

Недостаточный контроль артериального давления у больных артериальной гипертензией – возможности применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида

Ю.А. Белькин

Центр повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО НижГМА Росздрава

Резюме

В работе изучалась эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида (Нолипрел и Нолипрел форте) у пациентов с недостаточной контролируемостью артериальной гипертензии, находившихся на терапии свободными комбинациями антигипертензивных препаратов.

В течение 3-месячного контролируемого периода наблюдались 112 пациентов, из которых больные с мягкой АГ в качестве базисной терапии получали Нолипрел, с умеренной и тяжелой – Нолипрел форте. Оценивался гипотензивный эффект, переносимость, удобство терапии и качество жизни до и после 12-недельного лечения.

Показано, что терапия, основанная на длительно действующих комбинациях Нолипрел и Нолипрел форте, позволяет быстро достигать целевых уровней АД, высоко безопасна и удобна для «ступенчатого» лечения больных в зависимости от степени АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, периндоприл, индапамид

Fixed combinations of perindopril and indapamide in inadequately controlled hypertensive patients

Yu.A. Belkin

Resume

The study addresses efficacy of fixed combinations of perindopril and indapamide (Noliprel and Noliprel-forte) in inadequately controlled hypertensive patients previously treated by free administrated combination therapy. 122 patients were followed-up for 3 months. Patients with mild hypertension were treated by Noliprel and patients with moderate-to-severe hypertension received Noliprel-forte. Efficacy, tolerability and quality of life were assessed initially and after 12 weeks of treatment. It was shown that fixed combinations of perindopril and indapamide can help to effectively reach target blood pressure and can be successfully used as a "step" approach of therapy of different stages of hypertension.

Key words: hypertension, fixed combinations, perindopril, indapamide.

Статья поступила в редакцию: 11.10.06. и принята к печати: 15.11.06.

Введение

Известно, что в связи с тем, что комбинированная терапия становится одним из основных направлений в лечении артериальной гипертензии, происходит возрастание роли фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов. К преимуществам таких лекарственных форм относятся простота назначения и процесса титрации доз, повышение комплаентности пациентов, потенцирование антигипертензивного ответа, снижение количества нерациональных комбинаций лекарств. В настоящее время комбинация ингибиторов АПФ и диуретиков является наиболее часто назначаемой среди всех нефиксированных и фиксированных комбинаций [1].

Высокая эффективность и безопасность данной комбинации в терапии АГ отмечена в международных и российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ. Совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет расширить круг пациентов, «отвечающих» на терапию, так как эта комбинация эффектив-

на не только у пациентов с высокорениновой формой АГ, но и у пациентов с нормо- и даже гипорениновой формами [2, 3].

Снижение дозы диуретика и ИАПФ в фиксированной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением гипотензивного эффекта, снижением числа побочных эффектов терапии и ростом органопротективного эффекта. Данные преимущества позволяют создавать как полнодозовые комбинации, так и комбинации малых доз. Одними из наиболее популярных фиксированных комбинаций являются оригинальные препараты Нолипрел (единственная в России фиксированная комбинация малых доз) и Нолипрел форте. Особенностью этих лекарственных форм является то, что оба активных компонента – длительно действующие, а также то, что тиазидоподобный диуретик индапамид обладает метаболической нейтральностью.

С данными препаратами проведены многочисленные исследования, доказавшие их эффективность, безопасность и органопротективные свойства [4]. Так, в иссле-

довании PREMIER [5] при назначении нолипрела экскреция альбумина с мочой снижалась на 42% по сравнению с 27% в группе эналаприла ($p < 0,005$). При этом число сердечно-сосудистых событий в течение одного года у пациентов в группе нолипрела снизилось на 60%. При оценке эффективности нолипрела в исследовании STRATHE [6] нормализация АД была достигнута у 61,7% больных, в то время как при последовательной монотерапии и ступенчатом назначении препаратов из различных классов показатели нормализации АД составили только 49% и 47% соответственно.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности Нолипрела/Нолипрела форте у пациентов с АГ, находящихся на терапии свободными комбинациями антигипертензивных средств и требующих коррекции терапии в общетерапевтической практике.

