

Абдуллаева Г.Ж., Халикова А.Б., Хамидуллаева Г.А., Курбанов Р.Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Республиканский специализированный центр кардиологии

г. Ташкент, Республика Узбекистан

Abdullayeva G.J., Khalikova A.B., Khamidullaeva G.A., Kurbanov R.D.

CLINICAL EFFICACY OF COMBINATION THERAPY WITH PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

Republican Specialized Center of Cardiology

Tashkent, Republic of Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить гипотензивную и органопротективную эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы исследования. Согласно протоколу в исследование было включено 23 пациента с I-II степенью АГ (ESC/ESH 2013) обоего пола. Всем больным назначался комбинированный препарат Амра форте (GMP, Грузия), содержащий периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг. На этапе до лечения и 12-недель терапии измеряли офисное АД по методу Короткова и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) («Регистратор BR-102 plus» (SCHILLER, Switzerland)). Антиремоделирующая эффективность оценивалась по динамике показателей эхогеометрии сердца и ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Также оценивалась клиническая переносимость и метаболические эффекты препарата. Параметры центральной гемодинамики и жесткости сосудов измерялись методом аппланационной тонометрии. Результаты представлены как $M \pm SD$.

Результаты исследования. 12-недельная комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью со снижением АДср на 18% и достижением целевого уровня АД у 100% больных мягкой и умеренной АГ. По данным СМАД отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД, а также достоверное снижение скорости утреннего подъема САД. При этом не были отмечены эпизоды ночной гипотензии. Достоверная антиремоделирующая эффективность периндоприла и индапамида выражается в снижении показателя ИММЛЖ, уменьшении КДР и достоверном уменьшении толщины КИМ на фоне 12-недельной терапии. 12-недельная комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом продемонстрировала нефропротективную эффективность, выражающуюся в достоверном снижении уровня креатинина крови и в почти двукратном снижении уровня МАУ. Периндоприл и индапамид в режиме комбини-

SUMMARY

Aim: to study hypotensive and organo-protective efficacy of combination therapy with perindopril and indanamide in patients with mild and moderate arterial hypertension.

Material and methods. According to the protocol in the study included 23 patients with I-II grade of arterial hypertension (ESC/ESH 2013), of both genders. All patients took the combination preparation Amra forte (GMP, Georgia), containing 4 mg of perindopril and 1.25 mg of indapamide. At the stage before the treatment and 12 weeks of therapy was measured an office blood pressure by Korotkov's method and carried out ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ("BR-102 plus Recorder" (SCHILLER, Switzerland)). Antiremodeling efficacy was assessed by the dynamics of cardiac echo geometry and ultrasound (US) of vessels parameters. Also was evaluated the clinical tolerance and metabolic effects of the drug. The parameters of central hemodynamics and vascular stiffness were measured by applanation tonometry. Results are presented as $M \pm SD$.

Results of research. 12-week combination therapy with perindopril and indapamide is characterized by high antihypertensive efficacy, with a decrease in mean blood pressure to 18%, and achievement the target level of blood pressure in 100% patients with mild and moderate arterial hypertension. According to the ABPM showed a significant decrease of average daily SBP and DBP, as well as a significant decrease in the speed of morning SBP surge. Thus it was not marked episodes of hypotension at night. Reliable antiremodeling efficacy of perindopril and indapamide is expressed in reducing LVMI, reducing of EDD and reliably reducing the thickness of IMC against the background of 12-week treatment. 12-week combination therapy with perindopril and indapamide showed renal protection efficiency, expressing in a significant decrease in blood creatinine level and almost twofold reduction of MAU level. Perindopril and indapamide in the mode of combination therapy in patients with mild and moderate arterial hypertension showed metabolic neutrality in relation to lipid and carbohydrate metabolism, clinical safety. A side effect as dry

рованной терапии у больных мягкой и умеренной АГ показал метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обменов, клиническую безопасность. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен лишь у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%).

