

Влияние высокодозовой фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ранее не контролируемой артериальной гипертензией

Е.А. Павлова, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Павлова Е.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН); Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников (ФПК МР) РУДН; Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику клинического и амбулаторного артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ), не контролируемой монотерапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРАII) в высоких дозах или комбинацией средних доз двух антигипертензивных препаратов, один из которых ИАПФ или АРАII, при переводе их на фиксированную комбинацию периндоприла А 10 мг/индапамида 2,5 мг. **Материалы и методы.** Сорок шесть больных АГ без сахарного диабета (СД) 50–64 лет с неконтролируемой АГ (клиническое АД > 150/90 мм рт. ст. на монотерапии, > 140/90 мм рт. ст. на комбинированной терапии, дневное АД > 135/85 мм рт. ст.) без отмывочного периода были переведены на фиксированную комбинацию периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг на 12 недель. Антигипертензивная эффективность оценивалась при клиническом измерении АД, суточном мониторировании АД (СМАД) и самоконтроле АД (СКАД). **Результаты.** До включения в исследование 39 % пациентов получали комбинированную терапию, исходный уровень клинического АД — $162,6 \pm 4,2/98 \pm 3,0$ мм рт. ст., среднесуточного — $146,1 \pm 8,2/88,3 \pm 6,0$ мм рт. ст., дневного — $147,8 \pm 8,8/90,2 \pm 4,2$ мм рт. ст., ночного — $131,7 \pm 5,5/81,6 \pm 4,8$ мм рт. ст. Через 12 недель клиническое АД снизилось до $131,5 \pm 4,2/82,4 \pm 5,4$ мм рт. ст., целевого АД < 140/90 мм рт. ст. достигли 89 % пациентов, частота скрытой неэффективности лечения (клиническое АД < 140/90 мм рт. ст., дневное АД > 135/85 мм рт. ст.) составила 7 %. На фоне лечения отмечено достоверное снижение 24-ч, дневных и ночных значений АД по данным СМАД, снижение вариабельности систолического АД (САД) в дневное время, уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД, улучшение характеристик двухфазного ритма АД у пациентов с ночной гипертензией. Эпизодов гипотензии по данным СМАД, значимого снижения скорости клубочковой фильтрации, случаев гипо- (< 3,5 и < 3,2 ммоль/л) и гиперкалиемии (> 5,1 ммоль/л) отмечено не было. **Выводы.** Проведенное исследование продемонстрировало возможность достижения хорошо переносимого целевого АД у больных АГ, с ранее не контролируемой монотерапией ИАПФ или АРАII в обычных терапевтических дозах или их комбинацией с другими антигипертензивными препаратами, при переводе на полнodosовую фиксированную комбинацию периндоприла А 10 мг/индапамида 2,5 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, суточное мониторирование артериального давления, скрытая неэффективность лечения.

Effects of perindopril/indapamide fixed high dose combination on ambulatory blood pressure in subjects with uncontrolled hypertension

E.A. Pavlova, Yu.V. Kotovskaya, Zh.D. Kobalava
Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Julia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

