



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНия

Эффективность и безопасность высокодозовой фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида для лечения артериальной гипертензии

Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, Е.А.Павлова

Российский университет дружбы народов

Обсуждаются эффективность и безопасность комбинированной терапии периндоприлом А 10 мг/индапамидом 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, фиксированная высокодозовая комбинация, периндоприл аргинин / индапамид.

Клин. фармакол. тер., 2011, 20 (5), 51-57.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ экспертных сообществ, направленные на улучшение сердечно-сосудистого прогноза, включают в себя все новые и новые диагностические и терапевтические стратегии. В частности, в рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) включены несколько новых концепций. Так, АГ рассматривается как интегральное состояние, отражающее заболевания сосудов. Ассоциированные с АГ заболевания и поражение органов-мишеней рассматриваются не только как следствие прогрессирования заболевания, но и как фактор, вносящий важный вклад в достижение адекватного контроля АД. С практической точки зрения эти концепции нашли отражение в лечебных подходах, основанных на оценке сердечно-сосудистого риска, а не только на уровне АД, а также использовании комбинированной терапии в качестве стартовой у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [1-3]. Другая концепция предполагает применение у больных высокого риска блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероной системы, прежде всего ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, как антигипертензивных препаратов с доказанным органопротективным эффек-

том. Достижение контроля АД является краеугольным камнем улучшения прогноза у больных АГ. Далекие от желаемого показатели контроля АД частично объясняются сложной патофизиологией АГ. В связи с этим актуален поиск новых оптимальных стратегий, обеспечивающих как надежный контроль АД, так и эффективную органопротекцию.

Оригинальная комбинация периндоприла/индапамида зарегистрирована для клинического применения в 1987 г. В минимальных дозах комбинацию двух препаратов используют для стартовой антигипертензивной терапии, а в средних — для терапии второй линии. Эти лечебные стратегии стали отражением рекомендаций Европейского общества по АГ, которые начиная с 2003 г. рассматривают низкодозовую комбинацию антигипертензивных препаратов двух классов как альтернативу монотерапии на начальном этапе и подчеркивают целесообразность продолжения использования фиксированной комбинации тех же препаратов в более высоких дозах при необходимости достижения и поддержания целевого АД. В рекомендациях 2007 г. роль стратегии использования фиксированных комбинаций на старте лечения усилилась, особенно у больных с множественными факторами риска, сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями в анамнезе [2]. Дополнительные аргументы в пользу этого подхода были получены в исследовании ADVANCE, в котором добавление фиксированной комбинации периндоприла/индапамида в низких-средних дозах к обычному лечению привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом [11]. Появление фиксированной комбинации этих препаратов в высоких дозах существенно расширяет терапевти-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГKB №64

ческие возможности для пациентов, уже получающих комбинированную терапию, и упрощает лечебный режим для больных, принимающих два препарата по отдельности, что потенциально способствует улучшению приверженности к лечению. Действительно ли применение новой комбинации может привести к дополнительным благоприятным эффектам в виде улучшения контроля АД и усиления органопротекции?

Градиент усиления антигипертензивного эффекта

Антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации периндоприла/индапамида изучали в 8 недельном плацебо-контролируемом исследовании. После 4-недельного отмывочного периода пациентов с АГ I-II степени (диастолическое АД 95-114 мм рт. ст. в Европе и ≤ 109 мм рт. ст. в Канаде) рандомизировали на 4 группы и назначали плацебо ($n=61$), фиксированную комбинацию периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг ($n=65$), периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг ($n=61$) или периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг ($n=62$) [4]. Группы были сопоставимы, возраст пациентов в среднем составил 55 лет, длительность АГ — 6-9 лет, 43-56% из них ранее получали антигипертензивную терапию. Первичным критерием оценки антигипертензивного ответа было снижение диастолического АД в положении лежа через 24 часа после приема последней дозы препарата по сравнению с исходным. Исходный уровень АД составил 164/102 мм рт. ст. в группе плацебо, 160/101 мм рт. ст. — в группе периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг, 162/101 мм рт. ст. — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг. После 8-недельного лечения наблюдалось статистически достоверное снижение АД в положении лежа во всех трех группах по сравнению с плацебо. Антигипертензивный ответ прогрессивно усиливался при каждом удвоении дозы: от -14/-9 мм рт. ст. при применении комбинации периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг до -23/-15 мм рт. ст. — комбинации периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг (-5/-5 мм рт. ст. в группе плацебо; рис. 1). Доля пациентов, ответивших на

