

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И ИНДАПАМИДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В ходе исследования оценивалась антигипертензивная активность комбинированной фиксированной комбинации периндоприла и индапамида («Нолипрела») в начальной дозе при лечении больных с впервые выявленной артериальной гипертонией.

Результаты клинического наблюдения позволяют сделать вывод о хорошей переносимости и высокой гипотензивной активности «Нолипрела» у больных с мягкой и умеренной гипертонией; отсутствии влияния препарата на метаболические процессы; возможности титрования дозы препарата с ее увеличением в два раза через две недели для достижения целевых значений артериального давления.

Введение

Необходимость длительной и эффективной терапии артериальной гипертонии (АГ) независимо от ее стадии и степени тяжести в настоящее время не вызывает сомнения, т.к. даже при небольшом уменьшении артериального давления (АД) можно достигнуть значительного снижения риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

В Российской Федерации артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых актуальных медицинских проблем. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ в России чрезвычайно высока: у 41 % женщин и 39 % мужчин уровень артериального давления (АД) превышает 140/90 мм рт. ст. В то же время число больных, эффективно контролируемых АД, крайне мало – около 6–7 % [1]. Однако именно АГ является одним из главных факторов риска, определяющих прогноз и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Среди лиц, страдающих АГ, смертность почти в два раза выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень АД. Поэтому стратегической целью лечения АГ является адекватное снижение уровня АД до целевых цифр и предупреждение осложнений. Этим объясняется неослабевающий интерес к изучению основ патогенеза и возможных путей фармакотерапии данной патологии.

Сегодня выбор антигипертензивных препаратов достаточно широк – от диуретиков и β -блокаторов до препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на разных уровнях. Однако наиболее привлекательны препараты, которые не только снижают АД, но и обладают дополнительными органопротективными свойствами, что в конечном итоге должно обеспечить улучшение прогноза у больных с АГ при их длительном применении [3].

Диуретики используются для длительной терапии АГ более 40 лет. Они относятся к наиболее раннему классу антигипертензивных препаратов, прошедших испытание временем. Для лечения АГ наиболее широко применяются гидрохлортиазид (с 1958 г.) и другие производные бензотиадиазина, которые известны под общим названием «тиазидные диуретики». Эти препараты

оказывают умеренно выраженное натрий-диуретическое действие, подавляя реабсорбцию ионов натрия, преимущественно на уровне дистальных извитых канальцев. Кроме того, тиазидные и тиазидоподобные диуретики характеризуются более продолжительным действием, чем, например, петлевые диуретики, что объясняется местом приложения их действия в нефроне и особенностями фармакокинетики.

В опубликованном в ноябре 1997 г. VI отчете Объединенного национального комитета (JNC – VI) по профилактике, диагностике, оценке и лечению АГ (Национальный институт здоровья США) особо подчеркивалось, что если отсутствуют показания к назначению определенных препаратов, например ИАПФ при диабетической нефропатии, то лечение больного с АГ следует начинать с диуретика или β -блокатора, т.к. в многочисленных контролируемых исследованиях доказано благоприятное влияние этих препаратов на риск осложнений и смертность больных. У больных пожилого возраста антигипертензивная терапия обеспечивает даже более выраженное снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), чем у более молодых пациентов. Из многочисленного класса антигипертензивных препаратов для длительной монотерапии больных с АГ применяются, главным образом, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, которые считаются препаратами первого ряда у больных с неосложненной АГ, изолированной систолической АГ и АГ с систолической дисфункцией левого желудочка, в первую очередь у пожилых мужчин и женщин.

