

И.С. Карпова, С.П. Соловей, С.А. Мацкевич
**«Индаприл*» –
комбинированный антигипертензивный препарат
отечественного производства**

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Существует два варианта стартовой терапии артериальной гипертензии (АГ): назначение небольших доз одного препарата с последующим их увеличением и затем добавлением второго или третьего препарата при недостаточном эффекте монотерапии либо сразу назначение комбинации лекарственных средств [1]. Клиническая практика показывает, что эмпирический подбор антигипертензивного препарата в виде монотерапии — достаточно длительная процедура, которая редко является эффективной и повышает риск развития нежелательных реакций, снижая приверженность пациентов к лечению.

На сегодняшний день эссенциальная АГ рассматривается как гетерогенное заболевание, обусловленное наличием большого количества факторов, способствующих развитию вазоконстрикции и поддержанию высокого артериального давления (АД) [2]. Основными патогенетическими механизмами развития АГ являются повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперстимуляция симпатической нервной системы и задержка в организме натрия. Вот почему монотерапия АГ, несмотря на увеличение дозы препарата, эффективна менее чем в 50% случаев.

Назначение рациональной комбинации антигипертензивных средств может осуществляться либо в произвольном виде, либо путем применения лекарственных форм с фиксированными дозами. Выбор последних помимо антигипертензивного эффекта обеспечивает простой и удобный режим приема, что способствует повышению приверженности больных АГ к лечению. При создании таких лекарственных средств выбирается оптимальное сочетание их доз с оценкой критериев «эффективность/переносимость». Важно то, что фармакокинетические профили препаратов, входящих в состав фиксированных

*«Периндоприл Плюс» переименовано в «Индаприл» 13 ноября 2013 г. в связи с перерегистрацией в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь.

комбинаций, не изменяются. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств различаются между собой. Существуют полнодозовые, низкодозовые и очень низкодозовые комбинации. Принципиальным отличием двух последних вариантов является применение составляющих их компонентов в существенно меньших дозировках по сравнению с теми, которые используются в режиме монотерапии (1/2—1/4 эффективной дозы). Преимущества такого подхода — обеспечение синергизма действия отдельных компонентов и снижение вероятности развития побочных эффектов. Комбинированное лечение АГ (особенно низкодозовые и очень низкодозовые комбинации) рекомендуется объединенным Национальным Комитетом по диагностике, изучению и лечению АГ (JNC-VI) [3], а также прописано в руководстве ВОЗ/МОАГ по лечению гипертонии [4].

Наиболее выгодной комбинацией антигипертензивных препаратов является сочетание диуретика и ингибитора АПФ. При терапии диуретиками, особенно в высоких дозах, может происходить компенсаторная активация РААС, приводящая к снижению их гипотензивного эффекта. Добавление к терапии ингибитора АПФ нивелирует возникающий отрицательный нейрогуморальный эффект, повышая вероятность ответа больного на лечение до 80% по сравнению с монотерапией диуретиком. Наоборот, присоединение к ингибиторам АПФ диуретика значительно повышает чувствительность к ним тканей, что позволяет чаще достигать гипотензивного эффекта. Кроме того, возникающая при лечении АГ мочегонными препаратами гипокалиемия может быть скорректирована присоединением ингибиторов АПФ, которые способны уменьшать экскрецию калия. Наконец, ингибиторы АПФ сами по себе являются слабыми натрийуретиками, что усиливает эффект диуретиков при их сочетанном применении. Таким образом, добавление тиазидного или тиазидоподобного диуретика к ингибитору АПФ позволяет добиться целевого уровня АД приемом меньших доз препаратов вследствие их синергичного действия.

«Индаприл» — комбинированное лекарственное средство отечественного производства, представитель очень низкодозовой фиксированной комбинации, содержащий в своем составе ингибитор АПФ периндоприла третбутиламиновую соль в дозе 2 мг и диуретик индапамид 0,625 мг (соответственно 1/2 и 1/4 эффективной дозы этих препаратов, используемых для лечения АГ в виде монотерапии).

Нами была проведена оценка антигипертензивного эффекта препарата «Индаприл» (производство УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) у 15 больных АГ II ст. обоего пола (8 женщин, 7 мужчин) в возрасте $51,6 \pm 6,86$

года. Препарат назначался в дозе 2 мг/0,625 мг. В ходе исследования у двух пациентов суточная доза препарата удваивалась. Длительность лечения составила 4 недели. Случаев досрочного выхода больных из исследования не было.

