

Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии

Ю.А. КАРПОВ от имени участников программы ФОРТИССИМО*

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

The FORTISSIMO Program: Advantages of Fixed Full Dose Combination of Perindopril Arginine and Indapamide in the Treatment of Poorly Controlled Arterial Hypertension

Yu.A. KARPOV on Behalf of the FORTISSIMO Program Participants

Russian Cardiology Research and Production Complex, ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

В российской программе ФОРТИССИМО назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10 мг и 2,5 мг соответственно у 2120 больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией (АГ) вместо свободных или фиксированных комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) с диуретиком гидрохлортиазидом привело к значительному снижению артериального давления (АД) и достижению целевого уровня АД у 84% больных. АД в среднем снизилось с 171/99 до 130/80 мм рт.ст. в течение 3 мес, причем значительное снижение до 149/89 мм рт.ст. было отмечено уже через 2 нед лечения. Отмечалось повышение приверженности больных к лечению. Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида хорошо переносилась и оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ингибиторы АПФ или БРА с диуретиками).

Ключевые слова: неконтролируемая артериальная гипертензия, фиксированная комбинация ингибиторов АПФ и диуретиков, приверженность к терапии, целевой уровень АД.

In the Russian program FORTISSIMO administration of fixed combination of perindopril arginine/indapamide (10 mg/2.5 mg) in 2120 patients with poorly controlled arterial hypertension instead of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or β -receptor antagonists (ARB) with hydrochlorothiazide given separately or in fixed combinations resulted in significant lowering of arterial pressure (AP) and achievement of its target level in 84% of patients. Mean AP was lowered from 177/99 to 130/80 mm Hg in 3 months while substantial reduction down to 149/89 mm Hg occurred just after 2 weeks of treatment. Improvement of compliance to therapy was also noted. Fixed perindopril/indapamide combination was well tolerated and turned out to be effective for AP control irrespective of previously conducted therapy (ACEI or ARB with diuretic).

Key words: uncontrolled arterial hypertension; fixed ACE inhibitor/diuretic combination; compliance; target arterial pressure level.

Эффективная терапия артериальной гипертензии (АГ) — одного из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), вносит существенный вклад в снижение смертности, связанной с заболеваниями сердца и сосудов [1, 2]. Одним из основных условий эффективности терапии является контроль артериального давления (АД) с достижением целевого уровня меньше 140/90 мм рт.ст. для большинства больных. Применение комбинированной терапии позволяет контролировать АД у большинства больных. В состав комбинированной терапии, как правило, включаются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в сочетании с диуретиком или с блокатором кальциевых каналов [3]. По данным исследования ПИФАГОР, наиболее часто врачами используется фиксированная комбинация (ФК) периндоприла и индапамида [4]. Эффективность этой комбинации изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [5–10].

После появления новой соли периндоприла аргинина вместо терт-бутиламиновой соли периндоприла была предложена новая фиксированная комбинация, в которой аргининовая соль периндоприла в дозе 2,5 и 5 мг представлена

в комбинации с индапамидом 0,625 (нолипрел А) и 1,25 мг (нолипрел А форте) соответственно. Недавно появилась новая дозировка нолипрела А Би-форте, фиксированная комбинация периндоприла аргинина 10 мг с индапамидом 2,5 мг. Эта комбинация рекомендуется в первую очередь больным с неконтролируемым АД на фоне 2 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, вместо ранее проводимой терапии, и у больных с недостаточно снижающей АД комбинацией периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг путем замены ее на 1 таблетку, содержащую периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг. Такое лечение может не только способствовать улучшению контроля за уровнем АД, но и в полной мере реализовать органопротективный потенциал и благоприятное влияние на прогноз (снижение смертности) этой ФК.

Для ознакомления российских врачей с новой ФК периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг, подтверждения ее эффективности и оценки безопасности при назначении больным с плохо контролируемой АГ на фоне фиксированной или свободной комбинации препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, и тиазидного

© Ю.А. Карпов, 2013

© Кардиология, 2013

Kardiologiia 2013; 3: 37–43

* Список участников программы ФОРТИССИМО см. на обороте цветной вклейки.