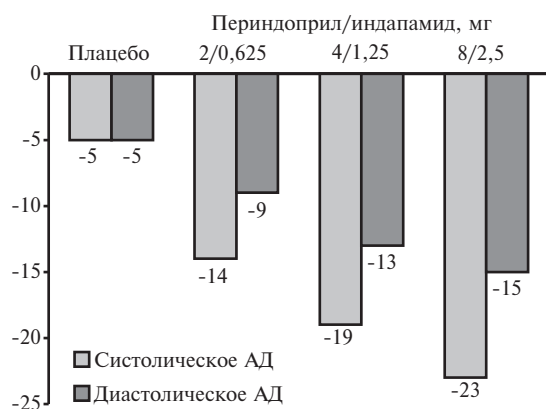


Рис. 1. Снижение АД (мм рт. ст.) в положении лежа в зависимости от дозы фиксированной комбинации периндоприл/индапамид

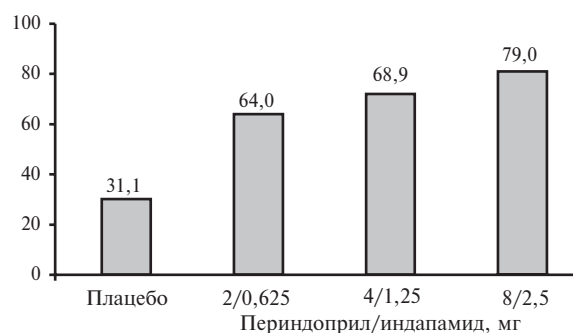


Рис. 2. Частота ответа (%) на терапию фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид в зависимости от дозы

лечение (снижение диастолического АД в положении лежа ≥ 10 мм рт. ст. или диастолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.), в группе периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг была достоверно больше (79,0%), чем в группе периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг (68,9%) или плацебо (31,1%, $p<0,05$) (рис. 2). Та же закономерность была выявлена при анализе частоты нормализации диастолического АД (≤ 90 мм рт. ст.), которая составила 67,7% в группе периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг, 55,7% в группе периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и 24,6% в группе плацебо.

В открытом 3-месячном исследовании FALCO FORTE изучалась концепция назначения антигипертензивной терапии с учетом риска развития сердечно-сосудистых осложнений, который оценивали на основании рекомендаций ЕОК/ЕОАГ по АГ 2007 г. [2]. В исследование были включены 2327 пациентов с АД $>140/90$ мм рт. ст. и низким/средним риском и с АД $>130/85$ мм рт. ст. и ≥ 3 факторами риска, которым назначали периндоприл А 2,5 мг/индапамид 0,625 мг или периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг. Предусматривалась возможность повышения доз периндоприла А/индапамида до 10 мг/2,5 мг [14]. Средний возраст больных составил 58 лет, среди них было 45% мужчин. Через 3 мес систолическое АД снизилось со $156,9 \pm 13,7$ до $132,3 \pm 10,63$ мм рт. ст. ($p<0,00001$), диастолическое АД — с $94,9 \pm 8,2$ до $81,3 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p<0,00001$), частота достижения целевого АД составила 87,1%. При применении комбинации периндоприл А 2,5 мг/индапамид 0,625 мг снижение систолического АД составило 21 мм рт. ст., периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг — 25 мм рт. ст., периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг — 30 мм рт. ст.

