

# Оценка вазо- и органопротективных свойств фиксированной комбинации периндоприла/индапамида у больных артериальной гипертензией

И.В. Логачева, И.В. Иванова, Л.В. Почепцова

ГОУ ВПО Ижевская Государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

ГУЗ «Республиканский клинический диагностический центр МЗ УР», Ижевск, Россия

Логачева И.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Ижевской государственной медицинской академии; Иванова И.В. — врач Республиканского клинического диагностического центра г. Ижевска; Почепцова Л.В. — заведующая терапевтическим отделением поликлиники № 1 Республиканского клинического диагностического центра г. Ижевска.

**Контактная информация:** ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», ул. Буммашевская, д. 96–96, 426060 Ижевск, Россия. Тел.: (3412) 44–79–89. E-mail: logiv@udm.net (Логачева Ирина Вячеславовна).

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить вазо- и органопротективный эффект фиксированной низко- и полноразовой комбинации периндоприла/индапамида у больных артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование включено 56 больных с артериальной гипертензией 1–2 степени (АГ 1–2 ст.) в возрасте  $50,6 \pm 0,6$  года и 25 здоровых лиц. Фиксированная низко- и полноразовая комбинация периндоприла/индапамида (нолипрел форте) («Сервье», Франция) назначалась однократно утром в течение 12 месяцев. В динамике осуществлялся контроль «офисного» АД, субъективного состояния больных, функции эндотелия, жесткости аорты и крупных артерий, показателей, отражающих ремоделирование сердца, сосудов почек и головного мозга (выполнялись эхокардиографическое исследование, ультразвуковая доплерография почечных и мозговых сосудов на аппарате «АЛОКА 4000» с возможностью TRIPLEX-сканирования), микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации. **Результаты.** К исходу 12-го месяца терапии фиксированной низко- и полноразовой комбинацией периндоприла/индапамида у 96,3 % больных АГ 1 ст. и у 86,2 % больных АГ 2 ст. достигнут целевой уровень артериального давления, отмечалась высокая приверженность к лечению (92–99 %), установлено положительное влияние препаратов на процессы ремоделирования сердца (уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка,  $p < 0,05$ ) и сосудов (снижение жесткости и увеличение растяжимости аорты, восстановление функции эндотелия). На фоне антигипертензивной терапии уменьшилась выраженность гипертонической нефропатии и энцефалопатии, отмечено восстановление цереброваскулярной реактивности. **Заключение.** Длительная терапия фиксированной комбинацией периндоприла/индапамида у больных АГ 1–2 ст., помимо обеспечения целевого уровня АД, способствует обратному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и оказывает вазо- и органопротективные эффекты.

**Ключевые слова:** вазопротекция, органопротекция, периндоприл, индапамид.

## Vascular and organoprotective properties of fixed combination of perindopril/indapamid in hypertensive patients

I. V. Logacheva, I. V. Ivanova, L. V. Pochepctsova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Republican Clinicodiagnostic Centre, Izhevsk, Russia

**Corresponding author:** Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov st., 426034 Izhevsk, Russia. Phone: (3412) 44–79–89. E-mail: logiv@udm.net (Logachyova Irina, MD, PhD, professor at the hospital department in Izhevsk State Medical Academy).

## Abstract

**Objective.** To estimate vaso- and organoprotective effects of a fixed low- and full-dose combination of perindopril/indapamid in hypertensive patients. **Design and methods.** 56 patients with arterial hypertension of the 1–2 degrees (AH 1–2) aged  $50,6 \pm 0,6$  years old, and 25 healthy volunteers were included into an open randomized investigation. A single dose of a fixed low- and full-dose combination of perindopril/indapamid (Noliprel forte) («Servier», France) was administered for a period of 12 months. The following parameters were monitored dynamically: «office» blood pressure (BP), internal patients' state, endothelial function, aorta and large arteries stiffness, indices reflecting remodeling of the heart, renal and cerebral blood vessels (echocardiogram, sonography of renal and cerebral blood vessels at the device «АЛОКА 4000» with TRIPLEX-scanning), microalbuminuria and glomerular filtration rate. **Results.** By the end of the 12<sup>th</sup> month of therapy with

the fixed low- and full-dose combination of perindopril/indapamid 96,3 % of the AH 1 patients and 86,2 % AH 2 patients have reached the target blood pressure level; a high compliance had been observed (92–99 %), the beneficial drug effects on the remodeling of heart (decrease of the left ventricle myocardial mass index,  $p < 0,05$ ) and blood vessels (stiffness reduction, the increase of aorta extension, and endothelial function restoration) were found. The antihypertensive therapy resulted in the reduction of hypertensive nephropathy and encephalopathy, and cerebrovascular reactivity improvement. **Conclusion.** A long-term therapy with a fixed low- and full-dose combination of perindopril/indapamid in patients with arterial hypertension of the 1–2 degrees leads to the reverse cardiovascular remodeling providing with a vaso- and organoprotective effects as well as the target BP achieving.

**Key words:** vasoprotection, organoprotection, perindopril, indapamid.

*Статья поступила в редакцию: 17.06.09. и принята к печати: 24.06.09.*

### Введение

Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, приверженность к терапии при артериальной гипертензии (АГ) и достижение целевого уровня артериального давления (АД) остается весьма трудной задачей [1–3]. Очевидность профилактики сердечно-сосудистых осложнений при АГ требует коррекции структурных, гемодинамических и функциональных нарушений. Последнее диктует необходимость использования высоких доз лекарственных средств, что, естественно, увеличивает риск побочных эффектов препаратов. В связи с этим сбалансированная комбинированная фармакотерапия позволяет не только повысить эффективность, но и способна замедлить сердечно-сосудистое ремоделирование и обеспечить безопасность лечения.