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии периндоприла и индапамида при наличии достоверной кардио-, вазо- и нефропротекции, метаболической нейтральности и клинической безопасности, что рекомендует препарат для лечения больных с мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия левого желудочка, периндоприл/индапамид.

cough was observed in one patient only at the end of 12-weeks treatment (4.3%).

Conclusion. Therefore, our research showed a high antihypertensive efficacy of combination therapy with perindopril and indapamide with the available cardio-, vaso-, and nephroprotection, metabolic neutrality and clinical safety that recommends the preparation for the treatment of patients with mild and moderate arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, intima-media thickness, microalbuminuria, perindopril, indapamide.

Сведения об авторах:

Халикова Азиза Бахтияровна	врач-кардиолог поликлиники, Республиканский специализированный центр кардиологии, тел: +998909015742
Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна	доктор медицинских наук, руководитель лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский специализированный центр кардиологии Ташкент, Республика Узбекистан, тел: +998935769955
Курбанов Равшанбек Давлетович	директор, Республиканский специализированный центр кардиологии, профессор, доктор медицинских наук
Автор, ответственный за связь с редакцией: Абдуллаева Гузаль Жалолиддиновна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский специализированный центр, тел: +998977443596, e-mail: guzal-abdullaeva@bk.ru, 100000, Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-улугбековский район, ул. Исмоилий, 2-23

Эпидемиологические исследования среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) отчетливо продемонстрировали зависимость возникающих сердечно-сосудистых осложнений от уровня артериального давления (АД), состояния углеводного обмена, липидного спектра крови.

Согласно результатам клинических многоцентровых исследований, риск, обусловленный повышением АД, не является необратимым, а снижается при лечении АГ у мужчин и женщин любого возраста [1]. Контроль за АД антигипертензивными средствами – важный, но не единственный шаг, позволяющий снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективная терапия 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 [2, 3]. 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 [4]. По данным исследования ПИФАГОР, наиболее часто врачами используется фиксированная комбинация (ФК) периндоприла и индапамида [5]. Эффективность этой комбина-

ции изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [6-11].

Комбинация периндоприл/индапамид 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 [12]. Дополнительные аргументы в пользу этого подхода были получены в исследовании ADVANCE, в котором добавление фиксированной комбинации периндоприл/индапамид в низких/средних дозах к обычному лечению привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом [13]. Появление фиксированной комбинации этих препаратов в высоких дозах существенно расширяет терапевтические возможности для пациентов, уже получающих комбинированную терапию, и упрощает лечеб-

ный режим для больных, принимающих два препарата по отдельности, что потенциально способствует улучшению приверженности к лечению.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение гипотензивной и органопротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно протоколу в исследование включались больные с I-II степенью АГ (ESC/ESH 2013), в возрасте 30-60 лет, обоего пола, без тяжелых сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (острый ИМ, ХСН, цереброваскулярные заболевания, аритмии сердца, СД), в количестве 23 пациента. Комбинированный препарат Амра-форте (GMP, Грузия), содержащий периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг, назначался ранее не леченым больным с АГ, или после недельного периода отмыкания предыдущей антигипертензивной терапии, больным, не достигшим целевых уровней АД. Всем больным на этапе до лечения и 12-недель терапии измеряли офисное АД по методу Короткова и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) («Регистратор BR-102 plus» (SCHILLER, Switzerland)).

Антиремоделирующая эффективность оценивалась по динамике показателей эхогеометрии сердца и ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Также оценивалась клиническая переносимость и метаболические эффекты препарата. Эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method [14], определение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ), биохимические исследования для определения уровня липидов, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты крови (до лечения и на 12-й неделе терапии). Уровень микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче определялся методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания), позволяющего оценить МАУ в пределах 30-300 мг/л и выше.