В 12-недельном украинском исследовании SKIF 637 пациентов с АГ I-II степени и сахарным диабетом 2 типа получали периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг (Нолипрел А форте); через 4 недели довы удваивали, если АД превышало целевые значения [8]. Средний возраст больных составил 58 лет, длительность сахарного диабета — 7 лет, 67,8% больных до включения в исследование получали ингибиторы АПФ, 8,7% — сартаны, 25,6% — антагонисты кальция, 32,7% — β -адреноблокаторы, 35,2% — диуретики, 61,6% — комбинированную

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

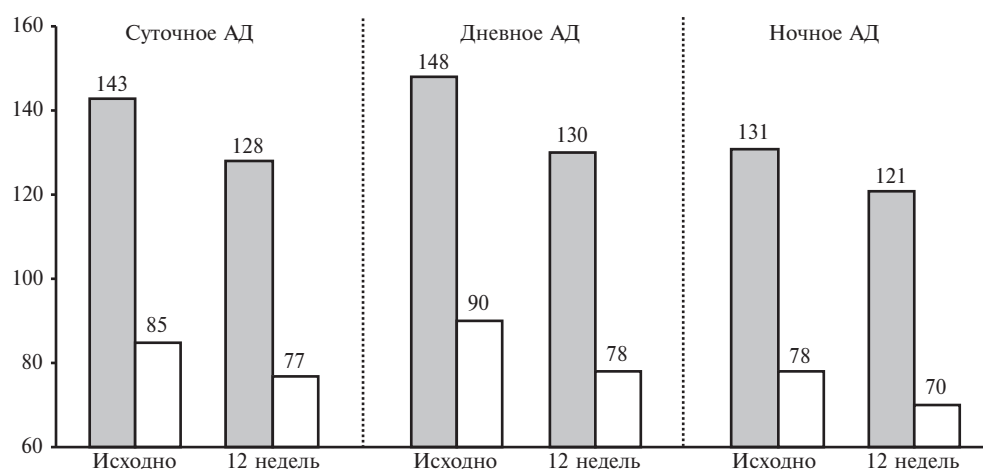


Рис. 3. Динамика показателей суточного мониторинга АД (мм рт. ст.) после перехода на лечение Нолипрелом А Би-Форте (n=22)

терапии. На фоне приема периндоприла А 5 мг/индапамид 1,25 мг систолическое АД снизилось в среднем на 33,7 мм рт. ст., диастолическое — на 17 мм рт. ст. ($p < 0,001$). При повышении дозы снижение систолического АД достигло 38,4 мм рт. ст., диастолического — 15,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Среди пациентов, у которых исходное АД не превышало 160/100 мм рт. ст., целевые значения АД в конце 12-недельного срока наблюдения отмечались у 87,5% больных, а среди лиц, у которых исходные значения были выше 160/100 мм рт. ст., целевые значения были достигнуты у 72,5%. Кроме того, лечение привело к увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) независимо от исходного уровня АД — с 84 до 95 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,01$). Таким образом, у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа фиксированная комбинация периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг обеспечивала усиление антигипертензивного эффекта и достижение целевого АД, в том числе при переводе с неэффективной предшествующей терапии ингибиторами АПФ или сартанами, использовавшимися, как правило, в составе комбинированной терапии.

Опыт применения фиксированной комбинации периндоприла А 10 мг/индапамид 2,5 мг в клинике внутренних болезней РУДН свидетельствует о возможности существенного улучшения контроля АД у больных, получающих монотерапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II в высоких дозах или комбинацию средних доз двух антигипертензивных препаратов. В исследование включали пациентов в возрасте 50–64 лет с неконтролируемой АГ (клиническое АД $> 150/90$ мм рт. ст., среднедневное АД по данным суточного мониторинга $> 135/85$ мм рт. ст.) на фоне монотерапии ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II в высоких дозах или двухкомпонентной комбинированной терапии средними дозами препаратов. У пациентов отсутствовали сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) в анамнезе и сахарный диабет. Всем