Objective. To improve blood pressure (BP) control in subjects with uncontrolled arterial hypertension treated by monotherapy with high doses of ACE inhibitors (ACEi) or angiotensin II receptor antagonists (ARA) or with the combination of ACEi or ARA with another antihypertensive agent in moderate doses. **Design and methods.** Forty six non-diabetic hypertensive subjects with clinic BP > 150/90 mmHg on monotherapy and > 140/90 mmHg on combination therapy with daytime ambulatory BP > 135/85 mmHg were switched to fixed-dose combination of perindopril A 10 mg/indapamide 2,5 mg for 12 weeks. Clinic and ambulatory BP measurements and laboratory evaluations were performed. **Results.** At baseline 39 % subjects received combination therapy, clinic BP was $162,6 \pm 4,2/98 \pm 3,0$ mmHg, 24-h BP $146,1 \pm 8,2/88,3 \pm 6,0$ mmHg, daytime BP $147,8 \pm 8,8/90,2 \pm 4,2$ mmHg, night-time BP $131,7 \pm 5,5/81,6 \pm 4,8$ mmHg. After 12 weeks clinic BP was $131,5 \pm 4,2/82,4 \pm 5,4$ mmHg, target BP < 140/90 mmHg was achieved in 89 %, masked uncontrolled hypertension (clinic BP < 140/90 mmHg and daytime ambulatory BP > 135/85 mmHg) was found in 7 %. Treatment with perindopril A 10 mg/indapamide 2,5 mg was associated with significant decrease in 24-h, day- and night-time ambulatory BP, daytime systolic BP variability and morning surge, improvement of night-peaker diurnal BP pattern. No hypotensive episodes with daytime BP < 90/60 mmHg, or night-time BP < 80/50 mmHg, neither significant changes in glomerular filtration rate, hypokaliemia (< 3,5 mmol/l or < 3,2 mmol/l) or hyperkaliemia > 5,1 mmol/l were observed. **Conclusion.** In uncontrolled arterial hypertension change from monotherapy with nearly to high doses of ACEi or ARA or from combination of ACEi or ARA with another antihypertensive agent to fixed-dose combination of perindopril A 10 mg/indapamide 2,5 mg results in a well-tolerated significant reduction in clinic and ambulatory BP with low rate of masked uncontrolled hypertension.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, ambulatory blood pressure monitoring, masked uncontrolled hypertension.

Статья поступила в редакцию: 13.11.12. и принята к печати: 20.11.12.

Достижение контроля артериального давления (АД) — краеугольный камень улучшения прогноза у больных артериальной гипертензией (АГ), что наряду со сложной патофизиологией АГ обосновывает широкое использование комбинированной терапии. Стремление к обеспечению оптимальной приверженности к лечению в условиях роста потребности в комбинированной терапии стало одним из факторов увеличения частоты применения фиксированных комбинированных препаратов. Современные фиксированные комбинации доступны в виде сочетания разных доз компонентов, что при необходимости помогает обеспечить подбор оптимальных режимов дозирования для достижения и поддержания целевого АД [1–4]. Так, например, низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида, зарегистрированная для клинического

применения в 1987 г., используется как стартовая антигипертензивная терапия, среднедозовая — как терапия второй линии. Появление фиксированной комбинации этих же препаратов в высоких дозах существенно расширяет терапевтические возможности для пациентов, уже получающих комбинированную терапию, и упрощает лечебный режим для больных, получающих компоненты в отдельности. Накопленные данные контролируемых исследований подтверждают выраженный градиент усиления антигипертензивного и органопротективного эффекта высокодозовой комбинации при хорошем профиле безопасности и переносимости [5–8].

Целью настоящего исследования стало изучение возможностей улучшения контроля АД у больных АГ, не контролируемой монотерапией ИАПФ или АРА II в высоких дозах или комбинацией средних

доз двух антигипертензивных препаратов, один из которых ИАПФ или АРА II, при переводе их на фиксированную комбинацию периндоприла А 10 мг/индапамида 2,5 мг.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 50–64 лет с неконтролируемой АГ (клиническое АД > 150/90 мм рт. ст. на монотерапии, > 140/90 мм рт. ст. на комбинированной терапии), подтвержденной результатами суточного мониторирования АД (СМАД, дневное АД > 135/85 мм рт. ст.) на фоне монотерапии ИАПФ или АРА II в средних дозах или двухкомпонентной терапии (средние дозы ИАПФ или АРА II в комбинации с антигипертензивными препаратами других классов, в том числе в виде фиксированных комбинаций).

Не включали пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, сахарным диабетом, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², нарушениями сердечного ритма (фибрилляцией предсердий, частой экстрасистолией). Схема исследования представлена на рисунке 1. У всех пациентов получаемая антигипертензивная терапия без отмывочного периода была заменена на фиксированную комбинацию периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А би-форте) на 12 недель. Визиты в клинику для оценки эф-

фективности и мониторингования лабораторных параметров безопасности выполнялись через 2 и 12 недель лечения. Клиническое измерение АД и подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) выполнялись после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя на одной и той же руке дважды с интервалом в 1 минуту и через 2 минуты после перехода в вертикальное положение с использованием валидированного осциллометрического прибора (UA 787, AND, Япония).