Методом аппланационной тонометрии с использованием аппарата SphygmoCor («AtCor Medical», Австралия) изучались: центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), центральное пульсовое давление (цПД), аортальная аугментация (АА), индекс аугментации (Ах), скорость пульсовой волны (СПВ), по которым давалось заключение о ригидности сосудистой стенки.

При появлении побочных явлений заполнялась соответствующая анкета с указанием причин выбывания больного из исследования. Начальная доза препарата составила 4/1,25 мг/сут, титрование дозы препарата проводилось через каждые 2 недели терапии. При достижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) доза препарата не увеличивалась, при недостижении целевого уровня АД доза увеличивалась каждые 2 недели до достижения максимальной дозы – 8/2,5 мг/сут.

Статистические методы исследования проводились с использованием программ пакета Microsoft Office Excel–2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых и зависимых выборок использовали t- критерий Стьюдента, в том числе парный. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных больных ($n=23$, 13 женщин и 10 мужчин) АГ I степени составила 52,2%, АГ II степени – 47,8%, что в целом характеризовало мягкую и умеренную гипертензию. До начала терапии систолическое АД (САД) составило $147,39 \pm 10,44$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,04 \pm 7,64$ мм рт. ст. (табл. 1). Средний возраст больных составил $44,61 \pm 11,5$ лет, длительность АГ $5,08 \pm 4,68$ лет. У 52,2% пациентов выявлено ожирение I-II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), всего 2 пациента были с нормальной массой тела, остальные – с повышенной массой тела. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2013 года [15] выявлена у 86,96% больных, при этом у женщин – в 100% случаев, у мужчин – в 70% случаев. В 91,3% случаев выявлялась дислипидемия, в 56,5% случаев – утолщение КИМ и у 45,5% больных повышена жесткость сосудов. Таким образом, по стратификации риска больных АГ более половины имели высокий сердечно-сосудистый риск.

После проведенного скринингового обследования больным назначался препарат Амра-форте (периндоприл+индапамид, GMP, Грузия) начальная доза составила 4/1,25 мг/сут однократно. Как было описано выше, доза препарата титровалась каждые 2 недели, и таким образом к 12-недели терапии среднесуточная доза периндоприла составила $4,09 \pm 1,61$ мг, а индапамида – $1,28 \pm 0,5$ мг.

12 недельная комбинированная терапия препаратом Амра-форте показала высокую антигипертензивную эффективность

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ, прошедших трехмесячную комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом

Показатели	Больные АГ, N=23
Средний возраст, лет	$44,61 \pm 11,5$
Длительность АГ, годы	$5,08 \pm 4,68$
САД, мм рт. ст.	$147,39 \pm 10,08$
ДАД, мм рт. ст.	$93,04 \pm 7,64$
АДср, мм рт. ст.	$111,16 \pm 8,08$
ИМТ, кг/м ²	$30,11 \pm 4,43$
ГЛЖ	20(86,96%)
РЕ/РА <1,0	12(52,17%)

Таблица 2. Гипотензивная эффективность трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23)

Показатели	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	АДср.
До лечения	147,39±10,44	93,04±7,64	111,16±8,32
На фоне терапии	117,83±5,18	77,39±4,49	90,87±4,41
Степень снижения АД	-20,06±5,07%	-16,34±8,2%	-18,04±6,34%
Достижение целевого АД	100%	100%	100%
Достоверность различий	0,0001	0,0001	0,0001

ность, которая оценивалась по степени снижения среднего АД (АДср.) >15% и по достижению целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). Отмечено достоверное снижение САД, ДАД, АДср., с высокой степенью снижения САД на -20,06±5,07%, ДАД на -16,34±8,2% и АДср. на -18,04±6,34%. При этом целевой уровень САД достигли 100% больных, ДАД – 100% больных, а одновременно САД и ДАД – 100% больных (табл. 2).