диуретика была организована крупная общероссийская программа ФОРТИССИМО, проводившаяся под эгидой Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ).

Материал и методы

Целью программы было подтвердить эффективность и безопасность ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в достижении целевого уровня АД у больных с плохо контролируемой АГ на фоне фиксированной или свободной комбинации препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, и тиазидного диуретика.

Для выполнения этой цели было запланировано включение в программу более 2000 пациентов с АГ и приглашены принять участие около 700 терапевтов и кардиологов из 51 региона России. Предполагалось, что каждый врач включит в программу 3 больных из числа наблюдаемых в амбулаторной практике.

Программа была запланирована как открытая, проспективная, многоцентровая, обсервационная, не сравнительная. Включались мужчины и женщины старше 18 лет с эссенциальной АГ и недостаточным контролем АД (систолическое АД — САД 160–200 мм рт.ст. и диастолическое АД — ДАД не более 110 мм рт.ст. на приеме у врача) на фоне приема фиксированных или свободных комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА) с диуретиком гидрохлортиазидом; стабильным течением АГ и стабильной антигипертензивной терапией в последние 3 мес до включения в программу, согласные участвовать в программе.

Не включались больные моложе 18 лет, с симптоматической АГ, сахарным диабетом (СД) 1-го типа и декомпенсацией СД 2-го типа, с противопоказаниями к приему периндоприла и индапамида и известными аллергическими реакциями на них; с тяжело протекающими заболеваниями (стенокардия III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/ч; нарушения функции печени).

АД определяли в кабинете врача по методу Короткова в положении больного сидя, через 5 мин отдыха, трижды с расчетом среднего значения, утром через 24 ч после приема фиксированной комбинации периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг.

На визите включения определяли приверженность пациента к терапии по опроснику Мориски—Грина и по решению врача в соответствии с инструкцией по применению препарата назначалась ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо ингибиторов АПФ/БРА + гидрохлортиазид со следующего дня после визита. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений.

Продолжительность программы составляла 12 нед, в течение которых было 4 визита пациента к врачу:

В0 — назначение ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо ингибитора АПФ/БРА + гидро-

хлортиазид со следующего дня после визита включения. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений. В карту вносились результаты анализов — уровни калия, глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП, ХС ЛВП), креатинина, мочевой кислоты, гемоглобина; СОЭ, данные общего анализа мочи, уровень микроальбуминурии, если они проводились в предшествующие 3 мес.

В1 — через 2 нед: регистрация уровня АД и проводимого лечения (возможность снижения дозы до фиксированной комбинации периндоприла аргинина 5 мг и индапамида 1,25 мг).

В2 — визит через 1 мес терапии: регистрация уровня АД и проводимого лечения.

В3 — визит после 2 мес: регистрация уровня АД и проводимого лечения (возможна коррекция терапии или добавление других антигипертензивных препаратов — амлодипина 5 мг при АД >140/90 мм рт.ст.).

В4 — заключительный визит через 3 мес: регистрация уровня АД и проводимого лечения (в карту вносились результаты анализов: уровни калия, глюкозы, ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, креатинина, мочевой кислоты, гемоглобина; СОЭ; данные общего анализа мочи, уровень микроальбуминурии, если эти исследования проводились).

Всю информацию по больному в Индивидуальную регистрационную карту вносил врач, отвечающий за программу. Во время программы наблюдения не было дополнительных ограничений диеты или физической активности. Безопасность лечения оценивали в течение всей программы, на каждом визите пациента. В случае развития любого нежелательного явления, которое происходило в период проведения программы, информацию вносили в «Форму регистрации нежелательных явлений».

Анализ эффективности проводили по динамике снижения АД (общая, по группам в зависимости от исходного САД, от предшествующей терапии, приверженности к терапии). В качестве основных критериев эффективности были динамика САД и ДАД (В1–В4); достижение целевых уровней АД. Кроме того, оценивали влияние терапии на качество жизни (опросник качества жизни SF-36) и приверженность пациентов к лечению с помощью анкеты Мориски—Грина.

Все параметры анализировали с помощью методов описательной статистики с указанием для каждого параметра числа больных, среднего значения, стандартной ошибки, минимального и максимального значения.