Индапамид – тиазидоподобный диуретик с умеренным по силе и длительным по продолжительности действием, производное бензамидов. От тиазидов отличается по химическому составу тем, что у него нет тиазидного кольца и он содержит одну сульфонамидную группу, что делает его высоколипофильным препаратом. Индапамид тормозит реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и, главное, в кортикальном сегменте дистального канальца нефрона. В терапевтических дозах препарат оказывает умеренное диуретическое действие, которое значительно уступает его сосудорасширяющему эффекту. Антигипертензивная активность индапамида объясняется снижением сосудистого тонуса за счет устранения гиперреактивности стенки сосудов по отношению к катехоламинам. Снижение общего периферического сосудистого сопротивления обеспечивается следующими механизмами: во-первых, салуретический эффект позволяет устранить избыточное содержание натрия в сосудистой стенке; во-вторых, так как индапамид относится к высоколипофильным веществам, он непосредственно влияет на сосудистую стенку (нетипичное действие для других диуретиков). Это влияние на сосуды опосредуется несколькими механизмами. Во-первых, отмечается изменение трансмембранного транспорта ионов Ca^{++} в гладкомышечных клетках (ГМК). Во-вторых, наблюдается увеличение латеральной подвижности мембранных липидов, приводящее к росту активности K^+ ионных каналов и гиперполяризации клеточной мембраны, что, в конечном итоге, ведет к ингибированию входа ионов Ca^{++} в ГМК и дилатирует сосуды. В-третьих, происходит усиление синтеза простагландинов E_2 , вырабатываемых почками, и простагландинов I_2 (простациклинов), вырабатываемых эндотелиальными клетками и обладающих сосудорасширяющим действием. Высокая липофильность индапамида, кроме непосредственного влияния на сосудистую стенку, обеспечивает длительный период полувыведения препарата (до 18 ч) и его продолжительное действие.

В литературе и публичных выступлениях ведущих кардиологов и фармакологов отмечается эффективность ингибиторов АПФ [3, 4]. Необходимо заметить, что согласно сводным данным статистически достоверное снижение смертности на 22 % у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вызывает лишь эналаприл («золотой стандарт» – оригинальный препарат «Ренитек», MSD), тогда как влияние периндоприла, беназеприла, каптоприла, квинаприла, лизиноприла, рамиприла и цилазаприла на выживаемость не достигает статистически значимых значений. В немалой степени это обусловлено тем, что именно эналаприл изучался в наиболее крупных рандомизированных исследованиях (семь исследований, 3381 больной). Но практическому врачу, в арсенале которого очень большой выбор гипотензивных препаратов, подчас бывает очень трудно сделать выбор в пользу определенного средства. Поэтому выбор многих врачей определяется собственным опытом, наблюдениями, результатами, полученными при лечении больных тем или иным препаратом.

Целью нашей работы было изучение эффективности индапамида в монотерапии при лечении больных с артериальной гипертензией I–II стадии и в сочетании с эналаприлом малеатом по результатам суточного мониторинга АД (СМАД), а также оценка влияния длительной терапии индапамидом на углеводный, липидный обмен, на уровень электролитов крови и микроальбуминурию.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов. Среди них 16 женщин (средний возраст $42,7 \pm 9,9$ года) и 14 мужчин (средний возраст $46,1 \pm 11,1$ года). Средняя длительность заболевания – $6,9 \pm 0,4$ года. Исходный уровень систолического артериального давления (САД) составил в среднем $153,4 \pm 3,7$ мм рт. ст., уровень диастолического АД (ДАД) – $99,7 \pm 2,5$ мм рт. ст. Пациенты были комплексно обследованы в условиях диагностического отделения Межрегионального клинико-диагностического центра. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ($n = 30$)

Показатели	Значение
Мужчины	14
Средний возраст мужчин, лет	$46,1 \pm 11,0$
Женщины	16
Средний возраст женщин, лет	$42,7 \pm 9,9$
Длительность АГ, лет	$6,7 \pm 2,6$
I степень АГ	19
II степень АГ	11

Из исследования исключались пациенты с симптоматической артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения выше II ФК, с наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения в ближайшие шесть месяцев, с забо-

леванями печени, почек, онкологическими заболеваниями в течение пяти лет, с повышенной чувствительностью к индапамидам.