По данным СМАД отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД, с тенденцией к снижению средненочных показателей САД и ДАД (табл. 5). На фоне 12-недельной терапии Амрой форте достоверно уменьшился индекс нагрузки (ИН) дневного САД, при этом прослеживалась тенденция к снижению ИН дневного ДАД. ИН ночных показателей АД также уменьшился, но без статистической достоверности. Ещё одним важным показателем является скорость утреннего подъёма (СУП) АД, так как частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) выше именно в ранние утренние часы. На фоне терапии СУП САД достоверно снизилась, тогда как СУП ДАД уменьшалась недостоверно.

Достижение целевого уровня АД у больных обеспечивало органопротективную эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом, выражающуюся в достоверном регрессе ГЛЖ, улучшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии. Так, обратное развитие ГЛЖ оценивалось по динамике массы миокарда левого желудочка

(ММЛЖ), индексированного показателя массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и конечного диастолического размера ЛЖ (КДР) (табл. 3). По динамике эхокардиографических показателей на фоне 12-недельной терапии периндоприлом и индапамидом можно охарактеризовать значительную кардиопротективную эффективность, что выражалось в достоверном снижении ММЛЖ и ИММЛЖ при достоверном уменьшении КДР ЛЖ. При этом влияния препарата на диастолическую функцию ЛЖ не отмечено. Достоверная кардиопротективная эффективность комбинированной терапии периндоприла и индапамида сопровождалась выраженной вазопротекцией, что отмечено достоверным уменьшением толщины КИМ общей сонной артерии, а также тенденцией к снижению уровня МАУ (табл. 3). Анализ динамики параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом продемонстрировал тенденцию в снижении цСАД, цДАД, цПД, АА, индекса аугментации (AI), а также скорости пульсовой волны, однако результаты не носили достоверный характер вероятно из-за малочисленности группы (n=8) (табл. 4).

Наряду с антигипертензивной и антиремоделирующей эффективностью гипотензивных препаратов немаловажно влияние на метаболические процессы, в частности на уровень липидов и глюкозы крови, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как отмечено, до начала терапии у 91,3% больных выявлена дислипидемия (ДЛП), у 13% больных отмечалась нарушенная гликемия на-

Таблица 3. Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23)

Параметры	До лечения	P	После лечения
ТМЖП (см)	1,04±0,1	>0.05	1,01±0,10
ТЗСЛЖ (см)	0,89±0,1	=0.064	0,87±0,08
КДО/ММЛЖ (мл/г)	0,60±0,05	>0.05	0,70±0,42
КДР (см)	5,18±0,52	0.02	5,09±0,49
КСР (см)	3,17±0,46	>0.05	3,06±0,36
ФВ (%)	79,78±8,21	>0.05	80,62±7,78
РЕ/РА	0,99±0,33	>0.05	1,05±0,33
ФИР (сек)	98,11±18,22	>0.05	104,11±14,03
ФИН (сек)	105,26±13,55	>0.05	104,09±18,02
ММЛЖ (г)	218,29±45,79	=0.000	203,86±43,65
ИММЛЖ (г/м²)	137,32±22,15	=0.000	129,3±21,58
КИМ (мм)	0,98±0,31	=0,041	0,82±0,19
МАУ (мг/24 ч)	21,81±53,60	>0.05	12,92±14,95

Примечание: P– достоверность различий в процессе терапии

Таблица 4. Динамика параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=8)

Показатели	До лечения	P	После лечения
цСАД, мм рт. ст.	122,38±14,68	>0.05	113,13±11,27
цДАД, мм рт. ст.	88±9,65	>0.05	84±14,31
цПД, мм рт. ст.	34,38±12,50	>0.05	29,13±8,85
АА, мм рт. ст.	8,75±4,53	>0.05	6,13±5,49
AI, %	23,25±7,15	>0.05	21,75±14,68
СПВ, м/с	8,5±2,26	>0.05	7,71±1,66

Примечание: P– достоверность различий в процессе терапии

Таблица 5. Динамика показателей СПАД на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23).

