

Достижение целевых уровней артериального давления на фоне приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией 2–3-й степени

И.Е.Чазова, А.Ю.Литвин, А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Галицин

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного учреждения Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Резюме

Цель. Целью настоящего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости терапии Нолипрелом А Би-форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) при однократном приеме в утренние часы у пациентов с недостаточным контролем артериального давления (АД) на фоне другой предшествующей антигипертензивной терапии. Уровень АД оценивали по данным клинического измерения (АДкл) (исходно на фоне предшествующей многокомпонентной терапии, на чистом фоне, через 2 и 12 нед после назначения Нолипрела А Би-форте), по данным суточного мониторирования АД (СМАД) (исходно и в конце исследования), по данным самоконтроля АД (СКАД) в утренние и вечерние часы. Отмечено выраженное снижение АДкл: на $25,2 \pm 12,6/10,1 \pm 13,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) между визитами 1 и 3 и $19,7 \pm 12,0/7,7 \pm 13,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) между значениями исходно и на визите 3. Достижение целевых уровней отмечено уже к визиту 2 у 22 (91,7%) из 24 пациентов. По данным СМАД отмечена достоверная положительная динамика при сравнении всех показателей. Результаты СКАД позволяют судить о быстром развитии устойчивого гипотензивного эффекта. Отмечены хорошая переносимость и безопасность препарата. Терапия Нолипрелом А Би-форте может быть выбрана для пациентов с недостаточным контролем АД на фоне другой антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: Нолипрел А Би-форте, артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, артериальное давление.

Achieving target levels of blood pressure in patients receiving fixed combination of perindopril and indapamide 10 mg 2,5 mg in patients with uncontrolled hypertension 2–3 degree.

IE.Chazova, AU.Litvin, AV.Aksenova, EM.Elifimova, PV.Galitsin

Summary

The purpose of this study was to investigate the efficacy, safety and tolerability of therapy of Noliprel A Bi-forte (perindopril 10 mg and indapamide 2,5 mg) once daily in the morning hours in patients with inadequate control of blood pressure compared to other previous antihypertensive therapy. Blood pressure (BP) was controlled according to clinical measurements (BP) (baseline on previous multi-component therapy, on «wash out» period, after 2 and 12 weeks of treatment of Noliprel A Bi-forte), according to the 24 hour monitoring (ABPM) (baseline and at the end of the study), according to self-control measurements in the morning and evening hours. Office BP was decreased on $25,2 \pm 12,6/10,1 \pm 13,3$ mm Hg ($p < 0,001$) between 1 and 3 visits and on $19,7 \pm 12,0/7,7 \pm 13,0$ mm Hg ($p < 0,05$) between values at baseline and at 3 visits. 91,7% of patients achieved the target levels of BP on the 2-nd visit. According to ABPM improvement was marked in the comparison of all indicators. According to self-control the results given evidence of rate of development of sustainable hypotensive effect. The research was demonstrated good tolerability and safety. Noliprel A Bi-forte can be chosen for patients with inadequate control of blood pressure previous antihypertensive therapy.

Key words: Noliprel A Bi-forte, arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, blood pressure.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., д-р. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Литвин Александр Юрьевич – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Аксенова Анна Владимировна – лаб.-исследователь отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Елфимова Евгения Михайловна – аспирант отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Галицин Павел Васильевич – науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение контроля уровня артериального давления (АД), процент пациентов, которым удается достичь целевых уровней АД, остается достаточно низким [1]. Контролируемая артериальная гипертензия (АГ) позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая, что пациенты зачастую вынуждены принимать два антигипертензивных препарата (АП) и более, российские эксперты, также как и эксперты Европейского общества по лечению АГ (ESH), делают акцент на приеме комбинированных препаратов. Более быстрое достижение целевых уровней АД, уменьшение кратности визитов пациентов к врачу, повышение приверженности лечению и в конечном итоге снижение риска поражения органов-мишеней обуславливают обоснованность на-

значения препаратов в стандартных «полновесных» дозировках [2].