Перед назначением препарата и через 12 недель лечения проводилось СМАД с использованием портативной системы BP Lab Vasotens (ООО «Пётр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Прибор соответствует международным стандартам точности для осциллометрических мониторов АД [9]. Процедура установки прибора и анализ результатов СМАД производились в соответствии с принятыми методическими рекомендациями [10]. Интервалы между измерениями составляли 15 минут днем и 30 минут ночью. Результаты анализировали в случае не менее 85 % успешных измерений, подтвержденных анализом осциллометрического колокола АД. В дни выполнения СМАД пациенты вели дневник, в которых отмечали самочувствие, физическую активность, период и качество ночного сна и прием антигипертензивных препаратов. Анализировали средние значения САД, диастолического АД (ДАД), пульсового давления (ПД), ЧСС за сутки, день,

Рисунок 1. Схема исследования

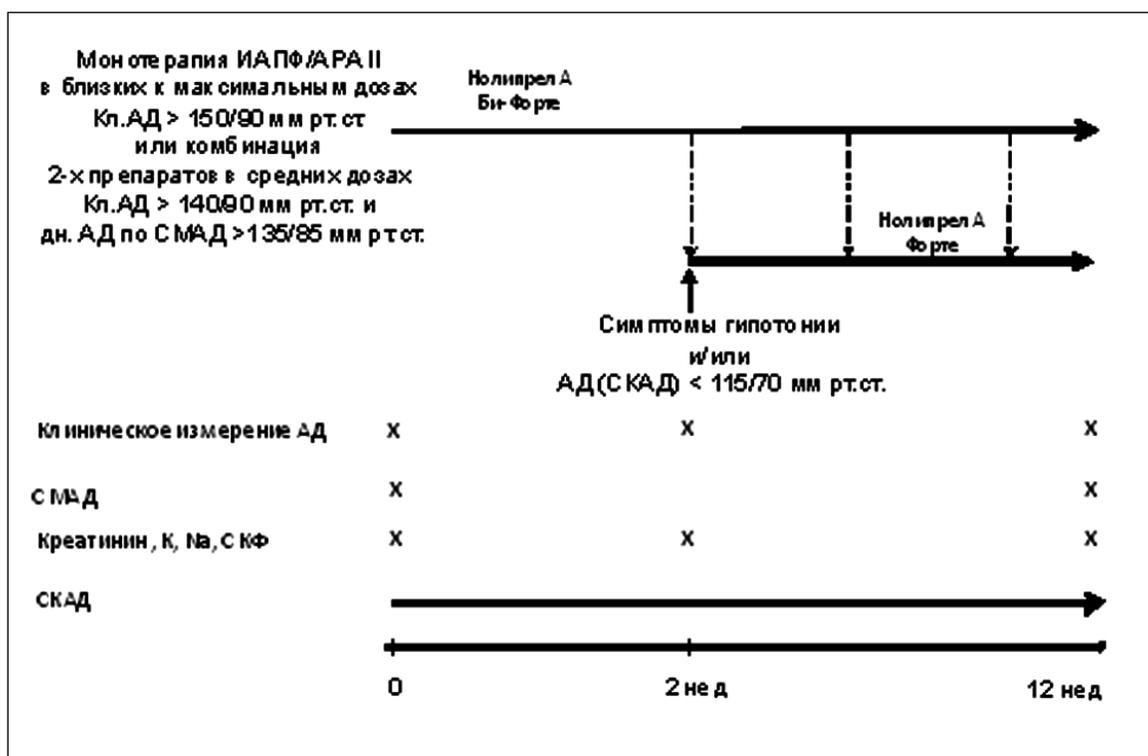


Рисунок 2. Предшествующая терапия, получаемая пациентами до включения в исследование



Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АК — антагонист кальция; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II.