пациентам проводившуюся ранее антигипертензивную терапию заменяли на фиксированную комбинацию периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг. Длительность терапии составляла 12 недель. При развитии симптомов, потенциально связанных с избыточным снижением АД, и/или снижении домашнего АД $< 115/70$ мм рт. ст. предусматривалась возможность перехода на фиксированную комбинацию периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг. Перед назначением препарата и через 12 недель лечения проводили суточное мониторирование АД. В настоящее время исследование завершили 22 пациента (средний возраст 56 лет, 8 мужчин). Средний уровень клинического АД снизился со 156/92 до 124/82 мм рт. ст. У 91% больных было достигнуто целевое АД $< 140/90$ мм рт. ст., 4 пациентам потребовался перевод на комбинацию периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг. Динамика показателей суточного мониторинга АД представлена на рис. 3. Сопоставление результатов клинического измерения АД и достигнутых значений суточного мониторинга АД свидетельствовало о низкой частоте скрытой недостаточной эффективности лечения: лишь у 2 больных при уровне клинического АД $< 140/90$ мм рт. ст. среднедневное АД превышало 135/85 мм рт. ст.

Таким образом, при применении фиксированной комбинации периндоприл А/индапамид в диапазоне доз от 2,5 мг/0,625 мг до 10 мг/2,5 мг отмечается дозозависимый антигипертензивный ответ с отчетливым градиентом снижения АД, частоты ответа на антигипертензивную терапию и нормализации АД. Использование фиксированной комбинации высоких доз препаратов (Нолипрел А Би-форте) способствует улучшению контроля АД у пациентов с ранее неконтролируемой АГ, в том числе при применении комбинированной терапии.

Градиент усиления органопротективного действия

Регресс гипертрофии левого желудочка. В международ-

ном рандомизированном, контролируемом, двойном-слепом исследовании PICXEL [5] после 4-недельного отмывочного периода 679 пациентов с АГ (систолическое АД 140-210 мм рт. ст.) и гипертрофией левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка >120 г/м² у мужчин и >100 г/м² у женщин) были рандомизированы на две группы и получали лечение периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг или эналаприлом 10 мг в течение 52 недель. Исходно группы были сопоставимы, возраст пациентов составил около 55 лет, исходный уровень АД — в среднем 164/98 мм рт. ст. и индекс массы миокарда левого желудочка — 144 г/м². Для достижения целевого уровня АД дозы препаратов могли быть удвоены дважды, другие препараты не добавляли. В результате 183 пациента получали минимальную дозу препаратов (115 — периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг, 68 — эналаприл 10 мг), у 342 пациентов доза была повышена однократно (161 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг, 181 — эналаприл 20 мг), у 154 пациентов — дважды (65 — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг, 89 — эналаприл 40 мг). Пациенты, нуждавшиеся в более интенсивной терапии высокодозовой комбинацией периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг, исходно имели более высокие значения АД и индекса массы миокарда левого желудочка, страдали АГ в течение более длительного срока и ранее получали лечение антигипертензивными препаратами. Средняя продолжительность лечения комбинацией периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг составила 233 ± 69 дней. При повышении доз периндоприла/индапамида с 4 мг/1,25 мг до 8 мг/2,5 мг наблюдалось снижение систолического и диастолического АД на 16,3 и 8,1 мм рт. ст., соответственно ($p < 0,0001$). В результате нормализация АД (сидя $<140/90$ мм рт. ст.) была дополнительно достигнута у 22% пациентов. На лечение ответили (нормализация АД и/или снижение систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 10 мм рт. ст.) 68% пациентов и дополнительно 29% пациентов, не ответивших на более низкие дозы. Таким образом, степень снижения АД нарастала пропорционально дозам двух препаратов. Максимальный эффект отмечался при приеме комбинации периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг (снижение АД на 27,7/9,7 мм рт. ст.). При этом в каждом дозовом диапазоне снижение АД при лечении комбинацией периндоприл/индапамид было более выраженным, чем при лечении эналаприлом.