Результаты

Исследование началось 25 августа 2011 г. и завершилось 10 мая 2012 г. Программа проводилась в 51 регионе Российской Федерации, в ней приняли участие 700 врачей. В программу были включены 2120 пациентов, из которых 151 (7,12%) по разным причинам досрочно выбыл из исследования. Остальные 1969 (92,88%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. Основными причинами досрочного выбывания пациентов из исследования ($n=97$ или 64,24% от числа выбывших) были утрата кон-

такта с пациентом ($n=41$ или 27,15%); отказ от участия в исследовании ($n=29$ или 19,21%) и нежелательные явления ($n=27$ или 17,88%).

Среди пациентов было 718 (33,87%) мужчин и 1397 (65,9%) женщин. У 5 (0,24%) пациентов пол не был указан в картах индивидуального наблюдения. Средний возраст пациентов достигал 59 лет (22–88 лет), старше 65 лет было 24,1% больных. Работали 52,12% пациентов. Длительность заболевания в среднем составила 11 лет (от 1,5 года до 44 лет).

При включении в исследование среднее значение САД достигало $171,1 \pm 13,5$ мм рт.ст., а среднее ДАД — $98,5 \pm 8,4$ мм рт.ст. У 99 (4,67%) включенных пациентов ДАД было больше 110 мм рт.ст., а у 50 (2,36%) САД было больше 200 мм рт.ст. Кроме того, у 323 (15,24%) пациентов САД было меньше 160 мм рт.ст., а у 9 (0,42%) пациентов — меньше 140 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений при включении составляла от 48 до 120 уд/мин, в среднем 76,4 уд/мин.

Факторы риска. У большинства включенных больных имелись факторы риска: ожирение (объем талии у мужчин больше 102 см, у женщин больше 88 см) — у 1344 (63,40%) больных; случаи ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (инсульт/инфаркт миокарда в возрасте моложе 55 лет) — у 635 (29,95%); уровень ОХС более 6,5 ммоль/л — у 1038 (48,96%); курение — у 465 (21,93%); СД 2-го типа — у 307 (14,48%).

Поражение органов-мишеней и ассоциированные заболевания. Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка имелось у 1846 (87,08%) больных; изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу — у 1775 (83,73%); протеинурия (микроальбуминурия) — у 271 (12,78%). Ассоциированные с АГ заболевания в виде ишемической болезни сердца с постинфарктным кардиосклерозом отмечены у 168 (7,92%) больных, инсульта/транзиторных ишемических атак в анамнезе — у 155 (7,31%), атеросклероза периферических сосудов (пережимающаяся хромота) — у 131 (6,18%); аневризма брюшного отдела аорты — у 5 (0,24%). Хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса имела у 1027 (48,44%) больных. Сопутствующие заболевания — хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма — у 98 (4,62%) больных, заболевания суставов — у 543 (25,61%), подагра — у 44 (2,08%).

Антигипертензивная терапия до включения. Группы принимаемых антигипертензивных препаратов при включении: диуретики — 1779 (83,92%) больных; ингибиторы АПФ — 1656 (78,11%); β -адреноблокаторы — 1055 (49,76%); блокаторы кальциевых каналов — 630 (29,72%); БРА — 387 (18,25%) и агонисты имидазолиновых рецепторов — 43 (2,03%).

Следует отметить, что в соответствии с критериями включения должны были включаться только пациенты, принимающие препараты фиксированных или свободных комбинаций ингибиторов АПФ или сартанов и диуретиков. Однако реально этому критерию удовлетворяли 1713 (80,8%) пациентов.

Другая антигипертензивная терапия. В соответствии с протоколом больные продолжали принимать блока-

торы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов в период участия в программе. β -Адреноблокаторы принимали 52,56% больных на В0 и 52,11% на В4; блокаторы кальциевых каналов — 20,87 и 26,92% на В0 и В4; агонисты имидазолиновых рецепторов — 2,29 и 2,74% соответственно.

Приверженность терапии до включения. С помощью анкеты Мориски—Грина оценивали приверженность пациентов к лечению. Максимальную сумму баллов — 4 получили 955 (45,05%) пациентов, 3 балла — 398 (18,77%), 2 балла — 297 (14,01%), 1 балл — 261 (12,31%) и 0 баллов — 209 (9,86%).