ночь, вариабельность САД и ДАД, индекс времени гипертензии САД и ДАД в дневное (процент измерений ≥ 140 мм рт. ст. для САД и ≥ 90 мм рт. ст. для ДАД) и ночное (процент измерений ≥ 120 мм рт. ст. для САД и ≥ 70 мм рт. ст. для ДАД) время. Кроме того, рассчитывали индекс времени гипотензии как процент измерений АД ниже 90/60 мм рт. ст. в дневное время и ниже 80/50 мм рт. ст. в ночное.

Для характеристики выраженности двухфазного суточного ритма АД использовали суточный индекс (СИ): $СИ = 100 \% \times (АДд - АДн) / АДд$, где АДд — среднее АД в период бодрствования, АДн — среднее АД в период сна. На основании СИ суточный ритм классифицировали по следующим типам: нормальное снижение АД в ночное время («дипперы», *dipper*) — $10 \% < СИ \text{ САД} < 20 \%$, недостаточная степень ночного снижения АД («нондипперы», *non-dipper*) — $0 < СИ \text{ САД} < 10 \%$, повышенная степень ночного снижения АД («овердипперы», *over-dipper*) — $СИ \text{ САД} > 20 \%$, устойчивое повышение ночного АД («найтпикеры», *night-peaker*) — $СИ \text{ САД} < 0$.

Целевым уровнем клинического АД считали $< 140/90$ мм рт. ст. Скрытой неэффективностью лечения через 12 недель терапии считали достижение целевого АД при уровне дневного АД по данным СМАД $> 135/85$ мм рт. ст.

С целью контроля эффективности и безопасности, для верификации симптомов, потенциально связанных с избыточным снижением АД, каждому

пациенту был выдан прибор для самостоятельного контроля АД UA 787 PC (AND, Япония) с возможностью запоминания 129 измерений. Пациенты были проинструктированы по правилам пользования прибором и методике самостоятельного измерения АД, получили письменные инструкции. СКАД выполнялся ежедневно. Пациенты измеряли АД утром и вечером в одно и то же время в положении сидя, выполняя измерения АД двукратно после 10-минутного отдыха с интервалом в 1 минуту. Утренние измерения АД выполнялись до приема препарата. Пациенты приходили на визит для считывания данных с прибора 1 раз в 4 недели. За АД, оцененное методом самоконтроля, принимали среднее значение измерений, выполняемых в течение 7 дней перед визитом в клинику. При развитии симптомов гипотензии и/или при уровне домашнего АД $< 115/75$ мм рт. ст. предусматривалась возможность перехода на фиксированную комбинацию периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 мг (нолипрел А форте).

До назначения периндоприла А 10 /индапамида 2,5 мг, через 2 и 12 недель лечения выполняли исследование креатинина, калия, мочевой кислоты в сыворотке крови, глюкозы плазмы натошак, рассчитывали СКФ по формуле MDRD.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.0 с учетом типа распределения данных. Различия между показателями считали значимыми

при $p < 0,05$. Средние значения представлены в виде Mean \pm SD.

Результаты

В исследование были включены 46 больных АГ (табл. 1). Предшествующая антигипертензивная терапия представлена на рисунке 2. Несмотря на то, что до включения в исследование 39 % пациентов получали комбинированную терапию, исходный уровень клинического АД был выше целевого — $162,6 \pm 9,4/98 \pm 8,0$ мм рт. ст., среднесуточного — $146,1 \pm 8,2/88,3 \pm 6,0$ мм рт. ст., дневного — $147,8 \pm 8,8/90,2 \pm 4,2$ мм рт. ст., ночного $131,7 \pm 5,5/81,6 \pm 4,8$ мм рт. ст. Переход на фиксированную комбинацию периндоприл А 5 мг/индапамид 1,25 в связи с бессимптомным снижением АД в домашних условиях $< 115/75$ мм рт. ст. потребовался 5 (10,9 %) пациентам: 2 — через 2 недели, 3 — через 3 недели. Динамика клинического АД и показателей СМАД представлена в таблицах 2, 3.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ (n = 46)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	18/28
Возраст, годы	$56,4 \pm 5,1$
Клиническое АД, мм рт. ст.	$162,6 \pm 9,4/98 \pm 8,0$
Длительность АГ, годы	$6,2 \pm 2,1$
Курение, %	43
Абдоминальное ожирение, %	61
Дислипидемия, %	39
Неэффективная монотерапия ИАПФ, % (n)	43 (20)
Неэффективная монотерапия АРАП, % (n)	18 (8)
Неэффективная комбинированная терапия ИАПФ \pm АК, % (n)	9 (4)
Неэффективная комбинированная терапия ИАПФ \pm ГХТ, % (n)	30 (14)
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	$72,4 \pm 15,2$
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	$84,2 \pm 20,6$
Калий, ммоль/л	$4,2 \pm 0,4$

