

Возможности применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией при недостаточном контроле артериального давления

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Fixed-dose combination of perindopril and indapamide: perspectives in hypertensive patients with inadequately controlled blood pressure

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Комбинированная терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и диуретиком относится к числу рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В фармакоэпидемиологическом, многоцентровом, открытом, проспективном исследовании СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности НОЛИПРЕЛА у пациентов с артериальной ГИпертензией с недостаточным контролем артериального давления) планируется изучить клиническую эффективность и переносимость комбинации периндоприл/индапамид у более чем 2000 больных мягкой и умеренной АГ в повседневной клинической практике в течение 4 месяцев. Цель исследования — сравнение темпов снижения артериального давления (АД) при назначении комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел® или Нолипрел® форте) пациентам в следующих клинических ситуациях: начало антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ; продолжение терапии у больных АГ, не достигших целевого уровня АД или имеющих побочные эффекты других препаратов; присоединение к предшествующей терапии с целью усиления антигипертензивного эффекта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, диуретик, престариум, индапамид, нолипрел.

Combined ACE inhibitor / diuretic therapy is one of the rational antihypertensive combinations for treating arterial hypertension (AH) patients. In a pharmaco-epidemiological, multi-center, open prospective study STRATEGY (Comparative program assessing noliprel effectiveness in hypertensive patients with inadequately controlled blood pressure), it is planned to study clinical effectiveness and tolerability of perindopril / indapamide combination in more than 2000 patients with mild to moderate AH, in real-world clinical settings, during 4 months. The aim of the study is to compare rates of blood pressure (BP) reduction during combined perindopril / indapamide (Noliprel® or Noliprel® forte) therapy in the following clinical situations: initial antihypertensive therapy in newly diagnosed AH patients; continuous AH therapy in patients with BP above target levels, or with adverse effects of other agents; adding the combination to baseline therapy, in order to enhance antihypertensive effect.

Key words: Arterial hypertension, ACE inhibitor, diuretic, prestarium, indapamide, noliprel.

Во второй версии Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) 2004г определена основная цель лечения пациентов с АГ: снижение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. В ряде исследований, в частности HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), доказано, что риск фатальных осложнений АГ близок к минимальному при снижении артериального давления (АД) у больных АГ < 140/90 мм рт.ст. У пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) или поражением почек, необходимо снижать АД до более низких цифр < 130/80 мм рт.ст. [1,2].

Для достижения указанных уровней АД часто бывает недостаточным назначение одного антигипертензивного препарата. Известно, что у больных мягкой и умеренной АГ монотерапия будет эффективной только в 30-50% случаев [1,3]. У подавляющего числа больных тяжелой АГ, СД, наличием ССО, поражений органов-мишеней (ПОМ) назначение монотерапии заведомо будет малоэффективным. Особо важной задачей является достижение адекватного контроля систолического АД (САД). Известно, что более чем в 90% случаев невозможность достижения целевых уровней АД связана с недостаточным снижением САД [4]. Если САД увеличивается с возрастом, то диастолическое АД (ДАД) достигает максимума к ~ 55 годам; затем наблюдается постепенное его снижение. При исходно нормальном АД к 60-летнему возрасту человек имеет 80% вероятности развития АГ в течение последующих 10 лет жизни вследствие старения, снижения эластичности крупных артерий. Такие изменения сосудистой стенки вызывают изолированное повышение САД. Доказано, что изолированная систолическая АГ (ИСАГ) ассоциируется с худшим прогнозом, связанным с церебральной и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако специальные исследования в этой области достаточно немногочисленны. Большинство работ посвящено контролю ДАД, и эти данные экстраполированы на ИСАГ.

В соответствии с последней версией Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ на старте лечения АГ может быть с успехом назначена низкодозовая комбинированная терапия, позволяющая не только добиться достижения целевого уровня АД, но и свести к минимуму количество воз-

можных побочных эффектов [1,2]. Переносимость антигипертензивных препаратов и приверженность пациентов назначенной терапии – второй важнейший аспект лечения больных АГ.

Комбинированная терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + диуретиком (Д) относится к числу рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных. Обладая мочегонным и вазодилатирующим действием, Д способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Антигипертензивный эффект ИАПФ реализуется посредством снижения образования ангиотензина II. Следовательно, комбинация ИАПФ + Д вследствие потенцирования антигипертензивного действия позволяет существенно увеличить число пациентов, «отвечающих» на терапию, в т.ч. при нормо- и низкорениновой формах АГ.