Одной из наиболее часто используемых врачами рациональных комбинаций является сочетанное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика [3]. Показания к назначению этой комбинации – АГ высокого и очень высокого риска, сочетание АГ и хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), сахарного диабета (СД), метаболического синдрома, пожилого возраста, а также изолированная систолическая АГ [4–9], т.е. практически весь спектр возможных сочетаний АГ с другими коморбидными состояниями, наличие поражений органов-мишеней и осложнений.

Механизмом действия комбинации ИАПФ+диуретик является воздействие на натрийобъем и ренин-ангиотен-

зин-альдостероновую систему [10]. Основная функция последней состоит в поддержании постоянства объема циркулирующей крови. Выделяемый юктагломерулярным аппаратом почек в кровь ренин воздействует на ангиотензиноген (белок плазмы, относящийся к группе α_2 -глобулинов, синтезируемый и секретируемый печенью). В почках ренин отщепляет от него декапептид – ангиотензин I (АТ I). Последний служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который путем отщепления двух аминокислот образует октапептид – АТ II, имеющий несколько эффектов, направленных на коррекцию объема экстрацеллюлярной жидкости: увеличение синтеза и секреции альдостерона в надпочечниках, вазоконстрикция сосудов и т.д.

Действие альдостерона направлено на восстановление объема экстрацеллюлярной жидкости путем увеличения реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек.

Наряду со снижением уровня АД на фоне использования препаратов группы ИАПФ, важным представляется уменьшение риска возникновения ассоциированных с АГ осложнений. На фоне терапии отмечаются регресс гипертрофии ЛЖ, нефропротективное действие, восстановление нарушенной геометрии мелких артериол.

Назначение индапамида в высоких дозах вызывает натрийурез и диурез, в связи с чем этот препарат обычно относят к классу диуретиков. Однако при этом индапамид действует и как артериальный вазодилататор.

Комбинация периндоприла и индапамида была зарегистрирована в 1987 г. Постепенно завоевывая все новые показания к назначению, фиксированные комбинации уже в 2007 г. были рекомендованы ESH и Европейским обществом кардиологов в качестве стартовой терапии при наличии дополнительных факторов риска, СД, других сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний почек. Подобный подход к назначению препаратов был сформирован под действием результатов исследования ADVANCE (11 140 пациентов), доказавшего, что прием периндоприла и индапамида снижает общую смертность на 14%, а риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 18% у больных СД и АГ [11]. В исследовании PROGRESS (6105 пациентов) показано уменьшение риска развития повторного инсульта у пациентов с АГ и без нее, принимавших комбинацию периндоприла и индапамида, на 43% [12].

В ряде исследований продемонстрированы выраженные органопротективные свойства данной комбинации, особенно у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, снижение альбуминурии у больных СД (PREMIER) [13], уменьшение гипертрофии ЛЖ (PICXEL) [8], благоприятное влияние на крупные сосуды (жесткость аорты), снижение центрального и пульсового давления (REASON) [14]. При увеличении доз препаратов до 8 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида отмечено дозозависимое усиление органопротективных свойств препаратов.

При назначении высоких доз периндоприла и индапамида было продемонстрировано выраженное снижение уровня АД: систолического АД (САД) – на 38 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – на 16 мм рт. ст. (SKIF-2); САД – на 27,7, ДАД – на 9,7 мм рт. ст. (PICXEL); САД/ДАД – на 29,7/15,0 мм рт. ст. (FALCO-Forte) [15].

Поскольку применение ИАПФ традиционно ассоциируется с увеличением риска гиперкалиемии, а назначение диуретика – гипокалиемии, изменение уровня калия изучалось и в зависимости от комбинации различных доз препаратов. При использовании периндоприла 8 мг и индапамида 2,5 мг в исследованиях PICXEL и PREMIER уровень калия снизился на $0,08 \pm 0,52$ и $0,16 \pm 0,44$ ммоль/л соответственно.

Таким образом, высокая эффективность препаратов в снижении риска смертности, развития сердечно-сосудистых осложнений, хорошая переносимость в сочетании с высокой антигипертензивной эффективностью позво-

Рис. 1. Предшествующая терапия.