Задачи исследования включали в себя изучение антигипертензивной эффективности лечения Нолипрелом/Нолипрелом форте у больных с АГ и недостаточной эффективностью ранее проводимой терапии, либо с отсутствием какой-либо терапии, выяснение сроков достижения целевых уровней АД у больных с мягкой, умеренной и тяжелой АГ, оценку переносимости и безопасности проводимой терапии, динамики самочувствия и качества жизни до лечения и на фоне проводимой терапии, а также оценку долгосрочной комплаентности пациентов подобранной терапии.

Материал и методы

Настоящее исследование являлось проспективным открытым несравнительным. В нем приняли участие 15 врачей амбулаторного звена ЛПУ г. Нижнего Новгорода. В исследование включено 116 пациентов в возрасте от 19 до 65 лет, у которых антигипертензивная терапия была неэффективна, либо вообще не проводилась. Критериями исключения являлись: вторичные формы АГ, ОНМК и/или острый ИМ в течение последних 6 месяцев, тяжелая стенокардия напряжения – III–IV ФК, ХСН III–IV ФК, сахарный диабет, нарушение функции печени, почек, клинически значимые нарушения ритма, беременность, лактация.

Исходно АД соответствовало 1-й степени тяжести АГ согласно классификации ВНОК 2004 года (исходное АД – $152 \pm 13,2 / 93 \pm 8,5$ мм рт. ст.) у 98 пациентов (87%), 2-й и 3-й степени тяжести АГ (исходное АД – $169 \pm 15,3 / 102 \pm 9,6$ мм рт.ст.) – у 14 пациентов (13%). По степени риска осложнений АГ пациенты распределились следующим образом: II степень риска имели 55 человек, III степень – 46 и IV степень – 11 человек.

Среди сопутствующих заболеваний встречались: ИБС – у 21% больных, патология желудочно-кишечного тракта – у 28%, заболевания органов дыхания – у 16%, патология мочевыделительной системы – у 2%, хронические сосудистые поражения мозга – у 7% больных.

При включении в исследование антигипертензивную терапию получали 73% пациентов, из них ИАПФ

Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*за счет двойного
фармакологического
действия*

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*благодаря
оптимальным дозам
компонентов*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

*простой режим дозирования –
1 таблетка в день*



**1 таблетка в день/
1 упаковка в месяц**

Нолипрел® форте

Регистрационные номера ПН 015714/01 от 15.06.2004 (Нолипрел);
ПН 015715/01 от 23.06.2004 (Нолипрел форте)



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

в монотерапии (эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, каптоприл, моэксиприл) получали 35,5% пациентов, диуретики (гидрохлортиазид) – 4%, β -блокаторы (метопролол, бисопролол, атенолол) – 7%, антагонисты кальция (нифедипин SR, амлодипин, фелодипин) – 4%, комбинации ИАПФ с диуретиками (каптоприл + ГХТ, эналаприл + ГХТ) – 14%, комбинации ИАПФ с β -блокаторами – 4%, препараты центрального действия (моксонидин) – 0,5% и прочие препараты (адельфан, клофелин, папазол, андипал, теодибаверин) – 4%. 27% больных не получали никакой систематической антигипертензивной терапии. Перед началом лечения Нолипрелом и Нолипрелом форте предшествующая терапия отменялась и в течение 3-х дней пациенты не принимали никаких препаратов (wash-out период).

Все пациенты с ИБС (24 человека) принимали β -блокаторы. Тем из них, кому β -блокаторы никогда не назначались, последние были включены в схему лечения. Использовались препараты: метопролола тартрат и метопролол SR, бисопролол, небиволол.

Пациентам с 1-й степенью тяжести АГ назначался Нолипрел в дозе 1 таблетка в день, а пациентам со 2-й и 3-й степенью тяжести АГ – Нолипрел форте в дозе 1 таблетка в день. На втором визите восемь пациентов из первой группы были переведены на прием Нолипрела форте («titration-up»).

