визит через 1 месяц терапии НОЛИПРЕЛОМ БИ ФОРТЕ для оценки эффективности и переносимости измененной терапии и визит через 2 месяца для решения вопроса о необходимости дальнейшей коррекции терапии и решения вопроса о присоединении других антигипертензивных препаратов при недостижении целевого уровня АД. Во время исследования больные продолжали получать назначенные ранее препараты, доза которых могла корректироваться на третьем визите. Лечение другими препаратами, включая антиагреганты, статины, нитраты, противовоспалительные и другие лекарственные средства, пациенты могли продолжать в тех же дозах, что и до начала исследования.

В ходе исследования оценивались:

- динамика САД в мм рт. ст. (по данным суточного мониторингирования АД, СМАД);
- динамика ДАД в мм рт. ст. (по данным СМАД);
- число больных, у которых удалось добиться «целевого» САД (< 140 мм рт. ст., для больных сахарным диабетом < 130 мм рт. ст.);
- число больных, у которых удалось добиться «целевого» ДАД (< 90 мм рт. ст., для больных сахарным диабетом < 80 мм рт. ст.);
- уровень глюкозы, липидов и калия крови;
- качество жизни (опросник SF 36).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные пред-

ставлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании, приведены в таблице 1.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ

Показатель	Число пациентов
Число пациентов, n	60
Возраст, годы	61,9 ± 11,7
Длительность АГ, годы	10,5 ± 7,4
Мужчины/женщины, n	26/34
Курят/не курят, n	17/43
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС, n	37
Гиперхолестеринемия, n	38
Микроальбуминурия, n	22
ГЛЖ, n	51

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка.

Согласно дизайну и протоколу исследования все пациенты исходно уже находились на двухкомпонентной схеме антигипертензивной терапии. Из них комбинацию ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик получали 50 % (эналаприл 20 мг + индапамид 2,5 мг — 31 %, эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид (ГХТЗ) 25 мг — 16 %, рамиприл 10 мг + индапамид ретард 1,5 мг — 1 %, рамиприл 10 мг + ГХТЗ 25 мг — 1 %, лизиноприл 10 мг + индапамид 2,5 мг — 1 %), бета-блокатор + диуретик — 8 %, ИАПФ + антагонист кальция — 16 %, ИАПФ + бета-блокатор — 16 %, сартаны + диуретик — 5 %, агонист имидазолиновых рецепторов + диуретик — 5 %.

В таблице 2 представлена динамика показателей СМАД после замены указанных выше комбинаций на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ.

Как видно из полученных данных замена терапии на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ сопровождалась достоверным снижением показателей АД: среднесуточного — САДс и ДАДс соответственно на 19,4 и 20,8 % ($p < 0,05$), среднедневного — САДд и ДАДд на 18,2 и 18,5 % ($p < 0,05$), средненочного — САДн и ДАДн на 18,6 и 19,8 % ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание достоверное урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки соответственно на 10,9; 10,2 и 15,4 % ($p < 0,05$). Принципиально важно, что после замены терапии на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ было отмечено снижение скорости утреннего подъема САД и ДАД.

В таблице 3 представлена динамика биохимических показателей после перевода пациентов с двухкомпонент-

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПОСЛЕ ЗАМЕНЫ ТЕРАПИИ НА НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ

Показатель	Исходно	После перевода на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ	%
САДс, мм рт. ст.	153,8 ± 18,8	124,2 ± 6,3*	-19,4
ДАДс, мм рт. ст.	93,6 ± 17,6	74,1 ± 7,5*	-20,8
ЧССс, уд/мин	78,7 ± 12,1	70,2 ± 7,6*	-10,9
САДд, мм рт. ст.	155,5 ± 18,2	127,2 ± 7,5*	-18,2
ДАДд, мм рт. ст.	95,1 ± 17,3	77,4 ± 8,3*	-18,5
ЧССд, уд/мин.	81,7 ± 10,7	73,4 ± 9,1*	-10,2
САДн, мм рт. ст.	143,6 ± 19,0	116,9 ± 10,6*	-18,6
ДАДн, мм рт. ст.	82,1 ± 13,7	65,7 ± 7,9*	-19,8
ЧССн, уд/мин	72,9 ± 10,9	61,7 ± 7,1*	-15,4
СУП САД, мм рт. ст./ч	36,6 ± 3,1	34,9 ± 24,3*	-7,8
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	36,3 ± 2,6	32,8 ± 6,9*	-13,5

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; САДс — систолическое АД среднее за сутки; ДАДс — диастолическое АД среднее за сутки; ЧССс — частота сердечных сокращений средняя за сутки; САДд — среднеедневной уровень систолического АД; ДАДд — среднеедневной уровень диастолического АД; ЧСС — среднеедневной уровень частоты сердечных сокращений; САДн — систолическое АД среднее в ночные часы; ДАДн — диастолическое АД среднее в ночные часы; ЧССн — частота сердечных сокращений средняя за сутки; СУП САД — скорость утреннего подъема систолического АД; СУП ДАД — скорость утреннего подъема диастолического АД.