Согласно Европейским рекомендациям [4] и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [5], больные при наличии высокого и очень высокого риска уже в начале лечения нуждаются в комбинированной терапии. С этой точки зрения предлагается рациональная комбинированная терапия, основанная на увеличении антигипертензивной активности, приверженности к лечению, улучшении органопротективных свойств, уменьшении вероятности побочных явлений [6]. Именно в этом ключе рассматриваются сегодня фиксированные лекарственные формы, включающие ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретик. Наибольшую доказательную базу применения имеет низко- и полноразовая комбинация периндоприла/индапамида (исследования PICXEL, REASON, PREMIER,

ADVANCE, PROGRESS), подтвердившая свою эффективность у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), у больных с поражением сосудов при АГ, при сочетании АГ и сахарного диабета и у пациентов с высоким риском инсульта [7–11]. Тем не менее комплексная оценка структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных АГ, изменения скоростных показателей кровотока на участках сосудистого русла почек и головного мозга на фоне комбинированной терапии периндоприлом/индапамидом практически не проводилась. В литературе также отсутствуют сведения, касающиеся изучения ауторегуляторных церебральных механизмов гипертензии в процессе успешного лечения АГ.

### Цель исследования

Изучить вазо- и органопротективный эффект фиксированной комбинации периндоприла/индапамида у больных АГ.

### Материалы и методы

На базе терапевтического отделения поликлиники ГУЗ «Республиканского клинического диагностического центра МЗ УР» проведено открытое клиническое исследование, в которое путем случайной выборки включено 56 амбулаторных больных гипертонической болезнью II стадии (АГ 1–2 степени) и 25 здоровых лиц. Из них больных АГ 1 ст. — 27 человек, мужчин 10 (37,0 %), женщин 17 (63,0 %), больных АГ 2 ст. — 29 человек, мужчин 12 (41,4 %), женщин 17 (58,6 %). Средний возраст больных с АГ 1 ст. составил  $50,3 \pm 1,1$  года, давность заболевания —

Таблица 1

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатели	Здоровые лица n = 25	АГ 1 степени n = 27	АГ 2 степени n = 29
Возраст, годы	49,0 ± 0,9	50,3 ± 1,1	50,9 ± 1,01
Пол, муж./жен., абс. (%)	13 (52,0)/12 (48,0)	10 (37,0)/17 (63,0)	12 (41,4)/17 (58,6)
Длительность АГ, годы	-	1,9 ± 0,2	7,1 ± 0,7
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,3 ± 0,4	24,7 ± 0,6	24,9 ± 0,6
«Офисное» САД, мм рт. ст.	122,4 ± 1,0	155,0 ± 0,9 ###	169,8 ± 1,7 ###
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	78,6 ± 1,1	90,1 ± 0,8 ###	96,7 ± 1,6 ###
Наличие ранних ССЗ, абс./%	-	26/96,3	27/93,1
Высокий уровень стресса, абс./%	-	26/96,3	28/96,5
Дислипидемия, абс./%	-	12/44,4	15/51,7
Сниженный уровень физической активности, абс./%	-	24/88,9	29/100
Курение, абс./%	-	9/33,3	11/37,9
Сочетание 3-х и более факторов риска, абс./%	-	13/48,1	18/62,1

**Примечания:** АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ### —  $p < 0,001$  по сравнению с группой здоровых.

1,9 ± 0,2 года; при АГ 2 ст. средний возраст — 50,9 ± 1,01 года, давность заболевания — 7,1 ± 0,7 года (табл. 1). Вводный период учитывался при условии предшествующей антигипертензивной терапии и предполагал отмену используемых препаратов за 5 дней до начала настоящего исследования. Дизайн исследования включал терапию периндоприлом/индапамидом у больных с АГ 1–2 ст. в течение 12 месяцев (48 недель). Все пациенты находились на амбулаторном этапе лечения. Низкодозовая комбинация (НДК) периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг (нолипрел, лаборатория «Сервье», Франция) назначалась утром по 1 таблетке. При недостижении целевого уровня АД (≤ 140/90 мм рт. ст.) через 2 недели терапии использовалась замена НДК полнодозовой комбинацией (ПДК) периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг (нолипрел-форте) по 1 таблетке в сутки. Больные были распределены на 2 группы. В 1 группу (27 больных) включены пациенты с АГ 1 ст., во 2 группу (29 человек) — больные с АГ 2 ст.

В работу не включались пациенты при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенного инсульта, хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК), нарушений ритма сердца и проводимости (выше III класса экстрасистол по Lown), сахарного диабета, пороков сердца, симптоматической АГ, первичной патологии почек с уровнем креатинина, превышающим 100 мкмоль/л, выявленных нарушений функции печени, гиперчувствительности к иАПФ, а также лица, не подписавшие информированного согласия на участие в исследовании.

В динамике осуществлялся мониторинг «офисного» АД. Для определения приверженности к лечению (ПЛ) мы использовали формулу:

(Число пустых ячеек в блистере × 100 %)/(Число дней, прошедших с последнего визита). Высокой приверженностью к терапии считался уровень ПЛ 90–100 %, умеренным — ПЛ = 80–89 %, низким — ПЛ < 80 %.

Оценка гемодинамических показателей и параметров ремоделирования ЛЖ проводилась по стандартной методике с помощью эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ на аппарате «АЛОКА 4000» (Япония). В М-режиме измеряли конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). По известным формулам определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, общее периферическое сопротивление (ОПСС), относительную толщину стенок (ОТС). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) осуществлялся по формуле:  $ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times ((КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3) + 0,6$ . Индекс ММЛЖ определялся как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по результатам параметров трансмитрального кровотока. Определяли максимальную скорость раннего диастолического потока (Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (А), отношение Е/А, время изоволюметрической релаксации ЛЖ (IVRT), время замедления скорости раннего диастолического потока (DTE). Для оценки функции эндотелия использовалась проба

эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с реактивной гиперемией с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате «АЛОКА 4000» (Япония).