Пациентам отменялась ранее проводимая терапия (кроме бета-блокаторов при наличии ИБС), после чего пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – при наличии мягкой АГ (АД до 160/100 мм рт.ст.) и 2-я – при наличии у больного умеренной и высокой АГ (АД более 160/100 мм рт.ст.). Пациентам первой группы назначался Нолипрел в дозе 1 таблетка в день в утренние часы, пациентам второй группы – Нолипрел форте 1 таблетка в день в утренние часы. Длительность первого (контролируемого) периода наблюдения составила 12 недель. Если через 2 недели лечения пациент не достигал целевого уровня АД, то пациенты первой группы переводились на прием Нолипрела форте 1 таблетка в день, а пациентам второй группы по выбору врача добавлялись препараты из групп дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипин, фелодипин SR, верапамил SR), агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидин и рилменидин). На 4-й неделе наблюдения продолжалась дальнейшая титрация доз препаратов в обеих группах. Если к этому периоду пациенты достигали целевого АД, то они продолжали лечение подобранной дозой препаратов.

При включении в исследование всем пациентам проводилось измерение офисного (клинического) АД аускультативным способом Короткова (среднее из трех измерений), затем после назначения фармакотерапии пациенты приглашались к врачу через 2 недели (2 визит), через 4 недели (3 визит), через 8 недель (4 визит) и 12 недель (5 визит). В этот период контролируемого наблюдения вновь производилась регистрация клинического АД, изменений в терапии, переносимости и побочных эффектов терапии. Пациент считался «ответившим» на терапию, если его клиническое САД снизилось на 15 мм рт.ст., а ДАД – на 10% или на 10 мм рт.ст. от исходного АД. Целевым уровнем АД на фоне терапии считалось достижение АД <140/90 мм рт.ст.

Для интегральной оценки самочувствия и качества жизни пациенты на первом визите и в конце контролируемого периода наблюдения (5 визит) оценивали свое самочувствие по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Основным принципом такой оценки является то, что пациент, оценивая свое самочувствие по окончании курса лечения, не должен видеть показатель оценки своего самочувствия до начала лечения. Кроме этого, пациенты также заполняли дневники самоконтроля.

После визита 5 и пациент, и врач, независимо друг от друга, давали заключение об эффективности и переносимости терапии, а пациент, кроме того – об удобстве приема препаратов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 5.0 с возможностью параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

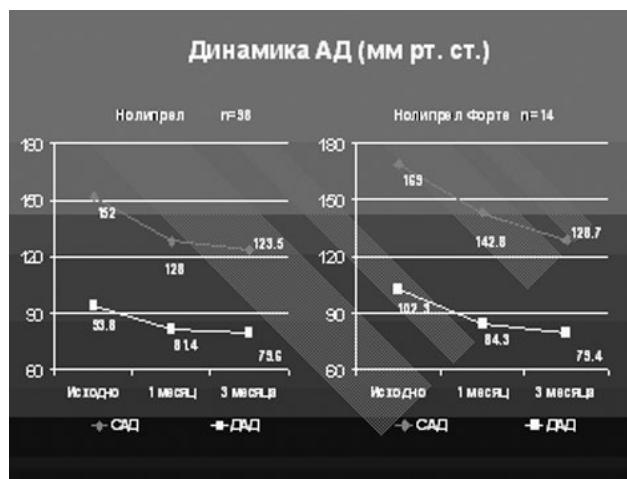
Результаты и обсуждение

12-недельный период наблюдения полностью завершили 112 человек, из них 47% мужчин и 53% женщин, средний возраст $48,3 \pm 7,3$ года, со средней длительностью АГ 8,4 года. ГБ I стадии имели 18 пациентов (16%), II стадии – 94 пациента (84%).

Через 4 недели лечения в этой группе было выявлено, что у 56% (57 больных) было достигнуто целевое АД (нормализация по САД и ДАД), ответили на терапию 20% (19 больных). В группе Нолипрела форте через 4 недели лечения 42% больных (6 человек) достигли целевого АД, и 57% (8 больных) ответили на лечение.

От 4-й к 12-й неделе лечения произошло дополнительное снижение клинического АД в обеих группах (рисунок 1).