Антигипертензивная эффективность. С исходного $171,0 \pm 13,3$ мм рт.ст. среднее САД после первых 2 нед терапии (визит В1) снизилось до $148,6 \pm 13,4$ мм рт.ст., на визите В2 после 1 мес терапии — до $139,1 \pm 11,9$ мм рт.ст., на визите В3 после 2 мес терапии — до $132,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. и через 3 мес терапии составило $129,5 \pm 8,7$ мм рт.ст. ($p < 0,00001$).

Среднее ДАД с $98,6 \pm 8,3$ мм рт.ст. снизилось после первых 2 нед терапии до $88,8 \pm 7,9$ мм рт.ст. и на визите В2 после 1 мес терапии составило $84,6 \pm 7,3$ мм рт.ст., на визите В3 после первых 2 мес терапии — $81,7 \pm 6,8$ мм рт.ст., а на визите В4 после 3 мес терапии — $80,1 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p < 0,00001$) (рис. 1).

Целевого значения АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигли через 2 нед (визит В1) 18,64% пациентов; на визите В2 — 47,49%; на визите В3 — 71,31% и после 3 мес терапии в конце исследования — 83,6% (табл.).

Анализ эффективности терапии в отдельных группах пациентов, в частности, в группе принимавших до включения одновременно диуретики и ингибиторы АПФ, а также в группе пациентов, принимавших до включения одновременно диуретики и БРА, показал, что результаты практически совпадают с изменениями АД по всей популяции в целом.

Доза ФК периндоприла/индапамида. Из 1969 больных, завершивших протокол, через 3 мес терапии (на В4) продолжали принимать ФК периндоприла/индапамида 1873 (95,12%) пациента; на различных визитах были переведены на прием нолипрела А форте 87 (4,42%) пациентов и ноли-

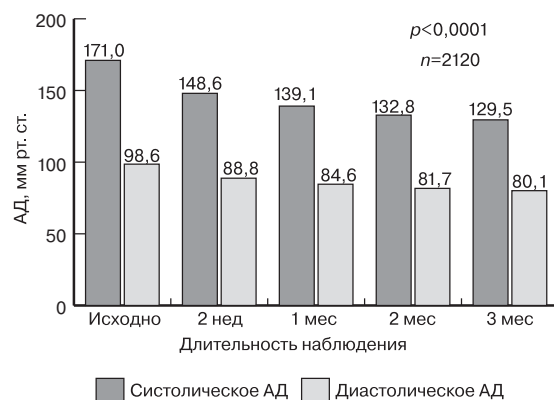


Рис. 1. Динамика АД после применения фиксированной комбинации периндоприла А 10 мг и индапамида 2,5 мг. АД — артериальное давление.

Таблица. Достижение целевого уровня АД после назначения фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг

Визиты, %	САД <140 мм рт.ст.	ДАД <90 мм рт.ст.	АД <140/90 мм рт.ст.
1 (2 нед)	22,6	45,6	18,6
2 (1 мес)	52,7	71,2	47,5
3 (2 мес)	76,6	83,4	71,3
4 (3 мес)	87,0	91,1	83,6

Примечание. АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

предела А 9 (0,46%). Основной причиной такого перевода было избыточное снижение АД.

Нежелательные явления. Как отмечалось ранее, 151 (7,12%) пациент по разным причинам досрочно выбыл из исследования. Из них 41 пациент выбыл вследствие утраты врачом контакта с пациентом; 29 — из-за отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании; 27 — из-за нежелательных явлений; у 25 пациентов причина досрочного выбывания не была указана; 12 пациентов выбыли из-за серьезных нежелательных явлений, 8 — из-за неэффективности терапии, 5 — из-за несоблюдения режима приема препарата, 2 — по решению врача, 1 — из-за отсутствия в аптеке исследуемого препарата, 1 — из-за резкого снижения АД. Остальные 1969 (92,88%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом.

Всего нежелательные явления отмечены у 85 (4,01%) пациентов. Серьезные нежелательные явления развились у 12 (0,57%) пациентов: 2 случая смерти и 10 случаев различных госпитализаций. Среди других нежелательных явлений наиболее часто встречались такие, как сухой кашель (1,13%), головокружение (0,9%), слабость (0,71%), головная боль (0,66%) и др.