Динамику АД оценивали с помощью традиционного его измерения во время контрольных визитов через 2 и 4 недели лечения. В исходном состоянии и в конце курса терапии выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД), которое позволяет определить средние величины АД в течение суток, в периоды бодрствования и сна, оценить вариабельность и циркадный ритм АД. К преимуществам СМАД относятся возможность зарегистрировать АД в обычной для больного обстановке и более высокая воспроизводимость результатов СМАД по сравнению с клиническими измерениями. Суточное мониторирование АД проводили с помощью неинвазивной портативной системы Oxford, интервалы между измерениями составляли 15 минут в дневное и 30 минут в ночное время суток. Анализировали усредненные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, индекс времени (ИВ) — процент измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы, от общего числа измерений — в дневное и ночное время, за сутки в целом, а также суточный индекс (СИ), отражающий суточный профиль АД. За пороговый уровень принимали уровень САД/ДАД ниже 120/80 мм рт. ст. за ночь, 140/90 мм рт.ст. за день, 130/80 мм рт. ст. за сутки. В зависимости от степени ночного снижения АД выделяли несколько типов суточного профиля. I тип — нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (10—20%) («диппер»). II тип — недостаточная степень ночного снижения АД (0—10%) («нондиппер»). III тип — чрезмерное снижение АД в ночное время (> 20%) («овердиппер»). IV тип — устойчивое повышение ночного АД, инвертированный характер суточной кривой: показатели АД в ночное время превышают дневные (ночной пик) («найтпикер»).

В процессе лечения проводилась оценка качества жизни пациентов с использованием анкеты ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.), а также оценка сравнительной безопасности изучаемого препарата по шкале UKU. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ «Statistica» с использованием критерия Стьюдента и программы MS Excel'2000.

Уже через 2 недели под действием «Индаприла» произошло достоверное снижение офисного АД ($P < 0,001$) (табл. 1).

Только двум больным в связи с недостаточным эффектом пришлось удвоить дозу препарата. Достоверный гипотензивный эффект лечения

Результаты офисного измерения АД в динамике (M±s)

АД, мм рт.ст.	Исходно	Через 2 нед.	Через 4 нед.
САД	156,3±7,19	132,0±7,51*	125,5±3,78*
ДАД	96,0±5,07	84,0±4,71*	81,0±2,07*

* Достоверные различия в сравнении с исходными данными (P<0,001).

Таблица 1

сохранялся и через 4 недели. Под действием «Индаприла» через 2 недели произошло снижение САД/ДАД на 15,4%/12,5%, а через 28 дней — на 19,9%/15,6% и 17,4%/13,6% соответственно. Значения офисного АД через 4 недели достигли целевого уровня у всех пациентов.

Результаты СМАД в динамике (M±s)

АД, мм рт. ст.	Исходно	После лечения
САД суточное	133,8±10,14	126,2±9,14*
САД дневное	137,9±9,74	129,7±10,08*
САД ночное	114,6±13,37	114,4±10,60
ДАД суточное	81,1±8,89	78,1±6,79
ДАД дневное	84,7±8,81	81,1±7,44
ДАД ночное	68,0±10,73	68,2±8,30

* Достоверные различия в сравнении с исходными данными (P<0,05).

Таблица 2

Традиционное офисное измерение АД было дополнено результатами СМАД. Цифры среднесуточного, среднедневного и средненочного АД обследованных больных представлены в табл. 2.

Результаты динамики показателя индекса времени гипертонии при СМАД (M±s)

Показатель, %	Исходно	После лечения
ИВ САД сут.	37,8±24,2	28,3±20,1
ИВ САД дн.	37,4±24,1	25,3±23,5
ИВ САД н.	40,3±35,7	31,2±29,1
ИВ ДАД сут.	32,1±25,4	24,6±20,1
ИВ ДАД дн.	36,6±27,6	25,1±23,2
ИВ ДАД н.	20,3±26,4	18,5±19,6

Таблица 3

СМАД показало, что под влиянием лечения произошло достоверное снижение САД за сутки и за день, появилась тенденция к снижению ДАД в течение всего периода мониторинга.

При СМАД проводилась также оценка продолжительности повышенного АД по индексу времени. Этот показатель рассчитывается как процент измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы, от общего числа измерений — в дневное и ночное время, за сутки в целом. Под влиянием лечения произошло снижение ИВ АД за сутки, в дневное и ночное время (табл. 3).

При СМАД проводилась также оценка про-

Наблюдалось также положительное воздействие препарата «Индаприл» на циркадный ритм АД. У 5 пациентов с исходно благоприятным суточным профилем АД он сохранялся. У одного больного терапия препаратом в течение месяца привела к переходу из ранее неблагоприятного к прогностически более положительному профилю АД («нондиппер» перешел в разряд «диппер»). Один больной «диппер» перешел в разряд «нондиппер», а другой остался «нондиппером». В пяти случаях прекратилось чрезмерное ночное снижение АД. Гипотензивный эффект препарата, принятого один раз в сутки, сохранялся и в ранние утренние часы, обеспечивая адекватный контроль АД и предупреждение сосудистых катастроф.

Гипертонические кризы в процессе проводимой терапии не отмечены. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не зарегистрировано. Оценка качества жизни пациентов с использованием анкеты ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.) выявила его повышение.

Таким образом, «Индаприл» проявил свою антигипертензивную активность, хорошую переносимость, положительное влияние на качество жизни и может быть рекомендован к применению у больных с артериальной гипертензией как в качестве стартовой терапии, так и на последующих этапах лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (методические рекомендации). – Минск: Доктор Дизайн, 2007.
2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии. – М., 2004.
3. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI // Arch. Intern. Med. –1997.–Vol.157.–P.2413.
4. WHO/ISH Hypertension Guidelines Sub-committee, 1999 WHO-IGH Guidelines for the management of mild hypertension // J. Hypertens. –1999.–Vol.17.–P.151.