Растяжимость аорты рассчитывалась по формуле:  $D_i \text{ аорты} = (D_{\max} - D_{\min}) / (D_{\min} \times \text{ПАД})$ , где  $D_{\max}$  — максимальный диаметр аорты;  $D_{\min}$  — минимальный диаметр аорты; ПАД — пульсовое АД. Жесткость крупных артерий (ЖКА) оценивали как соотношение пульсового АД к ударному объему. Определяли модуль эластичности аорты:  $E_p = (\text{ПАД} \times D_{\min}) / (D_{\max} - D_{\min})$  [12].

Исследование кровотока в почечных и мозговых сосудах проводилось на ультразвуковом аппарате «АЛОКА 4000» (Япония) с возможностью триплексного режима, цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии. Кровоток в почечных артериях оценивался на уровне устья почечных артерий, ворот и междольевых артерий каждой почки, мозговой кровотока — на уровне средней мозговой артерии (СМА) и внутренней сонной артерии (ВСА) с обеих сторон [13]. В спектральном доплеровском режиме определялись следующие линейные показатели: пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_s$ , см/с), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_{ed}$ , см/с), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX, см/с). Систола-диастолическое отношение скоростей (s/d), косвенно характеризующее периферическое сопротивление, рассчитывалось по формуле:  $s/d = V_s/V_{ed}$ . Показатели периферического сопротивления — индекс пульсации (Pi-Gosling) и индекс периферического сопротивления (Ri-Pourselot) — были рассчитаны по формулам:  $Pi = (V_s - V_{ed})/TAMX$ ;  $Ri = (V_s - V_{ed})/V_s$  соответственно.

Изучение церебро-васкулярной реактивности (индекс реактивности, ИР) проводили с помощью сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина (НГ). Оценивались фоновые значения усредненной по времени средней скорости кровотока (TAMX) на уровне СМА (транскраниальное дуплексное сканирование — транстемпоральный доступ) с двух сторон, после чего пациент принимал 0,25 мг НГ, через 2,5 минуты производилось повторное определение TAMX. Индекс реактивности (ИР) рассчитывался по формуле:

$$ИР = \frac{TAMX_{\text{до пробы}}}{TAMX_{\text{после пробы}}}$$

Микроальбуминурия (МАУ) выявлялась методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (набор «Orgentec», Германия) на автоматическом анализаторе «Elisys» Human (Германия). Креатинин определялся в венозной крови, взятой утром натощак, методом депротеинизации на биохимическом автомате «ASCA» (США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD, сокращенная формула):  $СКФ (\text{мл/мин./1,73 м}^2) = 186 \times (\text{креатинин сыворотки (в мг/дл)})^{1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$ . Для женщин полученный результат умножали на 0,742.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows XL с использованием методов вариационной статистики. Вычислялись средние величины (М) с опре-

Таблица 2.

## ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ

Группы	Эффективная антигипертензивная терапия		
	Недели		
	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 48 недель
АГ 1 ст. (n = 27) (абс./%)	24 88,9 ± 6,0	25 92,6 ± 5,0	26 96,3 ± 3,6
АГ 2 ст. (n = 29) (абс./%)	12 41,4 ± 7,0	24 82,7 ± 7,0	25 86,2 ± 6,5

Примечания: АГ 1 ст. — артериальная гипертензия первой степени; АГ 2 ст. — артериальная гипертензия второй степени.

Таблица 3

## ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Группы	АД (мм рт. ст.)				
		Недели			
		Исходно	2	4	48
АГ 1 ст. n = 27	САД	155,0 ± 0,9	131,4 ± 1,2 ***	127,0 ± 1,1 ***	125,2 ± 1,1 ***
	ДАД	90,1 ± 0,8	82,5 ± 0,5 ***	80,9 ± 0,5 ***	79,8 ± 0,3 ***
	Ср. АД	111,8 ± 0,7	98,8 ± 0,6 ***	96,3 ± 0,5 ***	94,9 ± 0,4 ***
	ПАД	64,9 ± 1,1	48,9 ± 1,0 ***	46,1 ± 1,3 ***	45,4 ± 1,1 ***
АГ 2 ст. n = 29	САД	169,8 ± 1,5	143,8 ± 1,3 ***	133,0 ± 1,1 ***	124,5 ± 1,3 ***
	ДАД	96,7 ± 1,3	88,1 ± 1,0 ***	82,8 ± 0,8 ***	81,0 ± 0,7 ***
	Ср. АД	121,1 ± 0,9	106,6 ± 0,8 ***	99,5 ± 0,7 ***	95,5 ± 0,8 ***
	ПАД	73,0 ± 2,2	55,7 ± 1,6 ***	50,2 ± 1,3 ***	43,4 ± 1,2 ***

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями внутри групп.

делением их ошибок ( $m$ ). Для установления достоверности различий использовался критерий Стьюдента ( $t$ ).

## Результаты

Анализ факторов риска у больных АГ 1–2 ст. выявил преобладание отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие высокого уровня стресса, дислипидемии, сниженного уровня физической активности, присутствие вредных привычек. Сочетание трех и более факторов риска отмечено при АГ 1 и 2 степени соответственно в 48,1 % и в 62,1 % (табл. 1).