Лабораторные показатели. В конце исследования отмечено небольшое снижение таких показателей, как уровень гемоглобина, СОЭ, уровни глюкозы в крови, креатинина, ОХС, ЛНП, триглицеридов и мочевой кислоты (статистически значимое), а уровень ХС ЛВП немного увеличился (статистически значимо). Концентрация калия в крови была без изменений.

Оценка качества жизни. До начала терапии средняя оценка по опроснику Мориски—Грина достигала $2,78 \pm 1,39$ балла, после 3 мес терапии она статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличилась до $3,61 \pm 0,77$ балла (рис. 2).

После 3 мес терапии ФК периндоприла и индапамида результаты по всем 8 шкалам универсального опросника качества жизни SF-36 (физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, эмоционального состояния, психического здоровья) статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличились по сравнению с исходными показателями. По результатам лечения 31,08% пациентов оценили свое состояние во время терапии как отличное, еще 54,6% — как хорошее, 10,97% сообщили об удовлетворительном результате, 0,56% — «без изменений». Ухудшения состояния не отметил ни один из пациентов, завершивших курс 3-месячной терапии.

Врачи в 37,38% случаев оценили результаты лечения как отличные, еще в 49,26% как хорошие, в 4,16% случаев — как удовлетворительные. Только в одном случае врач результаты лечения оценил как «без изменений». Ухудшения состояния врачи не отметили ни в одной из регистрационных форм.

Обсуждение

Частота контроля АД, которая достигается в клинических исследованиях, не воспроизводится в реальной амбулаторной практике [11]. Причин неэффективного лечения больных АГ несколько. Одна из основных заключается в недостаточной настойчивости некоторых врачей лечить АГ более энергично и даже агрессивно. Причем это проявляется не только в недостаточном знании современных рекомендаций и в преувеличении значения антигипертензивной монотерапии, но и низкой приверженности больных, как в частом пропуске приема препаратов, так и лечении только при ухудшении состояния. Стратегии, которые упрощают схему лечения, уменьшают или вовсе отменяют период титрации дозы или доз препаратов, оптимизируют эффективность и переносимость, будут в значительной степени способствовать улучшению контроля АД у пациентов с АГ.

Программа ФОРТИССИМО была организована РМОАГ для демонстрации преимуществ фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в повседневной клинической практике. Для контроля АД используются комбинации из нескольких антигипертензивных препаратов. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня [1–4]. ФК ингибитора АПФ и диуретика остается одной из наиболее предпочтительных при антигипертензивной терапии [3]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагности-

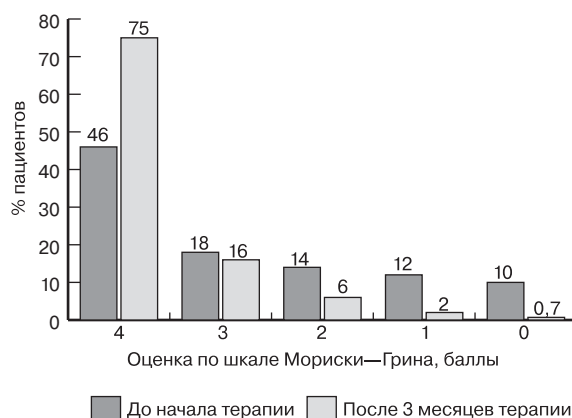


Рис. 2. Программа ФОРТИССИМО: влияние терапии фиксированной комбинацией периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг на приверженность к терапии (сумма баллов по опроснику Мориски—Грина).

ке и лечению АГ показания к применению этой комбинации — диабетическая и недиабетическая нефропатия, микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, СД, метаболический синдром (МС), пожилой возраст, изолированная систолическая АГ, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Однако основное показание к переводу или назначению комбинированной терапии — неэффективные монотерапия или комбинации других препаратов.