Показатель	До лечения	P	После лечения
Ср.суточное САД (мм рт. ст.)	137,05±12,0	0,017	129±9,89
Ср.суточное ДАД (мм рт. ст.)	84,76±8,46	0,008	78,84±5,59
Ср.суточное АДср (мм рт. ст.)	109,38±8,39	0,002	101,68±7,76
Ср.дневное САД (мм рт. ст.)	138,24±13,16	0,034	130,37±11,08
Ср.дневное ДАД (мм рт. ст.)	86,43±8,67	0,011	80,37±6,63
Ср.ночное САД (мм рт. ст.)	132,35±14,59	0,059	125,42±9,02
Ср.ночное ДАД (мм рт. ст.)	78,25±8,48	>0.05	74,79±5,52
Макс. САД (мм рт. ст.)	169,71±16,28	0,001	154,26±14,24
Макс. ДАД (мм рт. ст.)	110±14,89	0,021	101,26±9,33
Мин. САД (мм рт. ст.)	97,81±17,93	>0.05	92,79±14,23
Мин. ДАД (мм рт. ст.)	51,47±13,22	>0.05	48,37±11,91
СНС САД (%)	2,05±10,22	>0.05	5,26±8,59
СНС ДАД (%)	6,4±10,47	>0.05	7±7,5
СНС АДср (%)	3,92±10,96	>0.05	5,11±6,93
Вар САД дн (мм рт. ст.)	15,55±5,11	>0.05	14,7±4,45
Вар ДАД дн (мм рт. ст.)	12,0±3,98	>0.05	12,41±4,02
Вар САД н (мм рт. ст.)	12,85±4,49	>0.05	14,85±7,24
Вар ДАД н(мм рт. ст.)	11,42±4,48	>0.05	11,72±5,09
Инд. нагр. САД днем(%)	44,43±31,17	0,042	26,58±26,41
Инд. нагр. ДАД днем(%)	36±28,3	0,058	22,32±18,4
Инд. нагр. САД ночью (%)	72,15±30,38	>0.05	60,47±22,64
Инд. нагр. ДАД ночью (%)	41,3±29,6	>0.05	30,84±21,3
СУП САД (мм рт. ст./ч)	25,29±16,25	0,005	14,08±8,49
СУП ДАД (мм рт. ст./ч)	15,79±8,59	>0.05	14,16±10,47

Примечание: P– достоверность различий в процессе терапии

тощак, у 26,1% больных выявлена гиперурикемия. Больным с ДЛП липидкорректирующая терапия не назначалась, рекомендовалось придерживаться гиполипидемической диеты. На фоне 12-недельной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом не отмечено негативного влияния на показатели липидного спектра и глюкозы крови, что свидетельствовало о метаболической нейтральности проведенной антигипертензивной терапии (табл. 6). Однако следует отметить достоверное снижение уровня креатинина крови на

фоне терапии, что свидетельствовало о хорошей нефропротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом. Комбинация периндоприла и индапамида в среднесуточной дозе 4,09±1,61/1,28±0,50 мг была клинически безопасна при применении в течении 12 недель. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%). Все включенные в исследование больные (n=23) завершили 12-недельное наблюдение, приверженность пациентов к терапии

Таблица 6. Динамика биохимических показателей на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23)

Показатель	До лечения	P	После лечения
Сахар, ммоль/л	5,64±0,98	>0.05	5,34±0,86
Креатинин, мкмоль/л	90,26±18,37	=0,000	88,22±18,09
СКФ	78,18±16,49	>0.05	81,56±18,86
Мочевая кислота, мг/дл	5,16±1,34	>0.05	5,94±1,64
ОХС, мг/дл	222,35±47,61	>0.05	220,91±47,62
ТГ, мг/дл	156±56,94	>0.05	159,87±66,84
ХС ЛПНП, мг/дл	140,13±42,44	>0.05	133,74±45,38
ХС ЛПВП, мг/дл	47,65±10,47	>0.05	50,04±10,81
ИА	3,84±1,07	>0.05	3,6±1,11

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИА – индекс атерогенности. СКФ – скорость клубочковой фильтрации

была высокой.