У больных АГ 1 ст. целевой уровень АД был достигнут через 2 недели лечения НДК периндоприла/индапамида у 24 больных (88,9 %), трем больным потребовалась ПДК лекарств. При АГ 2 ст. целевой уровень АД был достигнут через 4 недели терапии ПДК лекарственных средств у 24 (82,7 %) больных (табл. 2).

Пульсовое АД — независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности, характеризующий ригидность крупных артерий. В процессе лечения (уже через 2 недели) регистрировалось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение ригидности стенок крупных артерий у больных АГ 1–2 ст. во всех группах наблюдения (табл. 3). Среднее АД, как показатель резистентности мелких артерий, через 2 недели лечения также уменьшилось по сравнению с исходными значениями во всех исследуемых группах ( $p < 0,001$ ).

Через четыре недели после регулярного приема периндоприла/индапамида при АГ 1 и 2 ст. наблюдался регресс церебральных и кардиальных жалоб (при АГ 1

ст. соответственно на 53,7 и 44,6 %; при АГ 2 ст. — на 60,6 и 45,1 %) (табл. 4). Следует отметить высокую приверженность к лечению больных АГ, включенных в исследование (на уровне 92–99 %), что, вероятно, обусловлено удобным режимом приема препаратов (один раз в день), адекватным снижением уровня АД, регрессом клинических проявлений и практически отсутствием побочных эффектов.

В процессе терапии отмечалось положительное влияние препаратов на процесс ремоделирования сердца, в основном за счет уменьшения ИММЛЖ (при АГ 1 ст. — на  $12,9 \pm 4,1$  %;  $p < 0,05$ ; при АГ 2 ст. — на  $14,6 \pm 2,3$  %;  $p < 0,01$ ). Фиксированная ПДК существенно снижала ОПСС у больных АГ 2 ст. (на  $21,9 \pm 2,5$  %;  $p < 0,001$ ), в процессе наблюдения восстанавливалась диастолическая функция ЛЖ (табл. 5).

В ходе антигипертензивной терапии во всех группах регистрировалось восстановление эндотелиальной функции ( $p < 0,01$ ) и снижение ЖКА ( $p < 0,001$ ). Отмечалось улучшение эластических свойств аорты, что приближало показатели модуля упругости аорты у больных АГ 1–2 ст. к значениям этого показателя в группе здоровых лиц. Растяжимость аорты в ходе длительной антигипертензивной терапии увеличивалась в большей степени при АГ 1 ст. (на  $112,4 \pm 18,0$  %;  $p < 0,001$ ), в меньшей степени эти изменения касались больных АГ 2 ст. (табл. 6).

На фоне длительной антигипертензивной терапии отмечалось позитивное влияние препаратов на функциональное состояние почек: достоверно уменьшался уровень МАУ во всех группах наблюдения, скорость

Таблица 4

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ

Группы	Церебральные жалобы (M ± m/ Δd, %)				Кардиальные жалобы (M ± m/ Δd, %)				Приверженность к терапии, %			
	Недели				Недели				Недели			
	Исходно	2	4	48	Исходно	2	4	48	Исходно	2	4	48
АГ 1 ст. n = 27	1,88 ± 0,29 ***/-44,7	1,04 ± 0,1 ***/-44,7	0,87 ± 0,1 ***/-53,7	0,78 ± 0,1 ***/-58,5	0,92 ± 0,2	0,67 ± 0,2/-27,1	0,51 ± 0,12/-44,6	0,44 ± 0,11 */-52,2	-	99,14 ± 0,46	99,10 ± 0,45	96,01 ± 0,48
АГ 2 ст. n = 29	4,62 ± 0,12	3,83 ± 0,16 ***/-17,1	1,82 ± 0,13 ***/-60,6	1,76 ± 0,12 ***/-61,9	1,86 ± 0,22	1,69 ± 0,2/-9,1	1,02 ± 0,26 **/-45,1	0,97 ± 0,13 **/-47,8	-	99,20 ± 0,43	94,87 ± 1,52	92,27 ± 1,48

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001 по сравнению с исходными значениями внутри группы; Δd, % — изменение показателя в процентах от исходного значения.

Таблица 5

ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатели	Здоровые лица n = 25	АГ 1 ст. (n = 27)			АГ 2 ст. (n = 29)		
		исходно	через 12 месяцев		исходно	через 12 месяцев	
			исходно	через 12 месяцев		исходно	через 12 месяцев
ФВ, %	66,9 ± 0,7	66,3 ± 0,7	68,3 ± 0,9	-3,3 ± 1,7	63,5 ± 0,7	63,3 ± 1,2	-0,6 ± 0,5
ИММЛЖ г/м <sup>2</sup>	88,9 ± 2,2	111,5 ± 5,0 ###	99,1 ± 2,6 *	-12,9 ± 4,1	140,8 ± 5,9 ###	119,1 ± 3,9 **	-14,6 ± 2,3
ОТС, ед.	0,34 ± 0,01	0,37 ± 0,01 #	0,35 ± 0,01	-3,0 ± 1,7	0,42 ± 0,01 ###	0,40 ± 0,01	-4,5 ± 1,5
ОПСС, дин с/см <sup>5</sup>	1491 ± 38	1623 ± 51 #	1402 ± 36 **	-12,9 ± 1,8	1897 ± 62 ###	1459 ± 49 ***	-21,9 ± 2,5
VE, см/с	78,8 ± 1,8	62,7 ± 2,8 ###	66,6 ± 2,4	8,1 ± 2,8	56,1 ± 2,5 ###	62,3 ± 1,8*	14,5 ± 4,1
VA, см/с	56,5 ± 2,1	61,7 ± 2,7	58,0 ± 2,3	-3,8 ± 2,2	69,7 ± 2,4 ###	59,8 ± 2,2 ***	-12,7 ± 3,0
E/A	1,44 ± 0,06	1,06 ± 0,06 ###	1,15 ± 0,04	14,4 ± 4,4	0,84 ± 0,05 ###	1,07 ± 0,04 ***	37,4 ± 7,9
IVRT, мс	76,5 ± 2,0	93,8 ± 3,8 ###	85,7 ± 2,0	-6,2 ± 2,9	101,1 ± 2,3 ###	90,7 ± 2,2 **	-9,4 ± 2,6
DTE, мс	195,3 ± 7,3	205,8 ± 9,0	188,0 ± 4,8	-5,7 ± 2,8	243,3 ± 9,3 ###	198,2 ± 4,8 ***	-15,8 ± 3,2