Комбинированная терапия ИАПФ + Д позволяет предотвратить возможную гипокалиемию, развивающуюся на фоне монотерапии Д. ИАПФ нейтрально влияют на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов, что ослабляет неблагоприятное влияние на них Д [2,5].

Бесспорны преимущества фиксированных комбинаций лекарственных препаратов по сравнению с произвольной комбинированной терапией двумя и более антигипертензивными препаратами:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению;
- потенцирование антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку;
- увеличение процента пациентов, «отвечающих» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов;
- уменьшение частоты побочных эффектов за счет небольшой дозы входящих в состав таблетки препаратов, их взаимной нейтрализации;
- уменьшение стоимости лечения, т.к. цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость отдельно взятых компонентов [1].

Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция) представляет собой комбинацию малых доз антигипертензивных препаратов: периндоприла в дозе 2 мг и индапамида в дозе 0,625 мг. В рутинной клинической практике такие

дозы препаратов в качестве монотерапии не используются в виду их неэффективности. Ряд крупных экспериментальных и клинических исследований подтвердили высокую эффективность фиксированной, низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид, превосходящую по контролю АД согласно результатам ручного определения и измерения центрального АД (аорта, сонные артерии) другие препараты в качестве монотерапии [5,6]. Экспериментальные исследования выявили специфическое сосудистое действие комбинации периндоприл/индапамид на жесткость крупных артерий, способность уменьшать протеинурию и улучшать гломерулярную функцию [7]. Данные, полученные в эксперименте, были подтверждены результатами клинического исследования PREMIER (PREterax in albuMInuria rEgRession), в котором при назначении Нолипрела® достигалось снижение экскреции альбумина с мочой на 42% (в группе эналаприла на 27%; $p < 0,005$) [8]. У пациентов, лечившихся Нолипрелом®, на 60% уменьшалось число сердечно-сосудистых событий в течение одного года лечения. В исследовании STRATHE (STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation) сравнивалась эффективность низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид с последовательной монотерапией и ступенчатым назначением препаратов из различных классов. При назначении комбинации периндоприл/индапамид нормализация АД достигнута у 61,7% больных, в то время как при последовательной монотерапии и ступенчатом назначении препаратов из различных классов только у 49% и 47% соответственно. Эффективность Нолипрела® и диабетона МВ оценивается у больных СД и сосудистыми заболеваниями в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation) [9].

Учитывая вышеизложенное, представляет определенный интерес применение препарата Нолипрел® у больных АГ при недостаточном контроле АГ. На этот вопрос призвано ответить проводимое в настоящее время исследование СТРАТЕГИЯ (Открытая многоцентровая Сравнительная программа по оценке эффективности НОЛИПРЕЛа у пациентов с артериальной ГИпертензией с недостаточным контролем артериального давления), которое спланирова-

но как фармакоэпидемиологическое, многоцентровое, открытое, проспективное.

Основной целью исследования СТРАТЕГИЯ являются определение и сравнение темпов снижения АД у пациентов трех групп в трех различных клинических ситуациях, в которых может назначаться комбинация малых доз периндоприл/индапамид (Нолипрел®) и при необходимости Нолипрел® форте: для начала антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ; для продолжения лечения у больных АГ, «не отвечающих» на назначенную терапию или отмечающих побочные эффекты других препаратов; как присоединение к предшествующей терапии с целью усиления антигипертензивного эффекта.

Длительность наблюдения за пациентами с момента включения в условия обычной клинической практики составит 4 месяца.

Длительность периода включения пациентов — 1-2 месяца, в течение которых врачи общей практики и кардиологи будут осуществлять отбор больных с распределением в одну из 3 групп:

— Группа 1: стартовая терапия комбинацией малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с впервые выявленной АГ;

— Группа 2: оптимизация лечения у пациентов, «не отвечающих» на терапию, либо пациентов, имеющих побочные эффекты ранее назначенной терапии. Эти пациенты вместо предшествующей терапии начнут лечение комбинацией малых доз периндоприл/индапамид;

— Группа 3: оптимизация терапии у леченных больных АГ, но не достигших целевого уровня АД. У этих пациентов комбинация малых доз периндоприл/индапамид будет присоединена к предшествующему лечению.

