

Литература

1. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Артериальная гипертензия 2000. Под ред. В.С. Моисеева. М.: Форте Арт. 2001; 208 с.
2. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДИАГ-1). Клин. фарм. тер. 2000; 3: 5–31.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
4. Чазова ИЕ. Лечение АГ как профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Сердечная недостаточность 3 (1): 14–6.
6. World Health Organization-International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Guidelines subcommittee. J Hypertens* 1999; 17: 151–83.

7. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
8. Caro JJ, Specman JJ, Salas M et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999; 160: 41–6.
9. Luccioni R, Sever PS, Di Perri T et al. An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J of Hypertension* 1995; 13 (12): 1847–51.

Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией

З.М.Галеева, А.С.Галаявич

Кафедра факультетской терапии (зав. – проф. А.С.Галаявич)
Казанского государственного медицинского университета

Резюме. Обследованы 40 пациентов с АГ I–II степени. После 2-недельного контрольного периода больным с целью коррекции повышенного артериального давления (АД) назначали нолипрел (низкодозовая комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и диуретика индапамида) в дозе 1 таблетка утром. Курс лечения составил 3 мес. Дополнительной терапии не проводили. Оценивали степень снижения АД, % больных, нормализовавших уровень АД, а также клиническую и биологическую переносимость лечения. Низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида подтвердила высокую гипотензивную эффективность (достоверное снижение систолического и диастолического АД, пульсового и среднего АД, у 80% больных нормализовался уровень АД в течение 3 мес, причем у большинства из них в течение 1-го месяца лечения). Нолипрел подтвердил свою хорошую клиническую и биологическую переносимость.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная низкодозовая комбинация.

Effect of a small-dose combination of antihypertensive agents on the clinical and biochemical characteristics of patients with arterial hypertension

Z.M. Galeeva, A.S. Galyavich

Summary. Forty patients with stages I–II arterial hypertension (AH) were examined. After a two-week control period, the patients were given Noliprel (a small-dose combination of perindopril and the diuretic indapamide) in a dose of 1 tablet in the morning to correct elevated blood pressure (BP). The course of therapy lasted 3 months. No additional therapy was performed. The level of CB lowering, the proportion of the patients in whom BP became normal, as well as the clinical and biological tolerance of the therapy were estimated. The small-dose combination of perindopril and indapamide showed its high antihypertensive efficacy (significant reductions in systolic, diastolic, and mean arterial BP; BP was normalized in 80% of the patients within 3 months, in most patients within the first month of treatment). Noliprel proved to be well clinically and biologically tolerated.

Key words: arterial hypertension, fixed small-dose combination.

Артериальная гипертензия (АГ) остается на сегодняшний день одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Адекватное снижение артериального давления (АД) и жесткий контроль за его уровнем (менее 140/90 мм рт. ст. в целом, 130/85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом, 120/75 мм рт. ст. для пациентов, страдающих заболеваниями почек) являются важнейшими условиями снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Многочисленные клинические исследования показали, что монотерапия способна эффективно контролировать уровень АД лишь у 40–50% больных. [1, 2]. Это связано с многофакторностью АГ, множеством патогенетических механизмов, участвующих в ее реализации, трудностью подбора самого препарата и его эффективных доз, увеличением частоты побочных эффектов при необходимости наращивания дозы и в целом низкой приверженностью пациентов к лечению. Уровень успешного контроля АД в повседневной клинической практике во многих странах остается достаточно низким и лишь в США, Франции и Бельгии достигает своего максимального значения у 27–34% пациентов, получающих эффективное лечение заболевания. В России этот показатель, к сожалению, составляет около 8% [3].

Согласно результатам ряда исследований (в частности, исследования HOT – Hypertension Optimal Treat-

ment) от 35 до 70% пациентов, страдающих АГ, нуждаются в назначении комбинированной гипотензивной терапии [4–7]. С учетом гетерогенности патогенеза АГ, различных механизмов действия лекарственных средств, применяющихся в качестве монотерапии, комбинированные препараты оказываются более предпочтительными для контроля АД у большего числа пациентов.