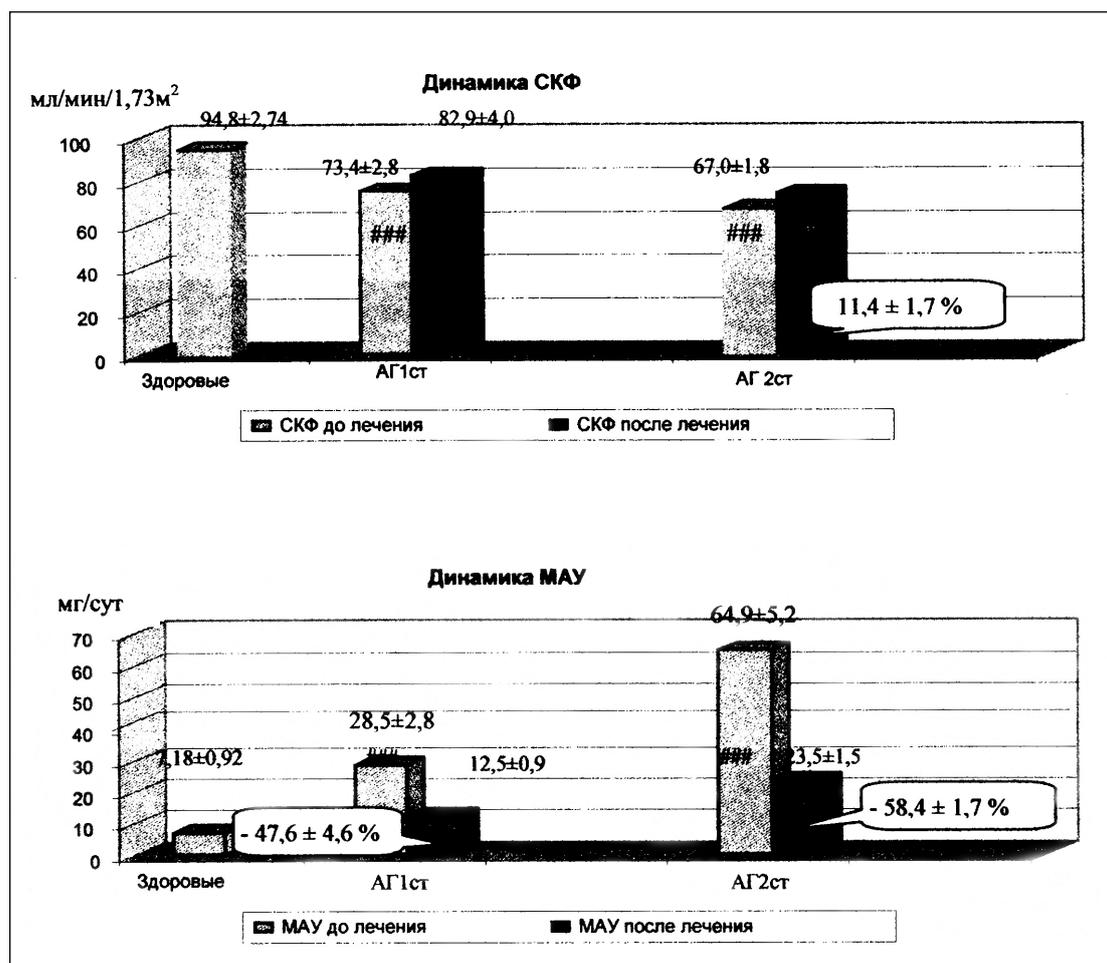
Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ФВ — фракция выброса; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОПСС — общее периферическое сопротивление; ОТС — относительная толщина стенки; VE — максимальная скорость раннего диастолического потока; VA — максимальная скорость потока предсердной систолы; E/A — отношение VE к VA; IVRT — время изоволюметрической релаксации левого желудочка; DTE — время замедления скорости раннего диастолического потока; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001 по сравнению с исходными значениями; # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001 по сравнению с группой здоровых.

ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ КРУПНЫХ АРТЕРИЙ, РАСТЯЖИМОСТИ АОРТЫ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ  
НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Показатели		АГ 1 ст. n = 27	АГ 2 ст. n = 29	Здоровые лица
$E_{р\text{ аорты}}^2$ дин/см <sup>2</sup>	исходно	0,74 ± 0,06 ###	0,94 ± 0,10 ###	0,36 ± 0,02
	ч/з 12 мес.	0,38 ± 0,03 ***	0,45 ± 0,04 ***	
	Δd, %	-46,0 ± 3,4	-122,5 ± 17,8	
$D_i$ см <sup>2</sup> /дин	исходно	1,60 ± 0,16 ###	1,30 ± 0,10 ###	3,2 ± 0,28
	ч/з 12 мес.	3,14 ± 0,26 ***	2,7 ± 0,2 **	
	Δd, %	112,4 ± 18,0	48,4 ± 3,5	
ЖКА, мм рт. ст./мл	исходно	0,81 ± 0,02 ###	0,93 ± 0,03 ###	0,59 ± 0,02
	ч/з 12 мес.	0,57 ± 0,02 ***	0,54 ± 0,02 ***	
	Δd, %	-28,6 ± 2,8	-40,3 ± 2,9	
Прирост диа- метра плечевой артерии, %	исходно	9,5 ± 0,45 ###	7,6 ± 0,58 ###	13,0 ± 0,33
	ч/з 12 мес.	11,9 ± 0,42 ***	10,2 ± 0,58 **	
	Δd, %	33,5 ± 7,7	53,6 ± 14,6	

Примечания: ЖКА — жесткость крупных артерий;  $E_r$  — эластичность аорты;  $D_i$  — растяжимость аорты; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$  по сравнению с группой здоровых.