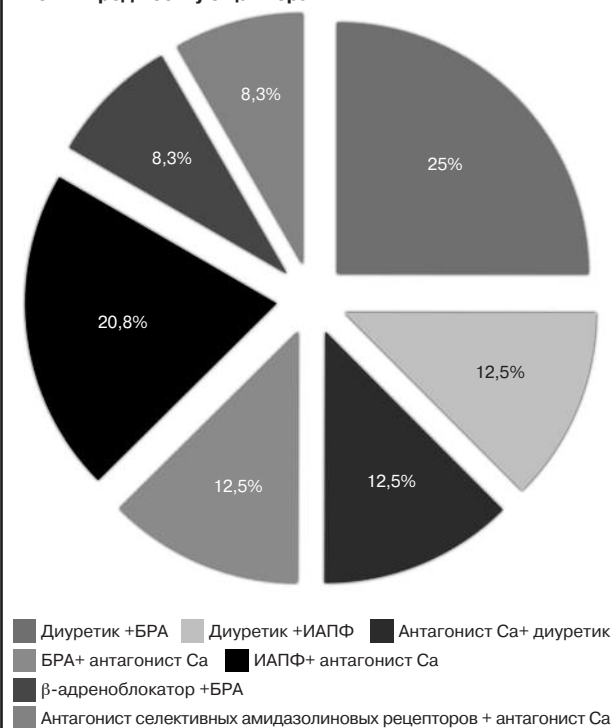


Рис. 2. Динамика АДкл.

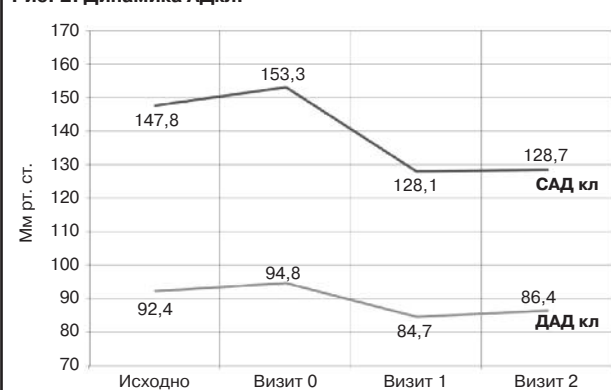


Рис. 3. Пациенты, достигшие целевых уровней АД на визите 1.

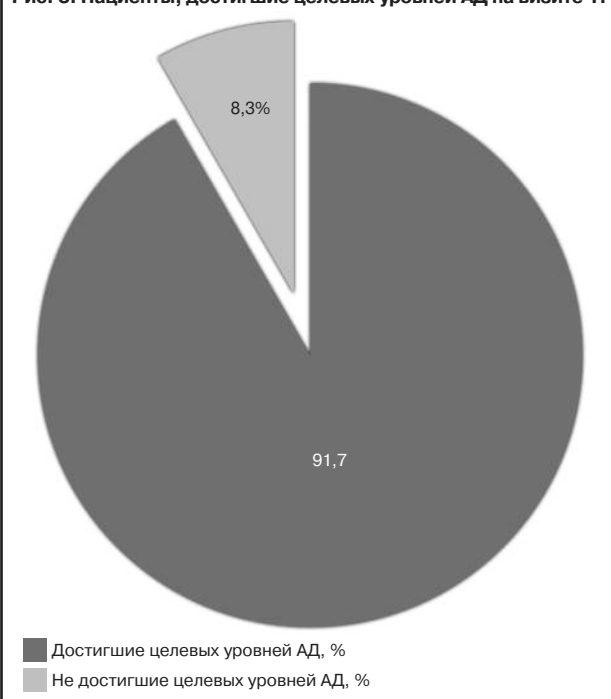
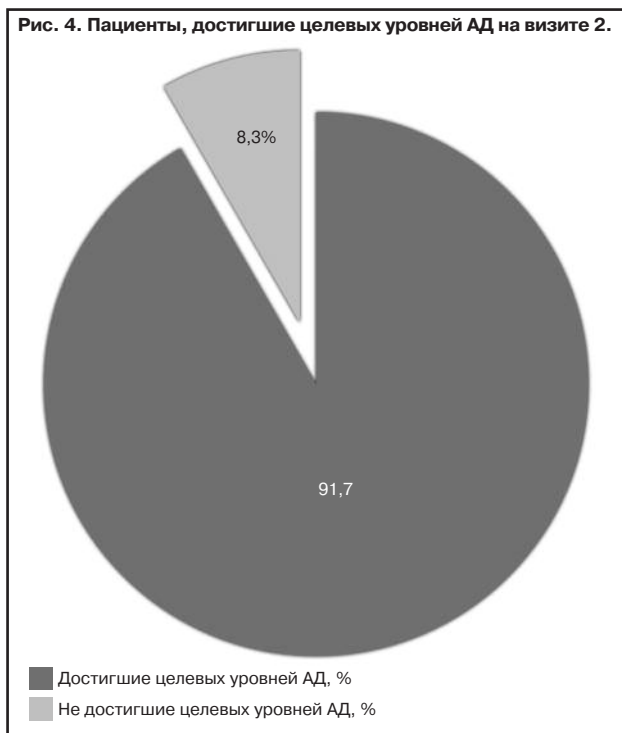


