

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии

Ю.А.Карпов от имени врачей – участников программы ФОРТИССИМО
ФГБУ РКНПК Минздрава России

Эффективная терапия артериальной гипертензии (АГ), одного из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), вносит существенный вклад в снижение смертности, связанной с заболеваниями сердца и сосудов [1, 2]. Одним из основных условий эффективности терапии является контроль артериального давления (АД) с достижением целевого уровня ниже 140/90 мм рт. ст. для большинства больных. Применение комбинированной терапии позволяет контролировать АД у большинства больных. В состав комбинированной терапии, как правило, включаются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в сочетании с диуретиком или с блокатором кальциевых каналов (БКК) [3]. По данным исследования ПИФАГОР, самая популярная среди врачей – фиксированная комбинация (ФК) периндоприла и индапамида [4]. Эффективность этой комбинации была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [5–10].

После появления новой соли периндоприла аргинина вместо тертбутиламинового соли периндоприла была предложена новая ФК, в которой аргининовая соль периндоприла в дозе 2,5 и 5 мг представлена в комбинации с индапамидом 0,625 мг (Нолипрел А) и 1,25 мг (Нолипрел А форте) соответственно. Недавно появилась новая дозировка Нолипрела А Би-форте, ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг. Эта комбинация рекомендуется в первую очередь больным с неконтролируемым АД на фоне двух антигипертензивных препаратов (АГП), включая диуретик, вместо ранее проводимой терапии, а также больным с недостаточным АД-снижающим эффектом ФК периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг путем замены ее на 1 таблетку ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг. Такое лечение может способствовать не только улучшению контроля за уровнем АД, но и в полной мере реализовать органопротективный потенциал и благоприятное влияние на прогноз (снижение смертности) этой ФК.

Для ознакомления российских врачей с новой ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг, подтверждения ее эффективности и оценки безопасности при назначении больным с плохо контролируемой АГ на фоне ФК или свободной комбинации препаратов, блокирующих активность РААС и тиазидного диуретика, была организована крупная общероссийская программа **ФОРТИССИМО**, проводившаяся под эгидой Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ).

Материалы и методы

Целью программы было подтвердить эффективность и безопасность ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в достижении целевого уровня АД у больных с плохо контролируемой АГ на фоне ФК или свободной комбинации препаратов,

блокирующих активность РААС и тиазидного диуретика. Для выполнения этой цели было запланировано включение в программу более 2 тыс. пациентов с АГ, и были приглашены принять участие около 700 терапевтов и кардиологов из 35 регионов Российской Федерации. Предполагалось, что каждый врач включит в программу 3 больных из числа наблюдаемых в амбулаторной практике.

Программа была запланирована как открытая проспективная многоцентровая наблюдательная несравнительная. Включались: мужчины и женщины старше 18 лет с эссенциальной АГ, с недостаточным контролем АД (систолическое АД – САД 160–200 мм рт. ст. и диастолическое АД – ДАД не более 110 мм рт. ст. на приеме у врача) на фоне приема ФК или свободных комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) с диуретиком гидрохлоротиазидом (ГХТ); стабильным течением АГ и стабильной антигипертензивной терапией (АГТ) в последние 3 мес до включения в программу, согласные участвовать в программе.

Не включались: больные моложе 18 лет; с симптоматической АГ; сахарным диабетом типа 1 (СД 1) и декомпенсацией СД 2; с противопоказаниями к приему периндоприла и индапамида и известными аллергическими реакциями на них; с тяжело протекающими заболеваниями (стенокардия III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, острый инфаркт миокарда – ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/ч; нарушения функции печени).

АД определялось в кабинете врача по методу Короткова в положении больного сидя, через 5 мин отдыха, трижды с расчетом среднего значения, утром через 24 ч после приема ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг.

На визите включения определялась приверженность пациента терапии по опроснику Мориски–Грина и по решению врача в соответствии с инструкцией по применению препарата назначалась ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо ИАПФ/БРА + ГХТ со следующего дня после визита. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений. Продолжительность программы составляла 12 нед, в течение которых было 4 визита пациента к врачу:

Визит 0 (В0) – назначение ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо ИАПФ/БРА + ГХТ со следующего дня после визита включения. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений. В карту вносились результаты анализов: калий, глюкоза, общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), креатинин, мочевая кислота, ге-

моглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, микроальбуминурия (если они проводились в предшествующие 3 мес).

В1 – визит через 2 нед: регистрация уровня АД и проводимого лечения (возможность снижения дозы до ФК периндоприла аргинина 5 мг и индапамида 1,25 мг).

В2 – визит через 1 мес терапии: регистрация уровня АД и проводимого лечения.

В3 – визит после 2 мес: регистрация уровня АД и проводимого лечения (возможна коррекция терапии или присоединение других АГП – добавление амлодипина 5 мг при АД > 140/90 мм рт. ст.).