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АРАП — антагонист АТ1-рецепторов ангиотензина II; АК — антагонист кальция; ГХТ — гидрохлортиазид; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Через 2 недели после перехода на фиксированную комбинацию периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг уровень клинического АД составил $144 \pm 6,4/88 \pm 6,6$ мм рт. ст., целевого клинического АД достигли 32 % пациентов, через 12 недель уровень клинического АД снизился до $131,5 \pm 4,2/82,4 \pm 5,4$ мм рт. ст., целевого клинического АД достигли 89 % пациентов.

Переход на фиксированную комбинацию периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг сопровождался значимым снижением клинического, среднесуточного, дневного и ночного АД, «нагрузки давлением» в период бодрствования и сна. Дневное САД снизилось на 10,7 %, дневное ДАД — на 10,2 %, в ночное время снижение САД составило 9,5 %, ДАД — 9,2 %. Лечение привело к значимому уменьшению вариабельности САД в дневные часы с 15,2 до 13,0 мм рт. ст. Пропорция пациентов с повышенной вариабельностью дневного САД (> 15 мм рт. ст.) уменьшилась с 32,6 до 10,9 % ($p < 0,05$). Вариабельность дневного ДАД и ночных показателей АД значимо не изменилась.

Однократный прием периндоприла А 10 мг/индапамида 2,5 мг обеспечивал контроль АД в ранние утренние часы, снижая величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, что косвенно подтверждает 24-часовую антигипертензивную эффективность препарата.

Величина СИ САД и СИ ДАД на фоне лечения существенно не изменилась. До назначения препарата по степени снижения ночного САД пациенты распределялись следующим образом: «дипперы» — 43 %, «нондипперы» — 48 %, «найтпикеры» — 9 %. При анализе распределения больных в зависимости от типа суточного профиля отмечено сохранение пропорции пациентов с нормальным снижением САД в ночное время на фоне лечения. Через 12 недель увеличилось количество больных с недостаточным снижением САД в ночное время ($0 < СИ САД < 10$ %) за счет перехода в эту категорию всех пациентов с исходной ночной гипертензией («найтпикеров»). Аналогичная тенденция отмечена и для СИ ДАД: до лечения «овердипперы» составляли 32 %, «нондипперы» — 35 %, «дипперы» — 24 %, «найтпикеры» — 9 %, через 12 недель лечения соответственно 32; 44 и 24 %, суточный профиль типа «найтпикер» не выявлялся. Отсутствие выраженных изменений средних значений СИ САД и СИ ДАД, несмотря на некоторое перераспределение больных в зависимости от выраженности двухфазного ритма АД (исчезновение типа «найтпикер»), можно объяснить тем, что показатели СИ САД и СИ ДАД у этой категории больных были близки к 0 (минимальное значение -2,8 %).

Таблица 2

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И САМОКОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	Исходно	Через 2 нед.	Через 12 нед.
Клиническое САД, мм рт. ст.	162,6 ± 9,4	144 ± 6,4*	131,5 ± 4,2*
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	98 ± 8,0	88 ± 6,6*	82,4 ± 5,4*
ЧСС, уд/мин	72,2 ± 8,7	72,1 ± 8,1	71,9 ± 7,2
САД среднее, мм рт. ст.	153,7 ± 9,4	142,3 ± 6,4*	128,2 ± 3,4*
ДАД среднее, мм рт. ст.	92,0 ± 7,6	84,4 ± 5,8*	78,8 ± 4,6*
САД утреннее, мм рт. ст.	155,1 ± 8,2	145,3 ± 7,0*	130,2 ± 6,1*
ДАД утреннее, мм рт. ст.	94,1 ± 6,0	86,9 ± 4,5*	79,4 ± 5,2*
САД вечернее, мм рт. ст.	152,8 ± 8,6	140,3 ± 5,3*	127,3 ± 5,9*
ДАД вечернее, мм рт. ст.	90,2 ± 5,2	81,9 ± 5,5*	77,4 ± 4,9*