Рис. 4. Пациенты, достигшие целевых уровней АД на визите 2.



ляют при назначении антигипертензивной терапии (АГТ) делать выбор в пользу именно этой комбинации. В данный момент эта комбинация наиболее изучена, а с точки зрения доказательной медицины эффективна и безопасна.

Материалы и методы

В исследовании БИФОРТЕ приняли участие 24 пациента с АГ 2 и 3-й степени (70% мужчин и 30% женщин, средний возраст – $53,4 \pm 8,3$ года).

Критерии включения:

- амбулаторные пациенты с эссенциальной АГ (с переносимостью или отсутствием надлежащего контроля при приеме имеющихся на день включения АГТ), способные не принимать лекарственных препараты на протяжении некоторого времени;
- возраст от 18 до 75 лет (женщины находились в периоде постменопаузы или были стерилизованы хирургическим путем, или, если они были способны забеременеть, не кормили грудью и применяли эффективный метод контрацепции);

- ДАД более 90 мм рт. ст. (включительно) и САД более 140 мм рт. ст. по данным офисного измерения АД; средние значения АД (АД ср) более 135/80 мм рт. ст. в дневные часы и АДср более 125/75 мм рт. ст. в ночные часы по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на фоне приема предшествующей АГТ.

Критерии исключения:

- вторичная или тяжелая гипертония (пациенты с ДАД ≥ 110 мм рт. ст. или САД ≥ 180 мм рт. ст.);
- осложнения цереброваскулярного или кардиоваскулярного характера в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность);
- гемодинамически значимое заболевание клапанов сердца, включая аортальный стеноз или клинически значимую желудочковую или наджелудочковую аритмию, частота сердечных сокращений более 100 уд/мин;
- СД типов 1 или 2, требующий приема лекарственных препаратов;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность;
- клинически важные отклонения результатов лабораторных исследований во время вводного периода, включая: креатинин сыворотки >2 мг/дл, АСТ и/или АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы; уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 126 мг/дл; гемоглобин <10 г/дл; калий в сыворотке $>5,5$ ммоль/л; натрий в сыворотке <132 ммоль/л;
- любые другие клинически важные почечные, гематологические, метаболические, неврологические, желудочно-кишечные, печеночные или легочные заболевания или дисфункции, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании (по мнению исследователя);
- злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами в течение последних 2 лет;
- наличие в анамнезе аллергии, гиперчувствительности, непереносимости или противопоказания к дигидропиридиновым антагонистам кальция (АК) или ИАПФ;
- применение запрещенных сопутствующих лекарственных средств, включая вазоактивные препараты, мощные ингибиторы СYP3A4, циклоспорин, грейпфрутовый сок;
- любое другое заболевание и/или состояние, которое, по мнению исследователя, не позволяет пациенту остаться в исследовании или повышает риск для пациента, или способно помешать оптимальному участию в исследовании.