Наиболее выраженный регресс гипертрофии левого желудочка ($-17,5$ г/м²), который был первичным критерием эффективности лечения в исследовании PICXEL, наблюдался у больных, получавших периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг (рис. 4). Менее выраженные, но статистически значимые изменения отмечались при приеме периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг ($-9,2$ г/м²) и периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг ($-7,2$ г/м²). В группе эналаприла статистически значимые изменения индекса массы миокарда левого желудочка были выявлены при приеме высоких доз. Лечение периндоприлом 4 мг/индапамидом 1,25 мг привело к

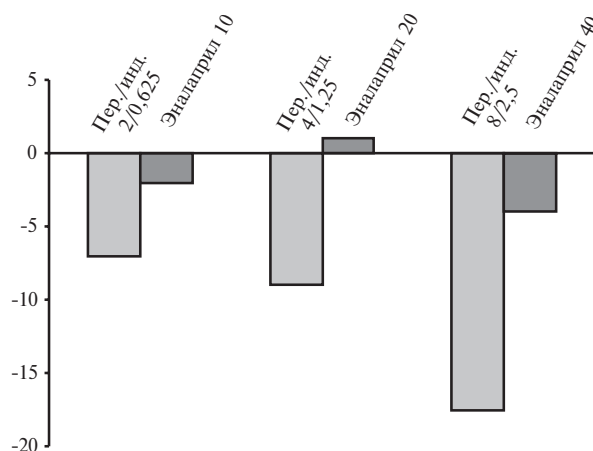


Рис. 4. Изменения индекса массы миокарда (г/м²) через 52 недели у больных АГ и гипертрофией левого желудочка в исследовании PICXEL

дополнительному снижению индекса массы миокарда левого желудочка на 7,5 г/м² по сравнению с эналаприлом 20 мг ($p < 0,005$), а лечение периндоприлом 8 мг/индапамидом 2,5 мг — на 12,3 г/м² по сравнению с эналаприлом 40 мг ($p < 0,005$).

Таким образом, фиксированная комбинация периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг вызывала более выраженное снижение АД и гипертрофии левого желудочка, чем комбинированная терапия меньшими дозами и эналаприл 40 мг. Эти результаты заслуживают особого внимания, так как пациенты, получавшие более высокие дозы, имели более длительный анамнез АГ и более выраженную гипертрофию левого желудочка.

Регресс альбуминурии. В международном рандомизированном, контролируемом, двойном слепом исследовании PREMIER [6] после 4-недельного отмывочного периода 481 пациент с АГ (систолическое АД 140-180 мм рт. ст.), контролируемым сахарным диабетом 2 типа ($HbA_{1c} < 9\%$) и микроальбуминурией (>20 мг/мин) был рандомизирован на две группы и получал периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг или эналаприл 10 мг в течение 52 недель. Исходно группы были сопоставимы, возраст пациентов составил в среднем 59 лет, длительность АГ — 7 лет, АД — 158/93,3 мм рт. ст. и логарифм скорости экскреции альбумина с мочой — 4,4.

Как и в исследовании PICXEL, для достижения целевого АД дозы препаратов могли быть удвоены дважды, но другие антигипертензивные препараты не добавляли. В результате 190 пациентов продолжали прием препаратов в минимальных дозах (100 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и 90 — эналаприл 10 мг), у 144 доза была повышена однократно (72 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг, 72 — эналаприл 20 мг), 147 пациента перешли на максимальную дозу (72 — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг и 75 — эналаприл 40 мг). У пациентов, которые получали высокие дозы

препаратов, исходно имелись более высокие уровни АД и альбуминурии, более длительная АГ и более высокая частота предшествующего лечения антигипертензивными препаратами. При удвоении дозы периндоприла/индапамида с 4 мг/1,25 мг до 8 мг/2,5 мг наблюдалось дополнительное снижение систолического и диастолического АД на 2,5/2,6 мм рт. ст. (изменение диастолического АД было достоверным; $p < 0,009$). В результате число пациентов, у которых нормализовалось АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), увеличилось с 5,8% до 17,4%. В целом 45% больных ответили на лечение, при этом 10% не отвечали на терапию до перехода на максимальные дозы комбинации. Снижение систолического АД при лечении периндоприлом 8 мг/индапамидом 2,5 мг (на $8,4 \pm 16,9$ мм рт. ст.) было более выраженным, чем при лечении эналаприлом 40 мг (на $8,0 \pm 14,3$ мм рт. ст.).