Примечание: * — значимость различий по сравнению с исходными значениями $p < 0,05$; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	Исходно	Через 12 нед.
САД-24 ч, мм рт. ст.	145,1 ± 8,2	128,2 ± 6,1*
ДАД-24 ч, мм рт. ст.	87,3 ± 6,0	77,4 ± 5,2*
ЧСС-24 ч, уд/мин	68,7 ± 8,7	69,0 ± 7,7
САДд, мм рт. ст.	147,8 ± 8,8	132,3 ± 5,7*
ДАДд, мм рт. ст.	90,2 ± 4,2	80,1 ± 4,9*
ЧССд, уд/мин	70,3 ± 10,1	71,0 ± 9,2
Вариабельность САДд, мм рт. ст.	15,2 ± 1,1	13,0 ± 0,9*
Вариабельность ДАДд, мм рт. ст.	11,3 ± 1,0	11,2 ± 1,1
Индекс времени гипертензии САДд, %	78,6 ± 7,1	32,4 ± 5,5*
Индекс времени гипертензии ДАДд, %	75,6 ± 7,0	26,5 ± 3,9*
САДн, мм рт. ст.	131,7 ± 5,5	119,2 ± 5,0*
ДАДн, мм рт. ст.	78,6 ± 4,8	71,4 ± 5,3*
ЧССн, уд/мин	61,2 ± 5,4	60,0 ± 5,7
Вариабельность САДн, мм рт. ст.	11,2 ± 1,0	10,3 ± 1,1
Вариабельность ДАДн, мм рт. ст.	10,4 ± 1,2	9,8 ± 1,2
Индекс времени гипертензии САДн, %	72,7 ± 6,5	31,7 ± 7,2*
Индекс времени гипертензии ДАДн, %	78,7 ± 7,2	29,4 ± 5,9*
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	48,2 ± 4,2	31,5 ± 3,9*
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	37,7 ± 6,5	27,9 ± 5,2*
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	22,1 ± 4,0	16,1 ± 3,1*
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	19,5 ± 5,2	12,5 ± 4,0*
Суточный индекс САД, %	10,2 ± 2,9	9,8 ± 2,2
Суточный индекс ДАД, %	12,4 ± 2,8	11,7 ± 3,0

Примечание: * — значимость различий по сравнению с исходным значением $p < 0,05$; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; д — дневные значения; н — ночные значения.

Ни у одного из пациентов до и после лечения не были зарегистрированы показатели АД, соответствующие критериям для расчета индекса гипотензии.

При сопоставлении данных клинического измерения АД и СМАД через 12 недель наблюдения лишь у 3 из 41 (7 %) больных, достигших целевого клинического АД < 140/90 мм рт. ст., была отмечена скрытая неэффективность лечения, то есть среднее дневное АД превышало 135/85 мм рт. ст.

Лабораторные показатели за время наблюдения значимо не изменились. Расчетная СКФ (MDRD) существенно не изменилась: от исходной $85,2 \pm 18,8$ до $80,4 \pm 13,7$ мл/мин/1,73 м² через 2 недели и до $80,8 \pm 15,9$ мл/мин/1,73 м² через 12 недель лечения. Случаев снижения СКФ (MDRD) на 30 % и более отмечено не было, максимальное снижение показателя составило 18 %. Концентрация калия в сыворотке крови исходно составляла $4,2 \pm 0,4$ ммоль/л, через 2 недели $3,9 \pm 0,3$ ммоль/л, через 12 недель $4,0 \pm 0,2$ ммоль/л. Случаев гипокалиемии < 3,5 ммоль/л или повышения калия > 5,1 ммоль/л зарегистрировано не было. Не было отмечено значимых изменений концентрации мочевой кислоты (исходно $272,7 \pm 42,5$ мкмоль/л, через 12 недель $286,3 \pm 57,2$ мкмоль/л) и глюкозы плазмы натощак (исходно $5,4 \pm 1,0$ ммоль/л, через 12 недель $5,5 \pm 0,9$ ммоль/л).