Таблица 3

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Исходно	После перевода на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ	%
ОХ, ммоль/л	5,7 ± 1,3	5,3 ± 1,1*	-5,9
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 1,2	3,3 ± 1,1*	-6,1
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 1,3	1,6 ± 1,2	-5,2
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	-4,3
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,4 ± 0,6	5,1 ± 1,2*	-5,5
HbA1c, %	6,2 ± 1,1	5,7 ± 0,3*	7,3

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; HbA1c — гликированный гемоглобин.

ных комбинаций на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ. Очевидно, что это привело к улучшению показателей липидного и углеводного обмена. Достоверным было снижение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина HbA1c.

Обсуждение

Прежде всего, необходимо отметить, что исходная антигипертензивная терапия была достаточно «мощной». Так, половина пациентов была переведена на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ с комбинации ИАПФ + диуретик. При этом 17 % из них получали высокую дозу ГХТЗ — 25 мг, 34 % — высокую дозу ИАПФ (20 мг эналаприла или 10 мг рамирилла), 32 % — высокую дозу индапамида (2,5 мг). На полнотозовой двухкомпонентной антигипертен-

зивной терапии исходно было 32 % пациентов и у 49 % были использованы максимальные для пациентов с АГ дозы диуретиков.

Использование НОЛИПРЕЛА БИ ФОРТЕ на фоне этой терапии позволило дополнительно снизить САД на 29,6 мм рт. ст. и ДАД — на 19,5 мм рт. ст., что согласуется с результатами ряда других исследований [2, 6]. Для практического врача это означает, что на успех при смене неэффективной двухкомпонентной комбинированной терапии на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ можно рассчитывать при уровне АД около 170/110 мм рт. ст.

Необходимо отметить и тот факт, что даже за время краткосрочной терапии (2 месяца) НОЛИПРЕЛОМ БИ ФОРТЕ было выявлено улучшение ряда показателей липидного и углеводного обмена, что можно объяснить тем, что фактически у каждого пятого пациента была про-

ведена замена 25 мг ГХТЗ на 2,5 мг индапамида, который, безусловно, является более предпочтительным препаратом с точки зрения метаболических эффектов [3].

Проведенное исследование продемонстрировало существенные различия между компонентами комбинаций. Существенное дополнительное снижение АД при лечении препаратом НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ как раз и объясняется тем, что в нем использованы препараты-лидеры в своих классах — периндоприл и индапамид.

Таким образом, сегодня уже в условиях реальной клинической практики реализуется предвидение известного кардиолога *George L. Bakris* (MD, Professor, Department of Preventive and Internal Medicine, Vice Chairman, Department of Preventive Medicine, Rush University Medical Center, and Director, Rush Hypertension Clinical Research Center, Chicago) о том, что «в XXI веке комбинации соперничают между собой» («In the 21st century, it's combination versus combination»).

Выводы

1. Замена двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ обеспечивает дополнительное снижение САД и ДАД на 29 и 19 мм рт. ст. соответственно

2. При замене двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии на НОЛИПРЕЛ БИ ФОРТЕ имеет место улучшение показателей липидного (общий холестерин и ЛПНП) и углеводного (глюкоза натощак и HbA1c) обмена.

Литература

1. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо МЗ РФ. — М., 2004. — 47 с.
2. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2» // Ліки України. — 2010. — Т. 144, № 8. — С. 28–32.
3. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 31–36.
4. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.А., Брель У.А., Прохорова Е.А., Капустин И.О. Сравнительное изучение эффективности нолипрела и каптозида у больных артериальной гипертензией высокого риска // Терапевт. арх. — 2005. — № 5. — С. 80–83.
5. Luccioni R., Sever P.S., Di Perri T. An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension // J. Hypertens. — 1995. Vol. 13, № 12, Pt. 2. — P. 1847–1851.
6. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg. Results of the FALCO FORTE Programme, High Blood Press // Cardiovasc. Prev. — 2011. — Vol. 18, № 3. — P. 107–113.