Продолжительность наблюдения составила 14 недель. Первые две недели исследования являлись так называемым «периодом отмывки» (wash-out period). В это время гипотензивные препараты не назначались. При отборе больных для включения в исследование одним из критериев была способность пациентов перенести отсутствие антигипертензивной терапии в течение двух недель. Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием стандартизированной анкеты, созданной на основе The Goeteborg Quality of Life Instrument (GQI). Результат оценивался до лечения и через 14 недель терапии по сумме баллов. В анкете отражалась степень влияния повышенных цифр АД на общее самочувствие, трудоспособность, возможность самореализации. Анкета состояла из 15 вопросов, на каждый из которых в зависимости от выраженности симптомов можно было дать ответ в баллах от 1 до 5. Наилучшему качеству жизни соответствовала сумма в 15 баллов, наихудшему – в 75 баллов. Положительным считалось уменьшение баллов на фоне терапии.

После предварительного «периода отмывки» всем пациентам назначался «Акрипамид» в суточной дозе 2,5 мг на восемь недель. Контроль АД осуществлялся через каждые две недели терапии. Через восемь недель оценивалась эффективность проводимой гипотензивной монотерапии индапамидом. Критерием эффективности было снижение диастолического АД до уровня менее 90 мм рт. ст. или на 10 мм рт. ст. относительно исходного значения. При достаточной эффективности монотерапия индапамидом продолжалась. При недостаточном эффекте или его отсутствии добавляли к проводимой терапии эналаприл малеат в суточной дозе 5–10 мг и продолжали комбинированную терапию в течение следующих четырех недель. Исходно (после «периода отмывки») и через 14 недель от начала наблюдения (включая «отмывочный период») всем пациентам проводилось СМАД (на аппарате Spaselabs medicals производства США) для оценки эффективности терапии. По данным СМАД анализировали усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) в периоды бодрствования, сна и за сутки в целом, стандартное отклонение для оценки вариабельности АД и ЧСС; процент измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем числе регистраций; индекс вариабельности. За норму были признаны уровни АД ниже 140/90 мм рт. ст. днем и ниже 120/70 мм рт. ст. ночью. Дважды в те же сроки определялись биохимические параметры крови, включая уровень сахара, липидов, электролитов (K, Na). После «отмывочного периода» пациентам, взятым под наблюдение, делался общеклинический анализ мочи. Если белок в моче не определялся, проводили тест на микроальбуминурию. Если тест был положительным, через 10 недель терапии и после окончания исследования проводились повторные тесты на микроальбуминурию с помощью тест-полосок ALBUPHAN. При обработке результатов применяли стандартные методы статистики (Excel 97). Для оценки достоверности использовали критерий t Стьюдента для парных измерений и показатель достоверности p . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты оценки качества жизни пациентов до лечения свидетельствовали о негативном влиянии повышенных цифр АД на общее самочувствие из-за головных болей, головокружения, снижения трудоспособности, ухудшения памяти и внимания.

По данным СМАД, до лечения отмечалось повышение средних дневных, ночных и среднесуточных значений САД и ДАД. Были превышены индекс variability и доля измерений, превосходящих норму, что свидетельствовало об увеличении гипертонической нагрузки. Результаты суточного мониторинга АД пациентов до лечения и на фоне терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне монотерапии индапамидом
и в комбинации с эналаприлом

Показатели	Монотерапия индапамидом		Индапамид + эналаприл	
	Исходно	Через 14 недель	Исходно	Через 14 недель
СССАД, мм рт. ст.	150,4±19,4	134,9±11,7*	152,3±17,2	136,5±10,4*
ССДАД, мм рт.ст	90,6±12,5	82,4±9,4*	91,6±10,3	79,8±6,8*
САД, день, мм рт. ст.	152,2±20,4	136,2±12,7*	148,4±7,4	134,4±10,5*
ДАД, день, мм рт. ст.	93,4±11,4	83,6±9,5*	94,3±8,3	80,6±7,4*
Вар. САД, день, мм рт. ст.	12,4±3,4	12,6±1,8	12,5±3,2	11,4±3,2
Вар. ДАД, день, мм рт.ст.	10,4±2,4	9,5±1,9	11,8±2,5	8,2±1,4
ИВ САД, день, %	66,4±39,4	43,9±21,7*	64,8±27,3	48,5±19,4*
ИВ ДАД, день, %	63,9±34,4	38,9±18,7*	58,3±37,2	28,5±10,4*
САД, ночь, мм рт. ст.	135,4±22,4	122,9±10,7*	134,7±24,5	118,5±12,6*
ДАД, ночь, мм рт. ст.	86,3±19,4	74,9±8,5*	84,6±17,7	78,5±9,3*
Вар. САД, ночь, мм рт. ст.	14,4±4,4	13,2±3,3	15,3±3,8	12,5±5,4
Вар. ДАД, ночь, мм рт.ст.	12,6±2,1	10,5±2,6	13,5±3,2	8,5±2,4*
ИВ САД, ночь, %	68,7±32,3	44,9±26,7*	66,3±29,5	43,5±27,4*
ИВ ДАД, ночь, %	64,9±38,6	42,4±31,7*	68,7±32,3	47,7±20,7*