Периндоприл и индапамид в различных дозах были хорошо изучены в исследованиях (PROGRESS, EUROPA, ASCOT, HYVET, ADVANCE) с оценкой антигипертензивной эффективности, органопротекции и влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении [10, 12–15]. Периндоприл — один из компонентов этой ФК; это препарат, который, по данным недавнего мета-анализа исследований с применением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, у больных с высоким риском без сердечной недостаточности во многом обеспечил ингибиторам АПФ первенство в снижении риска смерти от всех причин по сравнению с сартанами. Следует отметить, что в двух из трех исследований, в которых было достигнуто снижение общей смертности, использовалась фиксированная или свободная комбинация периндоприла и индапамида [16].

Индапамид широко применяется при лечении АГ, причем эффективность и метаболическая нейтральность позволяют рекомендовать его как основного представителя класса диуретиков. Например, в британских рекомендациях индапамид наряду с хлорталидоном указан как приоритетный диуретик в моно- и комбинированной терапии АГ [17]. Следует отметить, что в настоящее время нолипрел А (форте/Би-форте) — это единственная оригинальная ФК с индапамидом.

Антигипертензивная эффективность ФК периндоприла и индапамида в разных дозах (от низких до высоких) была установлена во многих международных и российских клинических исследованиях. В российском исследовании СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления) изучалась эффективность ФК периндоприла и индапамида в дозах 2/0,625 и 4/1,25 мг соответственно у 1726 (проанализировано 1638 правильно заполненных карт) больных АГ с недостаточным контролем АД [5]. Была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность этих комбинаций.

В ходе исследования ОПТИМАХ II изучено влияние МС по критериям NCEP ATP III на контроль АД у больных АГ, получающих низкодозовую ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг соответственно [6]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес были включены 24 069 больных (среднее АД при включении составило 162/93 мм рт.ст.). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг соответственно — как начальная терапия, замена или дополнительная терапия, и была независима от наличия или отсутствия МС.

В многоцентровом открытом проспективном исследовании СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) изучалась возможность оптимизации лечения больных АГ с помощью добавления новой ФК периндоприла аргинина и индапамида 5 мг и 1,25 мг соответственно (нолипрел А форте) у 3680 больных с АГ высокого и очень высокого риска, имеющих, несмотря на постоянный в течение не менее 4 нед прием антигипертензивных препаратов, САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >95 мм рт.ст. [7]. Лечение проводилось до включения антигипертензивных препаратов любых классов в виде монотерапии или свободных комбинаций. К предшествующей терапии всем включенным больным была добавлена ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозе 5 мг и 1,25 мг соответственно. Больным, ранее получавшим ингибиторы АПФ/сартаны или диуретики с антигипертензивной целью, эти препараты заменяли ФК периндоприла аргинина и индапамида со следующего дня терапии. При необходимости дозу ФК периндоприла аргинина и индапамида удваивали (2 таблетки в сутки). На фоне лечения с применением ФК периндоприла и индапамида 5 мг и 1,25 мг соответственно (1–2 таблетки) через 3 мес у 2296 больных АГ, завершивших исследование, САД снизилось до 128,7 мм рт.ст. (–29,6 мм рт.ст.; $p < 0,00001$), ДАД — до 80 мм рт.ст. (–15,1 мм рт.ст.; $p < 0,00001$). Исследование СТРАТЕГИЯ А показало, что добавление или перевод на ФК периндоприла аргинина и индапамида 5 мг и 1,25 мг соответственно позволяет достигнуть целевого уровня АД у 81,5% больных.

Адекватный контроль за уровнем АД с помощью ФК периндоприла и индапамида обеспечивает органопротекцию. В контролируемом исследовании PICXEL показано, что применение ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг соответственно уменьшает гипертрофию левого желудочка более эффективно, чем монотерапия высокими дозами ингибитора АПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [8]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард ФК в качестве начальной терапии.

По данным исследования PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression), ФК периндоприла и индапамида в большей степени, чем эналаприл, уменьшала выраженность альбуминурии у больных СД 2-го типа и АГ, причем независимо от влияния на уровень АД [9]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной (окончательный анализ по 457 больным) с СД 2-го типа, АГ и микроальбуминурией, рандомизированный в 2 группы и получавший либо ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг соответственно с увеличением при необходимости до 8 мг и 2,5 мг соответственно, либо эналаприл 10 мг с увеличением до 40 мг при необходимости в течение 12 мес.