Синергизм действия препаратов, входящих в состав комбинаций, позволяет применять их в низких дозах, при этом добиваясь лучшего гипотензивного эффекта, чем у полноразовой монотерапии [8]. Повышенный интерес к низкодозовым комбинациям неслучаен: при условии применения подобных препаратов заведомо достигается не только потенцирование гипотензивного эффекта и увеличивается число больных, отвечающих на терапию, но и, что не менее важно, снижается риск побочных явлений. В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, а также в VII докладе ОНК США низкодозовая комбинированная гипотензивная терапия рекомендуется для оптимального контроля АД и увеличения приверженности пациентов проводимому лечению [3, 9].

Одной из распространенных во всем мире достаточно типичных и эффективных комбинаций считается комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика. В этой наиболее рацио-

НОВОЕ

Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

**ПЕРВАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АГ В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА
ПЕРВОГО ВЫБОРА**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*за счет двойного
фармакологического действия*

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*благодаря низким дозам компонентов
сравнима с плацебо*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

*простой режим дозирования –
1 таблетка в день*



Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг
+ ИНДАПАМИД 0,625



нальной комбинации ярко продемонстрированы комплексность механизмов действия обоих препаратов и эффективная нейтрализация контррегуляторных механизмов. ИАПФ индуцирует большее снижение АД тогда, когда происходит активация ренин-ангиотензиновой системы. Диуретики способствуют уменьшению объема циркулирующей плазмы крови, увеличивая натрийурез, что вызывает повышение продукции ренина, а ИАПФ помогают преодолеть реактивный выброс ренина в ответ на прием диуретика. В число известных комбинаций ИАПФ и диуретика входит комбинация ИАПФ периндоприла и диуретика индапамида – препарат “Нолипрел”. Отличие данной комбинации от других в том, что компоненты сочетаются в ней в низких, не применяемых в обычной терапевтической практике дозах (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида). Таким образом, перед практиками открывается возможность использования комбинированной терапии с первых этапов лечения АГ, но в ее новой форме – низкодозовых комбинациях.

В течение последних 6–7 лет в Европе нолипрел зарекомендовал себя как эффективный гипотензивный препарат, применяемый в качестве терапии первого выбора при лечении АГ. Долгосрочная эффективность нолипрела была продемонстрирована в международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в течение 15 мес и включавшем 253 пациента с I–II степенью АГ. Возраст пациентов составлял от 65 до 85 лет. Отмечена высокая частота нормализации АД – 96% пациентов сохраняли нормальные показатели АД в течение всего периода лечения [10, 11]. Профиль безопасности нолипрела оставался неизменным на протяжении всего периода исследования. Компоненты, входящие в состав нолипрела, хорошо переносились, и частота возникновения и клиническое проявление побочных эффектов не отличались от таковых в группе плацебо [10–12].

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое, рандомизированное в параллельных группах исследование эффективности нолипрела по сравнению с лосартаном в течение 3 мес включало 277 пациентов с АГ (средний возраст 59±12 лет) [12]. Ответили на лечение нолипрелом 91%, лосартаном – 81,8% больных, при этом частота нормализации АД при лечении нолипрелом составила 75,4%, а лосартаном – 60%.

Выраженная клиническая эффективность нолипрела по сравнению с монотерапией (атенолол) была доказана у больных пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией [6, 11–15]. У пациентов, принимавших нолипрел, уровень систолического АД (САД) снизился на 28,8% против 17,1% в группе атенолола [13]. В рамках еще одного сравнительного исследования с атенололом нолипрел продемонстрировал выраженное влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка. После 12 мес терапии нолипрелом значительно снизилась масса левого желудочка, в то время как атенолол не подтвердил подобного эффекта в отношении гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [16].

Исследования показали, что при использовании нолипрела у больных эссенциальной гипертензией и изолированной систолической гипертензией снижается как пульсовое давление, служащее независимым прогностическим фактором риска ишемической болезни сердца [17, 18], так и среднее АД, являющееся крайне важным параметром, отражающим величину периферического сосудистого сопротивления [11].