Табл. 1. Показатели профиля СМАД исходно и на визите 2

Показатель	Исходно	Визит 2	p
САДср – сутки, мм рт. ст.	137,8 \pm 12,8	122,4 \pm 11,1	*
ДАДср – сутки, мм рт. ст.	85,9 \pm 7,7	77,7 \pm 7,5	**
САДср – день, мм рт. ст.	143,7 \pm 13,6	126,5 \pm 12,6	**
ДАДср – день, мм рт. ст.	90,2 \pm 7,3	82,1 \pm 10,0	*
САДср – ночь, мм рт. ст.	125,6 \pm 14,3	114,4 \pm 11,7	*
ДАДср – ночь, мм рт. ст.	75,5 \pm 15,1	69,8 \pm 6,2	ns
ИВ САД – сутки, %	63,5 \pm 27,2	33,9 \pm 29,3	**
ИВ ДАД – сутки, %	62,3 \pm 22,6	41,8 \pm 25,5	*
ИВ САД – день, %	66,9 \pm 30,6	30,8 \pm 29,8	**
ИВ ДАД – день, %	64,7 \pm 25,4	39,0 \pm 32,8	*
ИВ САД – ночь, %	57,3 \pm 32,8	30,3 \pm 30,8	*
ИВ ДАД – ночь, %	61,1 \pm 33,6	44,8 \pm 24,8	ns
Степень ночного снижения САД, %	12,4 \pm 8,1	9,4 \pm 6,3	ns
Степень ночного снижения ДАД, %	16,5 \pm 14,3	14,4 \pm 7,4	ns

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ns – различия недостоверны ($>0,05$).

Дизайн исследования

Исходно определялось соответствие больного критериям включения в исследование, уточнялась длительность течения АГ, история приема других АГП. АД измеряли 3 раза методом Короткова, были проведены СМАД, забор крови для проведения биохимического и общего анализа. Принимаемую терапию отменяли на время, равное 5–6 периодам полувыведения предшествующих препаратов.

Визит 0. Больных приглашали на визит 0, где измеряли уровень АД и выдавали препарат Нолипрел А Би-форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) для последующего приема и дневник для самоконтроля АД (СКАД) в течение 2 нед. Уровень АД измеряли пациентами трехкратно утром и вечером с промежутками в 2 мин после 5 мин отдыха. Препарат назначали однократно в утренние часы.

Визит 1. Через 14 дней больных приглашали в клинику для оценки комплаентности и достижения целевых уровней АД. При уровне АД более 140/90 мм рт. ст. добавляли третий АГП. У части пациентов брали образцы крови для определения уровня калия, натрия, креатинина и мочевины.

Визит 2. Через 12 нед лечения определяли уровень клинического АД (АДкл), проводили СМАД и повторно брали образцы крови для проведения биохимического и общего анализов.

На каждом визите оценивали нежелательные явления и переносимость терапии. При возникновении нежелательных явлений пациенты должны были прекратить участие в исследовании.

При статистическом анализе был использован стандартный пакет программ «GraphPadPrizm 5», предусматривающий возможность пара- и непараметрического

Рис. 5. Динамика АД при самоконтроле в утреннее время.