Динамика показателей СКАД представлена в таблице 3 и демонстрирует значимое снижение АД в утренние часы (до приема препарата) и в вечернее время. Через 12 недель средний уровень АД < 135/85 мм рт. ст. по данным СКАД за 7 дней, предшествующих визиту, был отмечен у 93 % больных. Уровень АД по данным СКАД > 135/85 мм рт. ст. был отмечен у тех же 3 пациентов, которые имели скрытую неэффективность лечения по данным СМАД.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало возможность улучшения контроля АД при переводе больных АГ, не контролируемой монотерапией ИАПФ или АРАП в обычных терапевтических дозах или их комбинацией (свободной или фиксированной) с антигипертензивными препаратами других классов, на полнодозовую фиксированную комбинацию периндоприла А 10 мг/индапамида 2,5 мг. В 39 % случаев на момент включения пациенты получали комбинированную терапию. В качестве важных аспектов исследования следует отметить использование СМАД как на этапе формирования группы наблюдения (подтверждение неконтролируемой АГ при среднем уровне дневного АД >

135/85 мм рт. ст.), так и на этапе оценки эффективности лечения. Лечение периндоприлом А 10 мг/индапамидом 2,5 мг позволило через 12 недель достичь целевого клинического АД < 140/90 мм рт. ст. у 89 % больных, у 93 % из которых по данным СМАД был достигнут уровень АД в дневное время < 135/85 мм рт. ст. и среднего АД за 7 дней до визита по СКАД < 135/85 мм рт. ст.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований в реальной клинической практике, продемонстрировавших отчетливый градиент антигипертензивной эффективности для комбинации периндоприл А/индапамид [11, 12].

В представленном исследовании у 93 % пациентов достижение адекватного контроля АД подтверждалось результатами амбулаторного измерения АД (как СМАД, так и СКАД). Этот факт представляется особенно важным ввиду накопленных данных в пользу того, что прогноз при скрытой неконтролируемой АГ практически не отличается от такового при явном отсутствии контроля АД. Так, например, по данным трехлетнего наблюдения за 4939 больными АГ (средний возраст 70 ± 7 лет), получавшими антигипертензивную терапию, у пациентов со скрытой неконтролируемой АГ риск сердечно-сосудистых осложнений был в два раза выше [ОР 2,06 (95 % ДИ 1,22–3,47)] по сравнению с пациентами с контролируемой АГ и не отличался от такового у пациентов с явной неконтролируемой АГ [ОР 1,96 (95 % ДИ 1,27–3,02)] [13]. В другом исследовании при наблюдении за 742 лечеными пациентами в течение почти 5 лет риск сердечно-сосудистых осложнений был существенно выше у пациентов со скрытой АГ и неконтролируемой АГ, соответственно составляя 2,28 (95 % ДИ: 1,1–4,7) и 2,94 (95 % ДИ: 1,02–8,41) по сравнению с больными, у которых контроль клинического АД подтверждался результатами СМАД [14].

Повышение роли амбулаторных методов регистрации АД для диагностики АГ и оценки эффективности лечения особенно четко обозначилось в рекомендациях по АГ, опубликованных в последние годы. В ежегодно обновляемых рекомендациях СНЕР (Canadian Hypertension Education Program) 2011 г. подчеркивается, что только клинического измерения АД недостаточно как на этапе диагностики, так и на этапе лечения, ввиду невозможности выявления гипертензии белого халата, скрытой АГ и объективной оценки эффективности антигипертензивной терапии [15]. В соответствии с новыми рекомендациями Британского гипертонического общества СМАД показано всем пациентам при клиническом АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. с целью подтверждения АГ. При непереносимости СМАД

рекомендуется выполнение самоконтроля АД в домашних условиях. В качестве целевых значений для пациентов < 80 лет рекомендован уровень < 135/85 мм рт. ст. для дневного АД по данным СМАД и АД при самоконтроле; для больных 80 лет и старше соответственно < 150/90 и < 145/85 мм рт. ст. [16].