Дополнительный нефропротективный эффект был установлен при анализе альбуминурии. Значимые изменения альбуминурии наблюдались во всех группах. Так, на фоне приема максимальных доз альбуминурия снизилась на 45% в группе периндоприла 8 мг/индапамида 2,5 мг и на 28% в группе эналаприла 40 мг ($p < 0,0001$ по сравнению с исходными значениями). Снижение альбуминурии с поправкой на исходный уровень и страну в группе периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг оказалось на 32% больше, чем в группе эналаприла 20 мг, а в группе периндоприла 8 мг/индапамида 2,5 мг — на 27% больше, чем в группе эналаприла 40 мг.

Таким образом, у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и альбуминурией фиксированная комбинация периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг обеспечивает усиление антигипертензивного и нефропротективного эффекта по сравнению с комбинацией периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и приводит к более выраженному снижению альбуминурии по сравнению с эналаприлом 40 мг. Усиление антигипертензивного эффекта в исследовании PREMIER оказалось менее выраженным, чем в исследовании PICXEL, однако и исходные значения АД были выше у больных, включенных в PICXEL. Все же эффект в исследовании PREMIER был клинически значимым и достигнут у пациентов с сахарным диабетом и альбуминурией, у которых контроль АД затруднен. Органопротективный эффект комбинации не зависел от снижения АД [5,6].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение фиксированной комбинации периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) обеспечивает более выраженное кардио- и нефропротективное действие по сравнению с комбинацией более низких доз.

Переносимость и безопасность

Убедительно доказаны безопасность и хорошая переносимость длительной терапии периндоприлом/индапамидом в дозах 2 мг/0,625 мг и 4 мг/1,25 мг [9,10]. Частота отмены комбинированного препарата и нежелательных эффектов была низкой. Основными побочными эффектами были кашель и головная боль,

которые характерны для всего класса ингибиторов АПФ. Хорошая переносимость комбинации периндоприл/индапамид была подтверждена в исследовании ADVANCE у пациентов с сахарным диабетом. В этом исследовании 74% пациентов продолжали прием комбинированного препарата в течение 4-х лет [11]. Комбинированная терапия не оказывала нежелательного действия на обмен веществ [12].

Нежелательные эффекты различных препаратов, как правило, зависят от дозы. Безопасность и переносимость комбинации периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг была проанализирована на основании результатов уже упоминавшихся исследований [5,6]. Частота кашля составила 0% в группе плацебо, 9% — в группе периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг, 8% — периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг и 10% — периндоприла 8 мг/индапамида 2,5 мг. Головная боль отмечалась у 10% пациентов, получавших плацебо, и 6,1-6,5% пациентов, принимавших периндоприл/индапамид. В исследовании PICXEL при лечении периндоприлом 8 мг/индапамидом 2,5 мг чаще всего встречались гипокалиемия (12,3%), гипергликемия (6,2%), кашель (4,6%) и гиперхолестеринемия (4,6%). Однако при более тщательном исследовании лабораторных данных достоверной разницы частоты нежелательных явлений при лечении периндоприлом 8 мг/индапамидом 2,5 мг и низкодозовой комбинацией выявлено не было. В исследовании PREMIER чаще всего встречались нежелательные явления, связанные с инфекцией мочевыводящих путей (2,8%).

Периндоприл и индапамид оказывают конкурентное действие на уровень калия, поэтому существенных изменений концентрации калия при применении фиксированных комбинаций периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг и периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг отмечено не было. В дозоопределяющем исследовании изменения уровня калия наблюдались на 4-й неделе лечения (табл. 1). Наиболее выраженные изменения были отмечены в группе периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг ($-0,22$ ммоль/л). Гипокалиемия $< 3,4$ ммоль/л была зарегистрирована у 6 (9,7%) пациентов группы периндоприла 8 мг/индапамида 2,5 мг, 1 (1,6%) пациента группы периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг и 3 (4,6%) пациентов группы периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг. Гиперкалиемию $> 5,5$ ммоль/л не выявили ни у одного пациента, получавшего периндоприл/индапамид.