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии периндоприла и индапамида, при наличии достоверной кардио-, вазо-, и нефропротекции, метаболической нейтральности и клинической безопасности, что рекомендует препарат для лечения больных с мягкой и умеренной АГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинация периндоприл/индапамид имеет весомую научно-доказательную базу по снижению количества сердечно-сосудистых событий и защите органов мишеней. Например, исследование PROGRESS показало, что комбинация периндоприл/индапамид может предотвращать цереброваскулярные заболевания, с высокой степенью эффективности, защищая пациентов от повторных инсультов и других цереброваскулярных событий [16]. Исследование ADVANCE продемонстрировало возможность улучшения прогноза у пациентов с диабетом при лечении фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид [13]. Исследование HYVET – это единственное исследование, которое демонстрирует эффективное лечение АГ пожилых пациентов старше 80 лет и улучшение прогноза [17].

Большинство ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы продемонстрировали способность уменьшать выраженность альбуминурии у пациентов с АГ и оказывать защитное действие на почки (вторичная профилактика), однако лишь немногие препараты этой группы предотвращают возникновение микроальбуминурии (первичная профилактика). Так, в исследовании Micro-HOPE смертность действительно снизилась, тем не менее лечение оказалось неэффективным в плане предотвращения новых случаев микроальбуминурии, что крайне важно для первичной профилактики [18].

Кроме того, учитывая, что эти почечные маркеры являются сильными предикторами сердечно-сосудистых событий, только комбинация периндоприл/индапамид подтвердила эффективность не только на всех стадиях патогенеза нефропатии, но и в снижении того, что наиболее важно для пациентов – смертности. Такие эффекты комбинации периндоприл/индапамид как улучшение микроциркуляции в конечных органах и защитное действие на почки, позволяют объяснить

результаты исследования ADVANCE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, в котором наблюдалось снижение общей смертности на 14% ($p=0,025$), обусловленное главным образом, снижением сердечно-сосудистой смертности на 18% ($p=0,027$). В настоящее время нет других опубликованных доказательств одновременного снижения сердечно-сосудистой или общей смертности, за исключением исследования ADVANCE с применением комбинации периндоприл/индапамид, в котором снижение риска почечных событий сочеталось с достоверным благоприятным влиянием лечения на сердечно-сосудистую и общую смертность. В нашем исследовании продемонстрировано достоверное снижение уровня креатинина крови в сочетании с 2-х кратным снижением уровня МАУ на фоне терапии, что свидетельствовало о хорошей нефропротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом.

Наше исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность с достижением целевого уровня АДср у 100% больных с мягкой и умеренной АГ. Отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД с тенденцией к снижению средненочных показателей САД и ДАД, при этом эпизодов гипотонии не наблюдалось, переносимость препарата была хорошей.

Исследование IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes study) показало, что подъем утреннего давления является фактором риска сердечно-сосудистых событий независимо от АД в течение суток или падения АД в ночное время [19]. Таким образом контроль утреннего АД особенно важен для предупреждения развития сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, не все антигипертензивные препараты, назначаемые однократно в сутки, способны поддерживать АД в течение 24 часов. Эффекты антигипертензивных препаратов на подъемы утреннего давления различны, в зависимости от механизма действия и длительности эффекта. Периндоприл снижает и контролирует АД 24 часа, имея Т/Р (Through-peak ratios) между 75% и 100% [20, 21]; индапамид также демонстрирует адекватный 24 часовой контроль АД [22]. Именно длительный эффект комбинации периндоприл/индапамид повлиял на хороший контроль утреннего АД и в нашем исследовании.