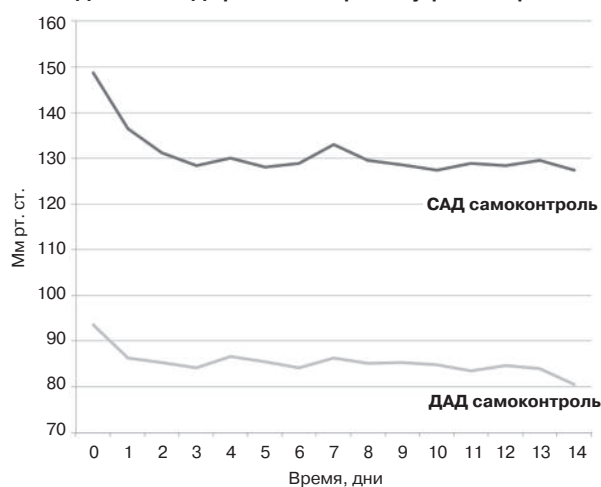
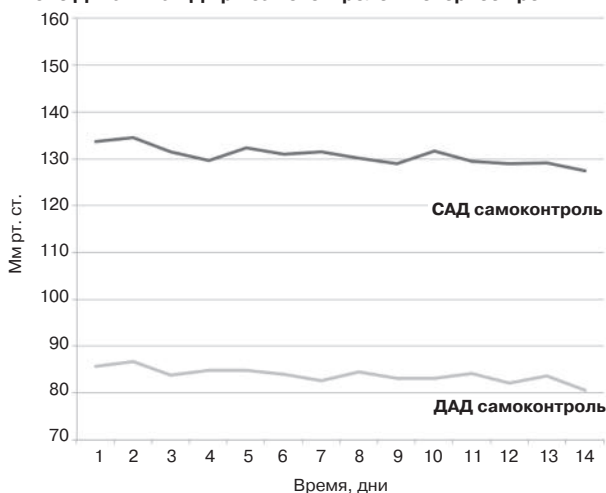


Рис. 6. Динамика АД при самоконтроле в вечернее время.



МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10.

анализа. Оценку динамики показателей на фоне лечения проводили с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу, сравнительный анализ – с помощью парного и непарного критерия ANOVA. Данные представлены в виде $M \pm \text{std}$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов

Всего в исследовании приняли участие 24 пациента (7 женщин – 29,2% и 17 мужчин – 70,8%), не достигшие целевого АД на фоне предшествующей терапии. Критерием целевого уровня считали АД $< 140/90$ мм рт. ст. [16]. Возраст участников исследования – $53,4 \pm 8,4$ года, индекс массы тела составил 27 ± 5 кг/м², длительность АГ в среднем по группе – $11,4 \pm 9,5$ года.

Предшествующая терапия

Перед включением в исследование все больные находились на двухкомпонентной терапии. Диуретик и блокатор рецепторов АТ II (БРА) принимали 6 пациентов (25%), диуретик и ИАПФ – 3 (12,5%), АК и диуретик – 3 (12,5%), БРА и АК – 3 (12,5%), ИАПФ и АК – 5 (20,8%), β -блокаторы и БРА – 2 (8,3%), агонисты селективных имидазолиновых рецепторов и блокаторы кальция – 2 (8,3%) (рис. 1).

Результаты исследования и их обсуждение.

Оценка АДкл

При исходной оценке уровня АД на фоне неэффективной предшествующей терапии в среднем в группе уровень САД и ДАД составил $147,8 \pm 8,8$ и $92,4 \pm 6,8$ мм рт. ст. соответственно. На «чистом фоне» – через 5–6 периодов полувыведения АГП – $153,3 \pm 11,4$ мм рт. ст. (САД) и $94,8 \pm 8,2$ (ДАД). В результате проведенного лечения периндоприлом 10 мг и индапамидом 2,5 мг было достигнуто значительное снижение показателей. Так, уже через 10 дней те-

рапии средние значения САД и ДАД составили $128,1 \pm 9,7$ и $84,7 \pm 9,5$ мм рт. ст. В абсолютных цифрах САД снизилось на $25,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД – на $10,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) по сравнению с показателями до начала терапии. Важно отметить, что статистически значимы были и различия уровня АД на этом визите по сравнению с исходными цифрами (на фоне проведения терапии другой двухкомпонентной терапией) и составили $19,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) для САД и $7,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) для ДАД (рис. 2).

На визите 1 22 пациента (91,7 %) из 24 достигли целевых уровней АД, в 2 случаях (8,3%) потребовалось добавление третьего препарата (лацидипин 2 мг в вечернее время) для более адекватного контроля уровня АД (рис. 3).

На визите 2 (через 12 нед лечения) уровень САД составил $128,7 \pm 11,1$ мм рт. ст., ДАД – $86,4 \pm 10,3$ мм рт. ст.