Среди важных эффектов препарата в отношении показателей СМАД следует отметить уменьшение вариабельности САД в дневное время, снижение ночного АД, уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД.

Недостаточное снижение АД во время сна, высокое АД в ночное время (ночная АГ), утренний подъем АД являются хорошо документированными предикторами сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [17, 18]. Лечение периндоприлом А 10 мг/индапамидом 2,5 мг привело к значимому снижению АД в ночное время и обеспечило уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД. Полученные данные подтверждают достижение устойчивого 24-часового контроля АД при использовании препарата.

Переход на фиксированную комбинацию периндоприл А 10 мг/индапамид 2,5 мг хорошо переносился больными. Не было отмечено неблагоприятных изменений лабораторных показателей, характеризующих функцию почек: СКФ существенно не изменилась, случаев снижения СКФ на 30 % и более отмечено не было, так же как и случаев гипокалиемии < 3,5 ммоль/л или повышения калия > 5,1 ммоль/л.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможность достижения хорошо переносимого целевого АД у больных АГ, ранее не контролируемой монотерапией ИАПФ или АРАП в обычных терапевтических дозах или их комбинацией с другими антигипертензивными препаратами, при переводе на полнodosовую фиксированную комбинацию периндоприла А 10 мг/индапамида 2,5 мг. Высокая антигипертензивная эффективность препарата подтверждалась низкой частотой скрытой неэффективности лечения при сопоставлении результатов клинического и амбулаторных методов измерения АД, существенным снижением вариабельности САД, уровня ночного АД и обеспечением контроля АД в утренние часы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке компании «Сервье Лабораториз» (Франция).

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–27. // Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Guidelines of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Russian Scientific Society of Cardiology // Systemic Hypertensions [Sistemnye Gipertenzii]. — 2010. — № 3. — P. 5–27 [Russian].
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task 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. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
3. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // Blood Press. — 2009. — Vol. 18, № 6. — P. 308–347.
4. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование АД (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 29–44. // Rogoza A.N. Ambulatory blood pressure monitoring (based on 2003 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)) // Functional Diagnostics [Funktionalnaga Diagnostika]. — 2004. — № 4. — P. 29–44 [Russian].
5. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H., Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension — a dose response study of perindopril and indapamide // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18, № 3. — P. 317–325.
6. Dahlöf B., Gosse P., Gueret P. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23, № 11. — P. 2063–2070.
7. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER // Hypertension. — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 1063–1071.
8. Gosse P. Perindopril/indapamide combination in the first-line treatment of hypertension and end-organ protection // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. — 2006. — Vol. 4, № 3. — P. 319–333.
9. [Electronic resource]. — URL: <http://www.dableducational.org>.
10. O'Brien E. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home measurement // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 821–848.
11. Pella D. Stratification of cardiovascular risk and evidence based medicine hypertension treatment FORTE // J. Hypertens. — 2010. — Suppl. — Abstract ESH: e101.
12. Маньковский Б.Н. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2» // Ліки України. — 2010. — № 8. — С. 50–54. // Mankovskiy B.N. Impact of antihypertensive therapy on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus: results of the prospective study SKIF-2 // Drugs in Ukraine. — 2010. — Vol. 8, № 1. — P. 50–54 [Russian].
13. Bobrie G., Chatellier G., Genes N. et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure

self-measurement in elderly treated hypertensive patients // J. Am. Med. Assoc. — 2004. — Vol. 291, № 11. — P. 1342–1349.

14. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 18, № 11. — P. 1422–1428.

15. 2011 CHEP recommendations for the management of hypertension. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.hypertension.ca/publications-and-archive-dp1>

16. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. August 2011. — [Electronic resource]. — URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.

17. Pickering T.G., Shimbo D., Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, № 22. — P. 2368–2374.

18. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 10. — P. 1401–1406.