Достижение обратного развития поражения органов мишеней и снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии антигипертензивными препаратами является основным требованием к препарату, как лекарству первой линии в лечении АГ. Комбинация периндоприл/индапамид имеет убедительную доказательную базу в этом отношении, которые были продемонстрированы в исследованиях ADVANCE, PROGRESS, HYVET, FALCO FORTE, SKIF [12,13,16,17,23]. Указанные побочные эффекты периндоприла, основываются на высокой липофильности молекулы препарата и высокой степени блокирования тканевого АПФ, что во многом отличает его от других иАПФ. Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам, обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилирующими свойствами [24,25]. Наряду со свойствами классического тиазидного диуретика обладает и свойствами антагонистов кальция, что благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта и предопределяет его более высокую эффективность и органопroteкцию при АГ [26-28]. Наши результаты также показали возможность регресса ГЛЖ, улучшение эндотелиальной функции, выражающееся достоверным уменьшением толщины КИМ общей сонной артерии, а также тенденцией к снижению уровня МАУ, что в свою очередь благоприятно влияет на прогноз больных АГ.

Ингибиторы АПФ и тиазидоподобный диуретик как классы антигипертензивных препаратов характеризуются метаболической нейтральностью, а в ряде случаев положительным влиянием на метаболические процессы. Комбинация периндоприл/индапамид не оказывала негативного влияния на ли-

пидный спектр крови и уровень глюкозы, в чем мы убедились в нашем исследовании, и хорошо переносилась больными. Комбинация периндоприл/индапамид в среднесуточной дозе $4,09 \pm 1,61/1,28 \pm 0,50$ мг была клинически безопасна при применении в течение 12 недель. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен лишь у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%).

ВЫВОДЫ

1. 12-недельная комбинированная терапия Амрой форте (комбинацией периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг) характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью со снижением АД_{ср} на 18% и достижением целевого уровня АД у 100% больных мягкой и умеренной АГ.

2. По данным СМАД отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД, а также достоверное снижение скорости утреннего подъема САД. При этом не были отмечены эпизоды ночной гипотензии.

3. Достоверная антиремоделлирующая эффективность периндоприла и индапамида выражается в снижении показателя ИММЛЖ, уменьшении КДР и достоверном уменьшении толщины КИМ на фоне 12-недельной терапии.

4. 12-недельная комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом продемонстрировала нефропротективную эффективность, выражающуюся в достоверном снижении уровня креатинина крови и в почти двукратном снижении уровня МАУ.

5. Амра форте в режиме комбинированной терапии у боль-

ных мягкой и умеренной АГ показал метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обменов, клиническую безопасность. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен лишь у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. *J. Hypertens.* 2009;27: 2121–2158.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010;3:5-26.
3. 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.
4. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy *Eur Heart J* 2011;32:2499-2506.
5. 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.
6. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамида у пациентов с артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). *Кардиоваск тер и проф* 2007;8:21-27.
7. 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 Гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. *Системные гипертензии* 2010;4:41-48.
8. 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.
9. 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;23:20632070.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med.* 2005; 22: 882-888.
 14. Devereux R., Pini R., Aurigemma G., Roman M. Measurement of left ventricular mass: methodology and expertise. *J Hypertens.* 1997;15:801-809.
 15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
 16. 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.
 17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
 18. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
 19. Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension.* 2010;55:1040-1048.
 20. Yusoff K, Razak TA, Yusof N, et al. Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Clin Pract.* 1999;53:277-280.
 21. Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. *Can J Cardiol.* 1996;12:1191-1196.
 22. Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, et al. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32:673-678.
 23. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования "СКИФ-2". *Лики Украши* 2010;8: 144.
 24. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;3(28):189-235.
 25. Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. *E-J ASC Council Cardiology Practice* 2010;35(18)/ URL:www.escardio.org
 26. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справ.поликлин.врача* 2011;8:31-4.
 27. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справ.поликлин.врача* 2013;7:37-41.
 28. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Рос.кардиол.журн.* 2013;3:62-6.