При этом процент достигших целевых значений АД составил 91,7%. Таким образом, эффект «ускользания» отмечался только у 8,3%.

Анализ приведенной динамики снижения уровня АД свидетельствует о выраженном стабильном гипотензивном эффекте комбинации периндоприла в дозе 10 мг и индапамида в дозе 2,5 мг при достижении целевого АД у больных с ранее неэффективной двухкомпонентной терапией, что при длительном приеме позволяет надеяться на снижение риска поражения органов-мишеней при АГ и отсутствие выраженного «эффекта привыкания» к препарату.

Динамика профиля суточного АД

Для подтверждения наличия адекватного контроля уровня АД в течение всех 24 ч большинство исследователей опираются на данные, получаемые при СМАД.

В настоящей работе СМАД проводилось исходно, на фоне предшествующей неэффективной двухкомпонентной терапии и спустя 12 нед проведения лечения периндоприлом 10 мг и индапамидом 2,5 мг (табл. 1). Было отмече-

Табл. 2. Показатели общего и биохимического анализов крови исходно и на визите 2

Показатель	Визит 0	Визит 2	p
АЛТ, ЕД/л	$34,5 \pm 19,5$	$32,4 \pm 17,8$	ns
АСТ, ЕД/л	$24,5 \pm 5,5$	$29,4 \pm 15,5$	ns
Калий, ммоль/л	$4,7 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,4$	ns
Хлор, ммоль/л	$106,1 \pm 9,5$	$135,1 \pm 15,5$	ns
Натрий, ммоль/л	$142,1 \pm 9,8$	$110,1 \pm 16,9$	ns
ХС, ммоль/л	$6,1 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,2$	ns
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 1,0$	$2,0 \pm 1,3$	ns
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,0 \pm 0,7$	$3,5 \pm 1,0$	ns
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$	ns
Глюкоза, ммоль/л	$6,1 \pm 1,9$	$6,2 \pm 2,0$	ns
Креатинин, мкмоль/л	$84,3 \pm 13,6$	$86,6 \pm 13,6$	ns
Мочевина, ммоль/л	$5,3 \pm 1,4$	$6,3 \pm 1,9$	ns
Общий белок, г/л	$72,7 \pm 5,0$	$91,2 \pm 72,8$	ns
Мочевая кислота, мкмоль/л	$326,6 \pm 63,1$	$333,6 \pm 102,3$	ns
Билирубин общий, мкмоль/л	$14,9 \pm 10,3$	$15,4 \pm 9,0$	ns
Лейкоциты, $10 \times 9/л$	$6,9 \pm 1,4$	$6,9 \pm 1,6$	ns
Эритроциты, $10 \times 12/л$	$4,9 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,4$	ns
Гемоглобин, г/дл	$14,4 \pm 1,5$	$14,4 \pm 1,7$	ns
Гематокрит, %	$42,1 \pm 3,9$	$41,8 \pm 4,1$	ns
Тромбоциты, $10 \times 9/л$	$257,1 \pm 57,0$	$245,1 \pm 50,9$	ns
СОЭ мм/ч	$7,8 \pm 5,0$	$11,3 \pm 5,8$	ns
Коэффициент анизотропии эритроцитов, %	$15,2 \pm 1,6$	$15,8 \pm 2,1$	ns

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ХС – холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

но достоверное снижение средних значений САД и ДАД за сутки и в периоды бодрствования. Так, среднесуточное САД снизилось с $137,8 \pm 12,8$ до $122,4 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД – с $85,9 \pm 7,7$ до $77,7 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$); среднесуточное САД – с $143,7 \pm 13,6$ до $126,5 \pm 12,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), среднесуточное ДАД – с $90,2 \pm 7,3$ до $82,1 \pm 10,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В ночное время отмечены снижение среднесуточного уровня САД с $125,6 \pm 14,3$ до $114,4 \pm 11,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и тенденция к снижению среднесуточного уровня ДАД с $75,5 \pm 15,1$ до $69,8 \pm 6,2$ мм рт. ст. ($p = 0,07$).