Примечание: * – $p < 0,05$.

После 14 недель терапии в состоянии больных отмечена положительная динамика. На фоне терапии улучшились показатели качества жизни, о чем свидетельствует уменьшение суммы баллов, набранных при анкетировании, с 47,4±10,2 до 22,4±5,6. Монотерапия индапамидом в дозе 2,5 мг один раз в день была эффективной у 17 человек (58 %). В этой группе пациентов отмечено достоверное снижение уровня САД за сутки, день и ночь соответственно на 16,5, 16,0 и 12,5 мм рт. ст. Среднесуточное, дневное и ночное ДАД снизилось соответственно на 10,2, 8,8 и 11,4 мм рт. ст. Уменьшился также индекс variability САД на 27,5 %, ДАД на 30,0 %, что доказывает снижение гипертонической нагрузки на фоне монотерапии индапамидом. Этим пациентам было продолжено лечение индапамидом в суточной дозе 2,5 мг, а остальным 13 больным была продолжена терапия с присоединением эналаприла малеата в суточной дозе 10 мг. У 10 пациентов комбинированная терапия была эффективной (76,9 %). В этой группе было отмечено достоверное снижение уровня САД за сутки, день и ночь соответственно на 15,8, 13,9 и 16,2 мм рт. ст. А среднесуточное, дневное и ночное ДАД снизилось соответственно на 11,8, 13,7 и 16,1 мм рт.ст. Было отмечено также достоверное снижение индекса variability АД. У трех пациентов (23,1 %) не удалось добиться удовлетворительного снижения АД. Им был продолжен подбор гипотензивной терапии.

Она заключалась в назначении препарата из группы пролонгированных антагонистов кальция – амлодипина (в дозе 5 мг один раз в сутки).

Контроль биохимических показателей крови не выявил достоверного изменения уровня электролитов, глюкозы и липидного спектра. У всех пациентов была хорошая переносимость препарата, побочные эффекты не выявлялись. До лечения микроальбуминурия была выявлена у трех пациентов (10 %). При контроле через 10 недель (на фоне монотерапии индапамидом) микроальбуминурия сохранялась у одного из них. Нужно отметить, что у этого пациента монотерапия была недостаточно эффективной. Контроль через 14 недель (на фоне комбинированного лечения с добавлением эналаприла малеата) подтвердил устранение микроальбуминурии. Таким образом, подтверждено положительное влияние эффективной гипотензивной терапии индапамидом и эналаприлом малеатом на микроальбуминурию.

Выводы

1. Результаты клинического наблюдения позволяют сделать вывод о хорошей переносимости и высокой гипотензивной активности индапамида в монотерапии у больных с мягкой и умеренной гипертензией.
2. Не установлено влияния индапамида на метаболические процессы.
3. Выявлено устранение микроальбуминурии у больных на фоне терапии индапамидом и эналаприлом малеатом.
4. Добавление эналаприла к индапамиду позволяет усилить гипотензивный эффект препарата и добиться целевых значений АД.

Список литературы

1. **Оганов, Р. Г.** Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р. Г. Оганов // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 4–9.
2. **Жданова, О. Н.** Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых людей / О. Н. Жданова // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8. – № 5. – С. 181.
3. **Карпов, Ю. А.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и лечение артериальной гипертензии / Ю. А. Карпов // Практикующий врач. – 2002. – № 4. – С. 23.