Применение ФК периндоприла и индапамида (длительность в среднем 4,3 года) у 11 140 больных с СД 2-го типа и высоким риском развития осложнений в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease — preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений, включая смерть [10].

По данным программы ФОРТИССИМО, назначение ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10 мг и 2,5 мг соответственно у 2120 больных с плохо контролируемой АГ вместо свободных или фиксированных комбинаций ингибиторов АПФ или БРА с диуретиком гидрохлортиазидом привело к значительному снижению АД со 171/99 до 130/80 мм рт.ст. в течение 3 мес, причем заметное снижение до 149/89 мм рт.ст. отмечено уже через 2 нед лечения. Целевой уровень АД был достигнут у 84% больных, у которых ранее была неэффективной комбинация различных препаратов. ФК периндоприла и индапамида оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ингибиторы АПФ или БРА с диуретиками; иные комбинации).

В рамках программы ФОРТИССИМО удалось решить и еще одну существенную проблему — терапевтическую инертность врачей. В целом ряде исследований установлено, что почти в 50% всех случаев неконтролируемого АД врач не изменял схему лечения в сторону увеличения дозы, добавления или замены антигипертензивных препаратов. В программе ФОРТИССИМО, во-первых, у врача была реальная альтернатива в виде перевода с неэффективной фиксированной или свободной комбинации препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, и диуретика гидрохлортиазид на полноразовую ФК периндоприла и индапамида как условие участия в исследовании. А во-вторых, во многих случаях это означало существенное упрощение схемы лечения. Такой подход привел к достижению целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) в 84% случаев при высокой безопасности лечения.

Программа ФОРТИССИМО — одно из немногих и единственное среди крупных (2120 больных) российских исследований, в котором изучена приверженность к антигипертензивной терапии с помощью простого

метода Мориски до включения и в конце 3-месячного периода. Как и предполагалось, приверженность оказалась низкой в начале и существенно увеличилась, почти в 2 раза, в конце. Однако анализ показал, что частота достижения целевого уровня АД была почти одинаковой как в группе с исходно низкой приверженностью, так и с высокой. Эффективность не зависела от ранее проводимой терапии, возраста, пола, факторов риска и ассоциированных клинических состояний. Эти данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности полноразовой комбинации периндоприла и индапамида.

Заключение

По данным программы ФОРТИССИМО, назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10 мг и 2,5 мг соответственно (нолипрел А Би-форте) у 2120 больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией вместо свободных или фиксированных комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиком гидрохлортиазидом приводит к значительному снижению артериального давления и достижению его целевого уровня у 84% больных. Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида оказалась эффективной в контроле артериального давления независимо от проводимой ранее терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретиков). Успех программы ФОРТИССИМО связан как с высокой антигипертензивной эффективностью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида, так и с преодолением терапевтической инертности и упрощением схемы лечения.

Сведения об авторе:

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Отдел ангиологии

Карпов Ю.А. - д.м.н., проф., руков. отдела, 1-й зам. ген. директора Комплекса, зам. ген. директора Комплекса по науке.

E-mail: Yuri_karpov@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5—26.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007;25:1105—1187.
3. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy Eur Heart J 2011;32:2499—2506.
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека 2009;12:98—103.
5. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск тер и проф 2007;8:21—27.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. Системные гипертензии 2010;4:41—48.
7. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic

- syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4443—451.
8. *Dahlöf B., Gosse P., Gueret P.* et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICHEL study. *J Hypertens* 2005;23:2063—2070.
 9. *Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S.* et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension* 2003;41:1063—1071.
 10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:828—840.
 11. *Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е.* и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003—2010 гг. *Кардиоваск тер и проф* 2011;1:10—11.
 12. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033—1041.
 13. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782—788.
 14. *Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R.* et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895—906.
 15. *Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E.* et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *NEJM* 2008;358:1887—1898.
 16. *van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M.* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088—2097.
 17. Nice guidelines. Management of hypertension in adults in primary care. Update of clinical guidelines 18 and 34. 2011.www.nice.org.uk.

Поступила 03.11.12