Важнейшим критерием эффективности гипотензивных препаратов считается предупреждение поражения органов-мишеней. Структурные и функциональные изменения в микроциркуляции могут вызывать поражение органов-мишеней при наличии АГ. Исправление патологических изменений на уровне микроциркуля-

Таблица 1. Динамика АД и ЧСС

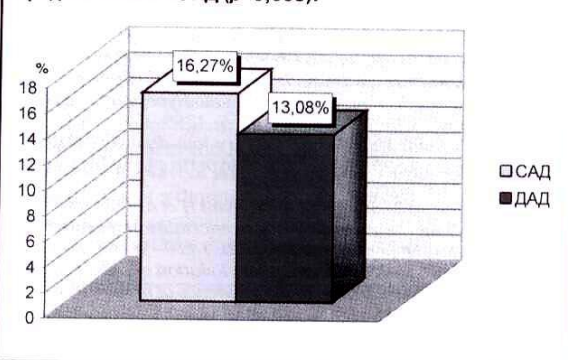
Неделя	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Среднее АД, мм рт. ст.	Пульсовое АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
0	159,8±13,7	92,84±9,6	125,01±12,4	66,7±12,98	76,4±12,3
2	145,1±18,3; $p<0,005$	87,42±13,6; $p<0,005$	117,95±15,3; $p<0,005$	58,2±14,0; $p<0,005$	73,3±7,2; $p=0,05$
4	142,97±19,1; $p<0,005$	85,7±11,7; $p<0,005$	114,3±14,4; $p<0,005$	57,5±13,4; $p<0,005$	70,7±6,6; $p>0,05$
8	135,4±19,2; $p<0,005$	81,6±11,1; $p<0,005$	108,5±14,6; $p<0,005$	53,7±11,3; $p<0,005$	71,9±6,7; $p=0,05$
12	133,8±15,2; $p<0,005$	80,7±8,2; $p<0,005$	107,1±10,7; $p<0,005$	53,1±11,5; $p<0,005$	73±7,9; $p>0,05$

Таблица 2. Динамика биохимических параметров

Неделя	Холестерин, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Калий, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
0	5,99±1,3	81,17±13,4	4,58±0,57	5,07±0,98
4			4,5±0,59; $p>0,05$	
12	5,8±1,37; $p>0,05$	88,04±26,2; $p>0,05$	4,31±0,88; $p>0,05$	4,85±0,85; $p>0,05$

Таблица 3. Изменение гемодинамических показателей

Период	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Среднее АД, мм рт. ст.	Пульсовое АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
Исход 2-й недели	-14,7	-5,42	-7,06	-8,6	-3,1
Исход 4-й недели	-3,13	-1,72	-3,6	-0,6	-2,6
Исход 8-й недели	-7,5	-4,1	-5,8	-3,8	+1,2
Исход 12-й недели	-2	-0,9	-1,4	-0,6	+1,1
Итого...	-26,0	-12,14	-17,91	-13,6	-3,4

Среднее снижение АД ($p<0,005$).

торного русла является основой защитного воздействия на органы-мишени.

В нескольких исследованиях было показано, что лечение нолипрелом восстанавливает плотность артериол и капилляров и нормализует давление в микроциркуляторном русле. В сравнительном исследовании с эналаприлом низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида более выраженно уменьшала уровень альбуминурии – показателя поражения микроциркуляторного русла почек [19].

Таким образом, нолипрел является новым гипотензивным препаратом, интересным и перспективным для постоянного применения в практическом здравоохранении.

В рамках изучения нового подхода в лечении АГ нами было предпринято исследование эффективности и переносимости гипотензивного препарата "Нолипрел" компании "Сервье" (Франция) – низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида – в качестве терапии первого ряда по следующим параметрам:

- частота нормализации АД у больных АГ в ходе терапии;
- динамика изменения систолического и диастолического АД по сравнению с исходным АД;
- изменение пульсового АД;
- изменение среднего АД;
- переносимость терапии нолипрелом.

Были обследованы 40 пациентов (13 мужчин и 27 женщин), средний возраст которых в группе составил 53,6 года. Пациентов с I степенью АГ было 13 человек, со II степенью АГ – 27 человек. После двухнедельного контрольного периода больным назначался нолипрел в до-

зе 1 таблетка утром. Курс лечения составил 3 мес (12 нед). Эффективность гипотензивной терапии оценивали через 2, 4, 8 и 12 нед лечения. Следует отметить, что никакой дополнительной терапии не проводилось. В начале и в конце проведенного исследования были оценены биохимические показатели венозной крови: холестерин, глюкоза, креатинин, уровень K^+ в сыворотке крови.