Таким образом, отмечая снижение уровня АД на протяжении суток, можно констатировать эффективность однократного приема препарата у 91,7% участников исследования. При этом заслуживает внимания отсутствие гипотонических эпизодов по данным СМАД у этой группы больных.

Индекс времени (ИВ) САД и ДАД как целиком за сутки, так и в дневные и ночные часы на исходной терапии превышал 55%, что подтверждает недостаточный контроль уровня АД. После проведения терапии периндоприлом 10 мг в сочетании с индапамидом 2,5 мг удалось достичь следующих показателей ИВ:

- за сутки: САД – $33,9 \pm 29,3\%$ ($p < 0,01$), ДАД – $41,8 \pm 25,5\%$ ($p < 0,05$);
- в дневные часы: САД – $30,8 \pm 29,8\%$ ($p < 0,01$), ДАД – $39,0 \pm 32,8\%$ ($p < 0,05$);
- в ночные часы: САД – $30,3 \pm 30,8\%$ ($p < 0,05$), ДАД – $44,8 \pm 24,8\%$ ($p > 0,05$).

Профиль АД (степень ночного снижения САД и ДАД) статистически значимо в нашем исследовании не изменялся.

Динамика АД при использовании СКАД

Большинство пациентов с АГ наблюдаются амбулаторно, пожизненно принимая АГП, поэтому СКАД чрезвычайно важен и удобен.

В нашем исследовании для определения скорости нарастания эффекта АГТ мы выдавали пациентам дневники для самоконтроля на 12-дневный период для измерения уровня АД трехкратно утром и вечером (рис. 5, 6).

В утренние часы отмечался эффект приема первой дозы препарата. САД снизилось с $148,8 \pm 12,0$ до $136,6 \pm 15,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), ДАД – с $93,6 \pm 7,9$ до $86,4 \pm 10,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Во время дальнейшего приема гипотензивный эффект оставался стабильным. К 14-му дню терапии САД составил $125,3 \pm 9,3$ ($p < 0,01$), ДАД – $81,9 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Важно отметить наблюдаемый и при домашнем измерении 24-часовой антигипертензивный эффект препаратов, что подтверждалось достижением целевых уровней АД при вечернем измерении. В 1-й день терапии уровень САД составил $133,7 \pm 13,9$ мм рт. ст., на 14-й день приема терапии – $127,5 \pm 10,7$ мм рт. ст., уровень ДАД соответственно – $85,7 \pm 8,8$ и $80,6 \pm 7,9$ мм рт. ст.

Безопасность и переносимость терапии

Для оценки безопасности лечения на визите включения в исследование и через 12-нед терапии брали образцы крови для проведения биохимического и общего анализов крови. Статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 2).

Все пациенты отметили переносимость терапии как хорошую и очень хорошую. Нежелательных явлений на протяжении 12 нед исследования отмечено не было.

Заключение

Нолипрел А Би-форте обладает всеми преимуществами комбинированной терапии: он рационален и эффективен для достижения и поддержания целевого уровня АД, обеспечивает органопротективное действие, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и повышает приверженность пациентов лечению.

Нолипрел А Би-форте может стать альтернативой при выборе оптимальной тактики лечения у больных с недостаточным контролем уровня АД на фоне другой предшествующей АГТ.

Литература

1. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlino S et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 (6): 1206–52.
3. Чазова ИЕ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа-Медика, 2005; с. 655–76.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
5. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
6. Dabiof B, Gosse P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–70.
7. Dabiof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
8. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al. 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: 2379–86.
9. Dabiof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide 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.
10. Джагани НА, Жиров ИВ. Комбинированная антигипертензивная фармакотерапия: что мы можем сделать для контроля артериального давления. *РМЖ*. 2005; 13 (11): 741–7.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a 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: 829–40.
12. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 29.
13. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
14. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–6.
15. Efficacy and Safety of Treatment of Hypertensive Patients with Fixed Combination Perindopril/Indapamide Up to 10/2,5mg: Results of the FALCO FORTE Programme High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, 10/05/2011 Clinical Article.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 34.