Детальный медицинский опросник, содержащий вопросы, касающиеся стресс-индуцированной АГ, будет заполняться работающими пациентами при включении в исследование. Мониторинг и оценка лечения будут осуществляться по решению лечащего врача. Специальные визиты протоколом не предусмотрены.

Исследуемая популяция. В исследование будут включены ~ 2000 больных, наблюдающихся врачами общей практики и кардиологами, которые назначат больным АГ > 18 лет комбинацию малых доз периндоприл/индапамид. Из общей популяции пациентов ~ 300 пациентов в 14 клинических центрах будут включены в су-

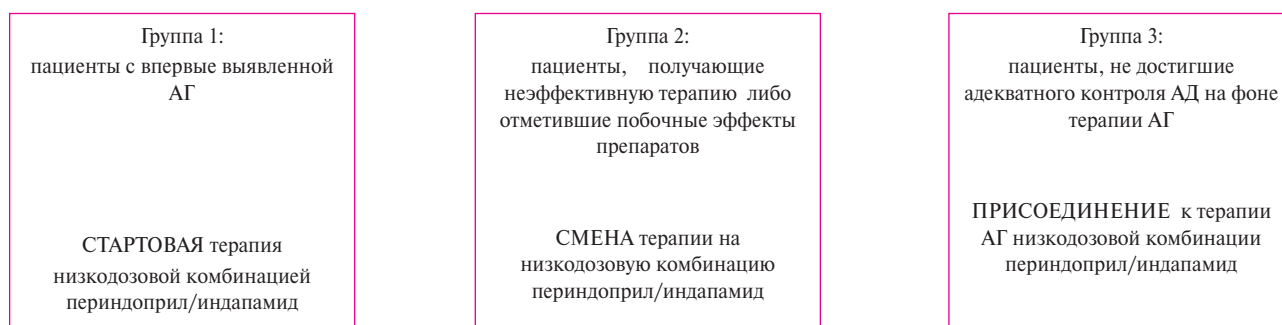


Рис. 1 Группы пациентов в исследовании СТРАТЕГИЯ.

бисследования, в рамках которого дополнительно на 1 и 3 визитах будет проводиться суточное мониторирование АД (СМАД), а также биохимический анализ крови.

Критериями включения предусмотрены: возраст пациентов > 18 лет и повышенное АД, определяемое при уровне 140 мм рт.ст. < САД < 180 мм рт.ст. и/или 90 мм рт.ст. < ДАД < 110 мм рт.ст.

При этом в зависимости от клинической ситуации больные будут разделены на 3 группы (рисунок 1):

— Группа 1: стартовая терапия комбинацией малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с впервые выявленной АГ;

— Группа 2: смена антигипертензивного лечения — оптимизация терапии у леченных, но не отвечающих на лечение, либо имеющих побочные эффекты, больных АГ. Эти пациенты вместо предшествующей терапии начнут лечение комбинацией малых доз периндоприл/индапамид. Эту группу составят пациенты с АГ, ранее получавшие монотерапию одним из следующих классов препаратов: ИАПФ, Д, β-адреноблокатор, антагонист кальция, α-адреноблокатор либо препарат центрального действия. В эту группу будут также включены пациенты с АГ, получающие произвольные комбинации малых доз ИАПФ и Д гидрохлортиазида 12,5 мг/сут.

— Группа 3: усиление антигипертензивной терапии — оптимизация терапии у леченных, но не достигших целевого уровня АД, больных АГ. У этих пациентов с АГ комбинация малых доз периндоприл/индапамид будет присоединена к предшествующей терапии. В эту группу войдут пациенты с АГ, не достигшие целевого уровня АД при назначении монотерапии β-адреноблокатором, антагонистом кальция, α-адреноблокатором, либо препаратом центрального действия, либо на фоне комбинированного лечения, не включающего Д, ИАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Критериями исключения будут: возраст < 18 лет; беременность, кормление грудью, аллергические реакции, связанные с периндоприлом или ИАПФ; гиперчувствительность к сульфонидам; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания — стенокардия III-IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, СД 1 типа или декомпенсированный СД 2 типа, вторичные АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз и др.); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/час), потребность в ге-