В исследовании PICXEL на фоне повышения доз периндоприла/индапамида уровень калия снижался незначительно (табл. 1). При лечении периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг сывороточный уровень калия не изменился, а в группах периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг снизился на $0,11 \pm 0,42$ ммоль/л и $0,08 \pm 0,52$ ммоль/л, соответственно. Снижение уровня калия $< 3,4$ ммоль/л наблюдалось у 10 (3%) из 341 пациента, принимавшего периндоприл/индапамид (3 — периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг, 3 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и 4 — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг). У 14

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

ТАБЛИЦА 1. Изменения уровня калия на фоне приема фиксированной комбинации периндоприл/индапамид

Исследование	Плацебо	2 мг/0,625 мг	4 мг/1,25 мг	8 мг/2,5 мг
Дозопределяющее исследование, n	61	65	61	61
Исходно, M±SD	4,35±0,47	4,34±0,39	4,32±0,38	4,32±0,36
Изменения от исходного, M±SD	0,01±0,46	-0,10±0,38	-0,190,38	-0,22±0,40
Гипокалиемия (<3,4 ммоль/л), n (%)	-	3 (4,6%)	1 (1,6%)	6 (9,8%)
Гиперкалиемия (<3,4 ммоль/л), n (%)	1 (16%)	-	-	-
PICXEL (N=341)				
Пациенты, принимавшие дозу, n	-	336	224	64
Исходно, M±SD	-	4,33±0,37	4,36±0,42	4,21±0,41
Изменения от исходного, M±SD	-	0,00±0,47	-0,11±0,42	-0,08±0,52
Гипокалиемия (<3,4 ммоль/л), n (%)	-	3 (1,3%)	3 (1,3%)	4 (6,3%)
Гиперкалиемия (<3,4 ммоль/л), n (%)	-	6 (1,8%)	5 (2,2%)	1 (1,6%)
PREMIER (N=244)				
Пациенты, принимавшие дозу, n	-	222	142	71
Исходно, M±SD	-	4,36±0,41	4,31±0,42	4,36±0,51
Изменения от исходного, M±SD	-	-0,07±0,42	-0,08±0,38	-0,16±0,44
Гипокалиемия (<3,4 ммоль/л), n (%)	-	1 (0,5%)	3 (2,1%)	2 (2,8%)
Гиперкалиемия (<3,4 ммоль/л), n (%)	-	7 (3,2%)	1 (0,7%)	2 (2,8%)

(4%) пациентов выявили гиперкалиемию >5,5 ммоль/л (2 — исходно, 6 — периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг, 5 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и 1 — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг).

В исследовании PREMIER отмечалось незначительное прогрессивное снижение уровня калия при увеличении доз двух препаратов (табл. 1). Гипокалиемия <3,4 ммоль/л были зарегистрированы у 6 (2,3 %) из 244 пациентов (1 — периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг, 3 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг, 2 — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг). У 12 (5%) пациентов наблюдалась гиперкалиемия >5,5 ммоль/л (2 — исходно, 7 — периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг, 1 — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг и 2 — периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг).

Таким образом, удвоение дозы каждого из компонентов в этих трех исследованиях существенно не отражалось на безопасности применения комбинации периндоприл/индапамид. Меры предосторожности при лечении комбинацией периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг такие же, как при использовании периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг и периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг, однако следует учитывать возможный эффект высоких доз [10,13]. Фиксированный комбинированный препарат, содержащий периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг, противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин, двухсторонним стенозом почечных артерий или одной функционирующей почкой. Применение комбинации периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг нежелательно у больных, находящихся на диализе, нелеченных пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности, пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом, а также у пациентов, которые могут начать лечение с меньших доз препаратов. Пожилые пациенты могут применять высокодозовую комбинацию при нормальной функции почек.