Рисунок 1. Функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии



Примечания: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия; АГ — артериальная гипертензия; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями; ### —  $p < 0,001$  по сравнению с группой здоровых.

Таблица 7

ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА И ИНДЕКСОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ (МЕЖДОЛЕВЫХ АРТЕРИЙ ПОЧЕК, СПРАВА) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Показатели		АГ 1 ст. n = 27	АГ 2 ст. n = 29
Ri	исходно	0,61 ± 0,01	0,63 ± 0,01
	ч/з 12 мес.	0,58 ± 0,01*	0,58 ± 0,01**
	Δd,%	-5,2 ± 1,3	-7,6 ± 1,4
Pi	исходно	1,03 ± 0,02	1,16 ± 0,05
	ч/з 12 мес.	0,98 ± 0,01**	1,01 ± 0,02*
	Δd,%	-6,7 ± 1,6	-9,8 ± 2,8
S/d	исходно	2,57 ± 0,04	2,76 ± 0,09
	ч/з 12 мес.	2,36 ± 0,02***	2,37 ± 0,02***
	Δd, %	-7,7 ± 1,8	-12,1 ± 2,3
Vs, см/с	исходно	34,7 ± 2,2	33,9 ± 1,6
	ч/з 12 мес.	37,4 ± 2,1	36,1 ± 1,6
	Δd, %	9,7 ± 2,4	8,5 ± 3,5
Ved, см/с	исходно	13,7 ± 0,9	12,5 ± 0,6
	ч/з 12 мес.	15,8 ± 0,6*	15,2 ± 0,6**
	Δd, %	20,0 ± 3,6	26,0 ± 5,4
TAMX, см/с	исходно	20,4 ± 1,3	18,7 ± 1,0
	ч/з 12 мес.	22,1 ± 1,2	20,7 ± 0,9
	Δd, %	9,3 ± 2,4	12,4 ± 3,4

**Примечания:** Vs — пиковая систолическая скорость кровотока; Ved — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; s/d — систоло-диастолическое отношение скоростей, косвенно характеризующее периферическое сопротивление; Pi — индекс пульсации; Ri — индекс периферического сопротивления; TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001 по сравнению с исходными значениями; # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001 по сравнению с группой здоровых.

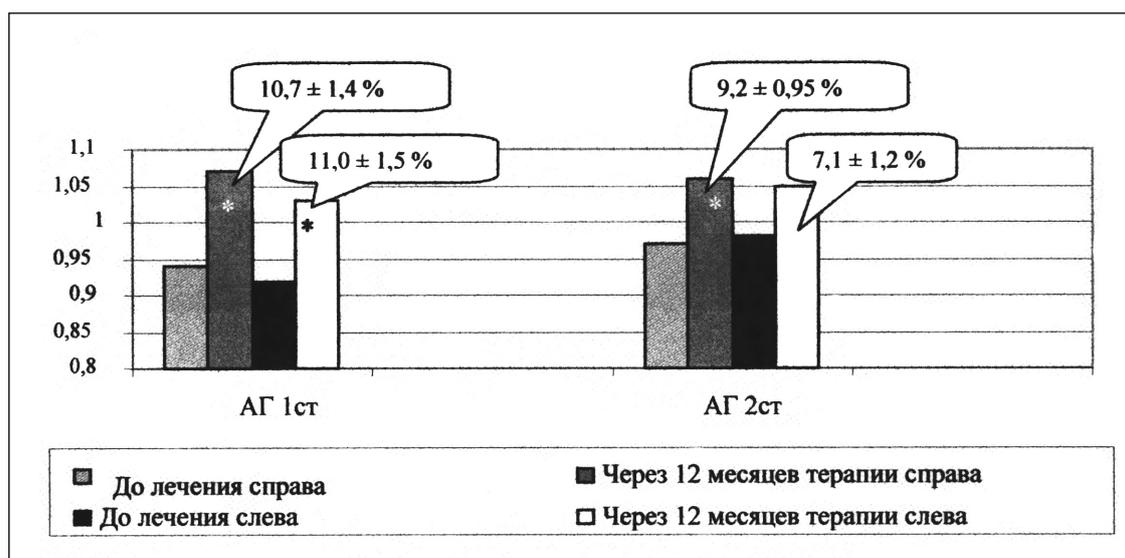
Таблица 8

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА НА УРОВНЕ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (M ± m)