Получены следующие результаты (табл. 1–3):

а) по уровню САД – средний в группе исходный уровень САД составил 159,8±13,7 мм рт. ст. К концу 12-й недели уровень САД снизился на 26,0 мм рт. ст., т.е. на 16,27%, $p<0,005$;

б) по уровню ДАД – средний в группе исходный уровень равнялся 92,84±9,6 мм рт. ст. К концу 12-й недели уровень ДАД снизился на 12,14 мм рт. ст., т.е. на 13,08%, $p<0,005$ (см. рисунок);

в) по уровню среднего АД – исходный средний показатель среднего АД составлял 125,01±12,4 мм рт. ст. Общее снижение уровня среднего АД составило 17,91 мм рт. ст., т.е. 14,39%, $p<0,005$;

г) по уровню пульсового АД – исходный средний показатель соответствовал 66,7±12,98 мм рт. ст. Снижение пульсового АД в общем составило 13,6 мм рт. ст., т.е. 20,4%, $p<0,005$.

Из 40 пациентов к концу 2-й недели у 18 (45%) больных АД снизилось до уровня менее чем 140/90 мм рт. ст., 4-й недели у 21 (52,5%) пациента, к концу 8-й недели у 27 (67,5%) пациентов, а к концу 12-й недели у 32 (80%) человек. Препарат не оказал гипотензивного действия на 1 (2,5%) пациента. У 6 (15%) больных доза нолипрела была увеличена в 2 раза, и они получали нолипрел форте – обычную комбинацию 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида;

д) по ЧСС – исходная средняя цифра равнялась 76,4±12,3 уд/мин. В целом ЧСС уменьшилась лишь на 3,4 уд/мин, т.е. на 4,5% ($p>0,05$). Таким образом, ЧСС не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения.

В ходе нашего наблюдения существенных изменений таких биохимических параметров, как глюкоза, холестерин, креатинин, электролиты (калий), не произошло. Уровень глюкозы к концу исследования снизился по сравнению с исходным на 0,22 ммоль/л (4,3%, $p>0,05$). Уровень холестерина по сравнению с исходным снизился на 0,19 ммоль/л (3,17%). Уровень же креатинина по сравнению с исходным повысился на 6,87 мкмоль/л (8,46%, $p>0,05$). Содержание калия в сыворотке крови к

концу 12-й недели снизилось на 0,27 ммоль/л (5,9%, $p > 0,05$). Снижение уровня калия до 3,1 ммоль/л наблюдали у 1 (2,5%) пациента. Таким образом, наши данные о хорошей переносимости нолипрела, его метаболической нейтральности согласуются с результатами международных клинических исследований по данному препарату [1, 2, 9–12]. Каких-либо побочных эффектов и осложнений при лечении нолипрелом нами отмечено не было.

Выводы

1. Терапия фиксированной низкодозовой комбинацией ИАПФ периндоприла и диуретика индапамида (нолипрелом) привела в течение 3 мес к достоверному снижению САД, и ДАД, на 16,3 и 13,1% соответственно, пульсового и среднего АД.

2. Целевое АД было достигнуто у 80% пациентов, причем у большинства из них (52,5%) к концу первого месяца лечения.

3. Нолипрел обладает хорошей клинической и биологической переносимостью.

4. Являясь эффективным и безопасным препаратом, нолипрел может применяться как средство первого выбора в лечении больных АГ I–II степени.

Литература

1. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329–35.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part II: Treatment. *Circulation* 2000; 101: 446–453.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *JAMA* May 21, 2003; 289 (19):
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
5. Herpin D, Mallion JM, Benkrity A et al. Etude HOT: efficacite et tolerance a 36 mois. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998; 91: 1043–8.
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
7. Wiklund I, Halling K, Ruden-Bergsten T, Fletcher A. on behalf of

- the HOT Study Group. Does lowering the blood pressure improve the mood Quality of life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Pressure* 1997; 6: 357–64.
8. Sever PJ. *Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 (suppl. 2): S. 1–4.
 9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial Hypertension. *Guidelines Committee. J of Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
 10. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1999; 21 (7): 1097–110.
 11. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. 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; 18: 327–37.
 12. Chamudet X, Phong Chau N, De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2mg/ indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000; 4: 140.
 13. Mallion JM, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril/indapamide combination in essential hypertension: a randomised controlled study. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22: 23–32.
 14. Neaton JD, Wentworth, for the Multiple Risk Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 23: 275–85.
 15. Myers MG, Asmar R, Leenen FH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamid. *J Hypertens* 2000; 18: 317–25.
 15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
 16. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2 mg/ indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20 (4).
 17. Benetos A, Safar M, Rudnicbi A, Smulyan H et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
 18. Madhavan S, Ooi WL, Alderman MN. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.
 19. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 21A–22A.