В исследованиях PICXEL и PREMIER изучали также динамику уровней мочевой кислоты. В исследовании PICXEL при применении периндоприла/индапамида в

дозах 2 мг/0,625 мг, 4 мг/1,25 мг, 8 мг/2,5 мг уровень мочевой кислоты увеличился, соответственно, 272,66±81,18 до 303,94±80,42 ммоль/л ($p<0,0001$), с 308,00±86,31 до 355,42±89,49 ммоль/л ($p<0,0001$) и с 294,17±344,97 до 344,97±97,76 ммоль/л ($p<0,0001$). В исследовании PREMIER при лечении теми же дозами уровень мочевой кислоты увеличился с 326,32±75,86 до 352,45±85,67 ммоль/л ($p<0,0001$), с 328,13±74,13 до 368,62±96,91 ммоль/л ($p<0,0001$) и с 382,30±72,89 до 421,66±76,27 ммоль/л ($p<0,0001$), соответственно.

Таким образом, в исследованиях PICXEL и PREMIER уровень мочевой кислоты достоверно повышался при применении комбинации полных терапевтических доз периндоприла и индапамида, но оставался в пределах допустимых значений.

Следует отметить, что интерпретировать результаты исследований PICXEL и PREMIER следует осторожно. Хотя оба исследования были проспективными, данные были проанализированы ретроспективно. Более того, титрование дозы периндоприла/индапамида до 8 мг/2,5 мг проводилось по мере необходимости и не у всех пациентов, включенных в исследование. Более полная информация о переносимости и безопасности комбинации периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг может быть получена в проспективных исследованиях (следует отметить, что проведение такого специального исследования не планируется) или в реальной клинической практике.

Заключение

Таким образом, применение высокодозовой фиксированной комбинации периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг приводит к эффективному снижению АД и позволяет достигать целевых уровней у больных, не ответивших на терапию другими препаратами, в том числе, на комбинированную терапию, основанную на блокаторах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Дополнительное снижение АД при использовании комбинации периндоприл А/индапамид в дозах от 2,5 мг/0,625 мг до 10 мг/2,5 мг сопровождается усилением

органопротективного эффекта (регресс гипертрофии левого желудочка и уменьшение альбуминурии), причем в ряде случаев органопротективный эффект не зависит от степени снижения АД.

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии, 2010, 3, 5-27.
2. 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. Hypertension, 2007, 25 (6), 1105-1187.
3. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press., 2009, 18 (6), 308-347.
4. Myers M., Asmar R., Leenen F. et al. Fixed low-dose combination therapy in hypertension — a dose response study of perindopril and indapamide. J. Hypertens., 2000, 18, 317-325.
5. Dahlöf 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, 2063-2070.
6. Mogensen C., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension, 2003, 41, 1063-1071.
7. Gosse P. Perindopril/indapamide combination in the first-line treatment of hypertension and end-organ protection. Expert Rev. Cardiovasc. Ther., 2006, 4, 319-333.
8. 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, 8, 144.
9. Kang S., Wu Y., An N. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. Clin. Ther., 2004, 26, 257-270.
10. PRETERAX 2 mg/0,625 mg tablet. European summary of product characteristics. Servier International, Neuilly sur Seine, France. 11/2003.
11. ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabet Med., 2005, 22, 882-888.
12. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N. Engl. J. Med., 2008, 358, 1887-1898.
13. BI PRETERAX 4 mg/1,5 mg tablet. European summary of product characteristics. Servier International, Neuilly sur Seine, France. 11/2002.
14. Pella D. Stratification of cardiovascular risk and evidence based medicine hypertension treatment FORTE. Suppl. J. Hypertens., Abstract ESH, Jun 2010.

Efficacy and safety of high-dose fixed perindopril A/indapamide combination in hypertensive patients

Zh.D.Kobalava, Yu.V.Kotovskaya, E.A.Pavlova

The authors discuss the efficacy and safety of perindopril 10 mg/indapamide 2,5 mg fixed combination in patients with arterial hypertension.

Key words. *Arterial hypertension, fixed high-dose combination, perindopril/indapamide.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2011, 20 (5), 51-57.