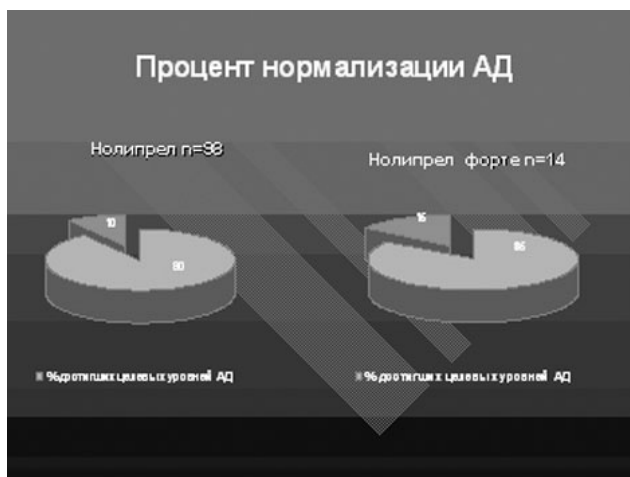
РИСУНОК 1. ГРАФИКИ ДИНАМИКИ АД ПО ГРУППАМ



По окончании контролируемого периода (5 визит) в группе Нолипрела целевого АД достигли 90% (88 больных), а в группе Нолипрела форте – 85% (22 больных) (рисунок 2), причем 2 пациента из этой группы в результате стойкой нормализации АД были переведены на прием Нолипрела («titration-down»). В этот период снижение клинического АД в группе Нолипрела форте наблюдалось в основном у пациентов, которым дополнительно назначались другие

препараты. При анализе этой группы больных было установлено, что они имели более высокое исходное АД ($p < 0,05$), у них имелся больший стаж АГ, чаще встречалась ИБС и был более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

РИСУНОК 2. ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АД ПО ГРУППАМ



Значения ЧСС в процессе терапии значимо не изменялись за исключением пациентов, принимавших Я-блокаторы.

Переносимость и удобство терапии 98% пациентов оценили как отличную и хорошую. У 1,8 % (2 пациента) потребовалась отмена терапии по причине возникновения кашля, участие в исследовании эти пациенты прекратили. Один пациент прекратил лечение из-за недостаточного эффекта, и один – без объяснения причины.

К окончанию 12-недельного периода наблюдения все пациенты отметили улучшение своего самочувствия по ВАШ (рисунок 3).

РИСУНОК 3. ДИНАМИКА САМОЧУВСТВИЯ В БАЛЛАХ ПО ГРУППАМ



В обеих группах произошло значительное улучшение качества жизни пациентов. Явился интересным тот факт, что исходное самочувствие пациентов в группе с мягкой АГ значимо не отличалось от такового у боль-

ных с АГ II и III степенью ($p > 0,05$). Таким образом, в настоящем исследовании не выявлено различий в исходных показателях качества жизни в зависимости от величины АД и стажа заболевания. Мягкая АГ также значимо влияет на самочувствие пациентов, и терапия её фиксированными комбинациями малых доз приводит не только к достижению целевых значений АД, но и к выраженному улучшению самочувствия, и, следовательно, качества жизни.

Заключение

1. Антигипертензивная терапия у пациентов с недостаточной эффективностью предшествующего лечения произвольными комбинациями продемонстрировала высокую эффективность применения длительно действующих фиксированных комбинаций Нолипрел и Нолипрел форте. Лечение мягкой АГ Нолипрелом, а также АГ II и III степени Нолипрелом форте привело к достоверному снижению САД и ДАД без значимого влияния на ЧСС.

2. Использование данных фиксированных комбинаций позволяет применять при необходимости гибкий дозовый режим для «ступенчатой» терапии больных с АГ.

3. И врачи, и пациенты высоко оценили результаты лечения и положительную динамику качества жизни. Исходный показатель качества жизни больных АГ не зависел от степени АГ.

Литература

- Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Стратегия оптимального контроля артериального давления: место фиксированных низкодозовых комбинаций. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. №2, 2002. стр. 112.
- Pessina AC, Rossi GP. Низкодозовые комбинации: новая стратегия оптимального контроля артериальной гипертензии. Милан, октябрь, 2004.
- Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3 (3) ч.1, 2004 стр. 105–120.
- Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии. М., 2005.
- Mogensen CE, et al. The PREMIER study. Hypertension. 2003; 41: 1063–1071.
- STRATHE trial. J. Hypertens. 2004, 22:2379–2386.