Показатели		АГ 1 ст. (n = 27)			АГ 2 ст. (n = 29)		
		исходно	через 12 месяцев	Δd, %	исходно	через 12 месяцев	Δd, %
<b>Внутренняя сонная артерия</b>							
Ri	справа	0,61 ± 0,02	0,57 ± 0,01 **	-7,7 ± 2,0	0,66 ± 0,01	0,59 ± 0,01 ***	-10,3 ± 2,0
	слева	0,63 ± 0,02	0,57 ± 0,02 *	-6,5 ± 3,2	0,65 ± 0,02	0,59 ± 0,02 *	-8,6 ± 2,2
Pi	справа	1,12 ± 0,06	0,94 ± 0,03 **	-11,9 ± 3,8	1,25 ± 0,06	1,05 ± 0,04 **	-13,3 ± 3,7
	слева	1,15 ± 0,07	0,98 ± 0,03 *	-10,1 ± 4,3	1,27 ± 0,06	1,02 ± 0,05 **	-15,2 ± 4,2
S/d	справа	2,64 ± 0,09	2,31 ± 0,02 **	-10,0 ± 3,1	3,08 ± 0,13	2,48 ± 0,10 **	-16,6 ± 3,3
	слева	2,95 ± 0,17	2,29 ± 0,06 ***	-14,6 ± 4,0	3,00 ± 0,14	2,56 ± 0,13 *	-12,8 ± 3,2
Vs, см/с	справа	48,3 ± 3,20	52,9 ± 3,21	13,5 ± 4,2	34,8 ± 2,37	41,8 ± 2,22 *	25,1 ± 5,8
	слева	47,4 ± 3,0	51,4 ± 2,96	11,5 ± 3,8	36,5 ± 2,18	42,5 ± 1,66 *	23,8 ± 6,0
Ved, см/с	справа	19,0 ± 1,44	22,9 ± 1,12 *	31,6 ± 8,7	11,4 ± 0,65	17,3 ± 1,09 ***	50,9 ± 9,9
	слева	16,2 ± 0,8	22,8 ± 1,48 ***	32,4 ± 7,8	12,4 ± 0,69	17,5 ± 0,98 ***	49,9 ± 9,8
TAMX см/с	справа	28,9 ± 2,43	32,5 ± 1,96	24,7 ± 6,5	18,7 ± 1,25	24,0 ± 1,37 **	34,0 ± 8,1
	слева	25,7 ± 1,23	29,2 ± 1,50	20,0 ± 5,5	19,1 ± 1,06	25,0 ± 0,86 ***	39,0 ± 9,1

**Примечания:** Vs — пиковая систолическая скорость кровотока; Ved — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; s/d — систоло-диастолическое отношение скоростей, косвенно характеризующее периферическое сопротивление; Pi — индекс пульсации; Ri — индекс периферического сопротивления; TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001 по сравнению с исходными значениями; # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001 по сравнению с группой здоровых.

Рисунок 2. Динамика показателя индекса реактивности средней мозговой артерии



Примечания: АГ — артериальная гипертензия; \* —  $p < 0,05$  — по сравнению с исходными значениями.

клубочковой фильтрации при АГ 2 ст. увеличилась на  $11,4 \pm 1,7 \%$ ;  $p < 0,05$  (рис. 1). При оценке динамики показателей почечного кровотока отмечено значимое влияние терапии ПДК на скоростные показатели кровотока и индексы периферического сопротивления (табл. 7). Так, на уровне междольных артерий почек терапия НДК и ПДК оказалась успешной в плане влияния на максимальную конечную диастолическую скорость кровотока — Ved (повышение на  $20,0 \pm 3,6 \%$ ;  $p < 0,05$  и  $26,0 \pm 5,4 \%$ ;  $p < 0,01$  у больных АГ 1 и 2 ст. соответственно).

Длительная терапия периндоприлом/индапамидом оказывала позитивное влияние на мозговую гемодинамику. У больных АГ 1 ст. на уровне экстракраниальных артерий (ВСА) отмечено восстановление исходно сниженной максимальной конечной диастолической скорости кровотока (Ved) с одновременным достоверным снижением индексов периферического сопротивления (Pi и Ri). При АГ 2 ст. ПДК периндоприла/индапамида снижала индексы периферического сопротивления ( $p < 0,01$ ) и восстанавливала скоростные показатели кровотока ВСА (табл. 8).

В процессе антигипертензивной терапии у больных АГ 1–2 ст. наблюдалось восстановление реактивности сосудистой стенки мозговых сосудов на уровне СМА. При АГ 1 ст. ИР увеличился в правой и левой СМА на  $11,0 \pm 1,5$  и  $10,7 \pm 1,7 \%$  ( $p < 0,05$ ). При АГ 2 ст. наблюдалось достоверное увеличение ИР в левой СМА (рис. 2).

### Обсуждение

Изменение тактики антигипертензивной терапии в сторону первоначального использования комбинации двух и более лекарственных средств у больных с высоким и очень высоким риском предполагает увеличение антигипертензивного эффекта за счет воздействия на различные аспекты патогенеза АГ [5]. На практике в качестве комбинированной терапии наиболее часто используется сочетание иАПФ и диуретика, которое позволяет нивелировать отрицательные эффекты монотерапии иАПФ (в

частности, задержку жидкости) и диуретика (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

Оптимальной считается фиксированная комбинация периндоприла/индапамида, которая позволяет использовать эти препараты в зависимости от ситуации в низкой ( $2,0 \text{ мг}/0,625 \text{ мг}$ ) и полной ( $4 \text{ мг}/1,25 \text{ мг}$ ) дозах. Реальная антигипертензивная активность подобной комбинации доказана в различных международных исследованиях [7–11] и составляет около 80 % [14–15]. В крупных рандомизированных исследованиях представлены доказательства основных органопротективных свойств комбинации периндоприла/индапамида. Так, у больных АГ под влиянием периндоприла/индапамида установлено уменьшение ММЛЖ [7], положительное влияние на микроциркуляторное русло [8], отмечен нефропротективный эффект у больных сахарным диабетом 2 типа [10].