Период активного лечения больных 16 недель

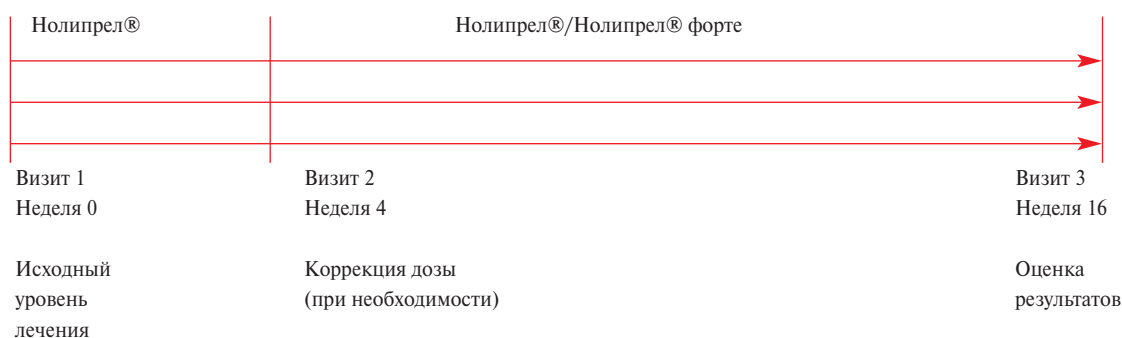


Рис. 2 Схема исследования СТРАТЕГИЯ.

модиализе; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормальных значений); регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов; онкологические заболевания.

Критериями оценки будут рассматриваться: нормализация АД, если в результате проводимого лечения получены целевые уровни АД: САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.; оптимальный контроль АД будет достигнут, если в результате проводимого лечения САД снижается на > 10 мм рт.ст., ДАД > 5 мм рт.ст., побочные эффекты отсутствуют. Протоколом предусмотрено прекращение участия в исследовании при возникновении выраженных побочных эффектов.

Перед включением в программу у всех пациентов собирается полный анамнез, включая историю заболевания, факторы риска, отмечаются демографические особенности (возраст, пол), проводится физикальное обследование, трехкратное ручное измерение АД методом Короткова и определяется одна из 3 групп наблюдения. В клинических центрах, включенных в субисследование, больным выполняются СМАД и биохимический анализ крови с определением уровней креатинина, калия, натрия, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов. На визите включения обязательно указывается предшествующая антигипертензивная терапия, ее побочные эффекты.

Работающие пациенты на визите включения заполняют опросник на стресс-индуцированную АГ.

Период наблюдения для каждого больного составит 4 месяца. Через 1 месяц после включения в исследование планируется визит 2, во время которого трехкратно измеряется АД методом Короткова, отмечаются основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, вместо Нолипрела® будет назначена терапия Нолипрелом® форте на период длительностью 3 месяца (рисунок 2).

На визите 3 (4 месяц наблюдения) для оценки эффективности проводимой терапии проводится ручное измерение АД, указываются основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты (переносимость назначенной терапии). В рамках субисследования будет повторно выполняться СМАД и биохимический анализ крови. В заключении визита отмечается рекомендуемая терапия.

Таким образом, планируемое исследование СТРАТЕГИЯ призвано обогатить и дополнить представления о возможностях использования комбинации малых доз периндоприл/индапамид, а именно об эффективности и переносимости Нолипрела® в повседневной клинической практике у больных мягкой и умеренной АГ.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004.
2. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Cons med 2001; Приложение (артериальная гипертензия): 22-6.
3. Townsend R, Holland O. Improved hypertension management and control. Arch Intern Med 1990; 150: 1175-83.
4. 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 the elderly hypertensive patients. Am J Hypertens 2000; 18: 327-37.
5. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. Артер гипертенз 2003; 9(6): 221-4.
6. Mallion J, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed very low dose perindopril/ indapamide combination in essential hypertension: a randomized controlled study. Clin Exp Hypertens 2000; 22: 23-32.
7. Levy BI, Ambrusio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? Circulation 2001; 104: 735-40.
8. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S. Effect of low-dose perindopril/ indapamide on albuminuria in diabetes. Hypertension 2003; 41: 1063-71.
9. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation. Diabetologia 2001; 44: 1118-2.

Поступила 12/12-2006
Принята к печати 26/12-2006