В нашем исследовании изучалось влияние фиксированной НДК и ПДК одновременно на процессы обратного ремоделирования в сердце, крупных сосудах и аорте. Миокард ЛЖ является наиболее изученным органом-мишенью повышенного АД. Фиксированная комбинация периндоприла/индапамида у больных АГ 1 и 2 ст. не только достоверно снижала систолическое и диастолическое АД, но и подтвердила свою состоятельность в отношении регресса ММЛЖ, восстановления диастолической функции ЛЖ и снижения ОПСС. В последние годы пристальное внимание уделяется эластическим свойствам сосудов и, в частности, податливости аорты [16–17]. В то же время известно, что среднее и пульсовое АД являются независимыми кардиоваскулярными факторами риска. В проведенном исследовании комбинация периндоприла/индапамида продемонстрировала свою эффективность в контроле среднего и пульсового АД, в снижении жесткости крупных сосудов и в увеличении эластических свойств аорты, что является доказательством вазопротективных свойств препаратов, проявившихся в фиксированной комбинации малых доз (у больных АГ 1 ст.) и полной дозы (больные АГ 2 ст.) ан-

тигипертензивных средств. Уменьшение выраженности вазоконстрикторных реакций выражалось в улучшении функции эндотелия и определялось приростом диаметра плечевой артерии через 12 месяцев терапии у больных АГ 1 и 2 ст. соответственно на 33,5 и 53,6 %. Благодаря использованию периндоприла с индапамидом, удалось добиться достоверного снижения уровня МАУ, снижения почечных индексов периферического сопротивления и улучшения показателей почечного кровотока, что свидетельствует о значительном нефропротективном эффекте изучаемой комбинации и полностью согласуется с результатами других исследователей [18–20].

Одним из наиболее четких доказательств церебропротективных возможностей фиксированной комбинации периндоприла/индапамида считают результаты исследования PROGRESS, подтвердившего возможность снижения риска повторного инсульта. Обсуждая механизмы защиты мозга и сохранение когнитивных функций, первоочередное значение отводят улучшению церебрального кровоснабжения [21–22]. Клиническая оценка динамики церебрального кровотока (с помощью неинвазивной методики триплексного ультразвукового сканирования) на фоне длительной (12-месячной) терапии периндоприлом в сочетании с индапамидом позволила восстановить скорость кровотока на уровне ВСА у больных АГ 1 и 2 ст. Кроме того, у определенной группы пациентов восстанавливалась способность адекватного реагирования церебральных сосудов на антигипертензивные препараты, что подтверждает выраженный церебропротективный эффект фиксированных низко- и полноразовой комбинаций периндоприла/индапамида.

### Выводы

1. Длительное лечение АГ фиксированной низко- или полноразовой комбинацией периндоприла/индапамида нолипрел (нолипрел форте) обеспечивает адекватную степень редукции АД, положительную динамику субъективных проявлений гипертонической болезни и высокую приверженность к терапии.
2. Ранняя коррекция уровня АД (при АГ 1 ст.) позволяет нормализовать структурно-функциональные проявления гипертензии на уровне сердца, аорты, сосудов почек и головного мозга. При АГ 2 ст. ПДК периндоприла/индапамида способствует обратному ремоделированию сердечно-сосудистой системы, оказывает нефро- и церебропротективные эффекты.

### Литература

1. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. РЕЛИФ — Регулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III // Кардиология. — 2008. — № 4. — С. 46–53.
2. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002–2006 гг.) // Терапевт. арх. — 2007. — Т. 79, № 9. — С. 25–30.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертензии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2 // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 2. — С. 40–46.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the talk 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. — P. 1105–1187.

5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Российское медицинское общество по артериальной гипертензии // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6 (приложение 2). — С. 3–32.
6. Конради А.О. Комбинированная терапия «на старте» лечения артериальной гипертензии. Расширение показаний // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 46–49.
7. Gosse P., Dubourg O., Gueret P. et al. Efficacy of very low dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16. — P. 653–659.
8. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E. et al. for the REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 922–926.
9. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Reduction of albuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients with perindopril/indapamide: the PREMIER study // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21 (Suppl 4). — P. 114.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. — 2007. — № 370. — P. 828–840.
11. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: main results. 11th European meeting on hypertension. Abstracts // J. Hypertens. — 2001. — № 19 (Suppl. 2). — P. 260.
12. Титов В.И., Шукина Ф.Ф. Эхокардиография аорты при систолической гипертонии // Кардиология. — 1998. — № 7. — С. 76–77.
13. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное Время. 2003. — 336 с.
14. Фомин В.В. Комбинация периндоприла с индапамидом в предупреждении поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 5, № 16. — С. 60–65.
15. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. et al. Long term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18. — P. 327–337.
16. Мартынов А.И., Шаркова Н.Е., Обухов А.А. Изменение упругоэластических свойств периферических сосудов и параметров функции эндотелия на фоне применения комбинированного препарата периндоприл плюс индапамид у больных гипертонической болезнью // Кардиология. — 2008. — № 4. — С. 25–28.
17. Chung O., Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end organ protection // Am. J. Hypertension. — 1999. — № 12. — P. 150–156.
18. Стаценко М.Е., Землянская М.М. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на суточный профиль артериального давления, морфофункциональные параметры сердца, вариабельность ритма сердца, функциональное состояние почек и качество жизни у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. — 2007. — № 8. — С. 40–43.
19. Лопатин Ю.М., Капланов Т.Д., Иваненко В.В. и др. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2005. — Vol. 4, № 1. — С. 20–25.
20. Hayakawa N., Coffee K., Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effects of antihypertensive therapy // Circulation. — 1997. — № 96. — P. 2407–2413.
21. Суслина З.А., Варажян Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ. 2006. — 256 с.
22. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Шетова И.М. Профилактика повторного ишемического инсульта в практике врача-терапевта // Сердце. — 2008. — Т. 6, № 7. — С. 338–340.