В4 – заключительный визит через 3 мес: регистрация уровня АД и проводимого лечения (в карту вносились результаты анализов: калий, глюкоза, общий ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, креатинин, мочевая кислота, гемоглобин, СОЭ, общий анализ мочи, микроальбуминурия, если они проводились).

Вся информация по больному вносилась в индивидуальную регистрационную карту врачом, отвечающим за программу. Во время программы наблюдения нет каких-либо дополнительных ограничений диеты или физической активности. Безопасность лечения оценивалась в течение всей программы, на каждом визите пациента. В случае развития любого нежелательного явления (НЯ), которое происходило в период проведения программы, информация вносилась в «Форму регистрации нежелательных явлений».

Анализ эффективности проводился по динамике снижения АД (общая, по группам в зависимости от исходного САД, от предшествующей терапии; приверженности терапии). В качестве основных критериев эффективности были: динамика САД и ДАД в мм рт. ст. (В1–В4); достижение целевых уровней АД. Также оценивалось влияние терапии на качество жизни (Опросник качества жизни SF-36) и с помощью анкеты Мори-ски–Грина оценивалась приверженность пациентов лечению.

Все параметры анализировались с помощью методов описательной статистики с указанием для каждого параметра числа больных, среднего значения, стандартной ошибки, минимального и максимального значений.

Результаты программы

Программа проводилась в 51 регионе РФ, и в ней приняли участие 700 врачей. Были включены 2120 пациентов, из которых 151 (7,12%) по разным причинам преждевременно выбыли из исследования. Остальные 1969 (92,88%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. Основными причинами преждевременного выбывания пациентов из исследования (99 больных, или 64,24% от числа выбывших) были: утрата контакта с пациентом (41; 27,15%); отказ пациента (29; 19,21%) и НЯ (27; 17,88%).

Среди пациентов – 718 (33,87%) мужчин и 1397 (65,90%) женщин. У 5 (0,24%) пациентов пол не был указан в картах индивидуального наблюдения. Средний возраст пациентов составил 59,0 года (22–88 лет), старше 65 лет – 24,1%. Анализ показал, что женщины, включенные в наблюдение, были значительно ($p < 0,00001$) старше (средний возраст $60,2 \pm 9,8$ года), чем мужчины ($56,6 \pm 9,4$). Большинство (52,12%) больных работали. Длительность заболевания в среднем составила 11,0 года (от 0,5 года до 44 лет).

При включении среднее значение САД (САД_{ср}) составило $171,1 \pm 13,5$ мм рт. ст., а ДАД_{ср} – $98,5 \pm 8,4$ мм рт. ст. У 99 (4,67%) включенных пациентов ДАД было выше 110 мм рт. ст., а у 50 (2,36%) САД – выше 200 мм рт. ст. Кроме того, у 323 (15,24%) пациентов САД было ниже 160 мм рт. ст., а у 9 (0,42%) – ниже 140 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при включении была от 48 до 120 уд/мин, в среднем – 76,4 уд/мин.

Факторы риска. У большинства включенных больных имелись факторы риска: ожирение (объем талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см) – 1344 (63,40%) больных; случаи ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (инсульт/ИМ в возрасте до 55 лет) – 635 (29,95%); общий ХС более 6,5 ммоль/л – 1038 (48,96%); курение – 465 (21,93%); СД 2 – 307 (14,48%).

Поражение органов-мишеней и ассоциированные заболевания. Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) было у 1846 (87,08%) больных; изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу – 1775 (83,73%); протеинурия (микроальбуминурия) – 271 (12,78%). Ассоциированные с АГ заболевания в виде ИБС с постинфарктным кардиосклерозом были у 168 (7,92%) больных.

Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе у 155 (7,31%) больных; атеросклероз периферических сосудов (перемежающая хромота) – 131 (6,18%); аневризма брюшного отдела аорты – 5 (0,24%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II функционального класса была у 1027 (48,44%) больных. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктив-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ФОРТИССИМО

	n=2120
Мужчины	718 (33,87%)
Женщины	1397 (65,90%)
Средний возраст женщин, лет	60,2±9,8
Средний возраст мужчин, лет	56,6±9,4
Средняя длительность АГ, лет	11,0 (от 0,5 до 44)
САД _{ср} , мм рт.ст.	171,1±13,5
ДАД _{ср} , мм рт.ст.	98,5±8,4
Средняя ЧСС, уд/мин	76,4 (от 48 до 120)
Исходный уровень АД (САД/ДАД)	
140–159/90–99	23 (1,08%)
160–179/100–109	1162 (54,81%)
>180/>110	921 (43,44%)
Факторы риска	
Ожирение	1344 (63,40%)
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе	635 (29,95%)
Общий ХС > 6,5 ммоль/л	1038 (48,96%)
Курение	465 (21,93%)
СД 2	307 (14,48%)
Ассоциированные заболевания	
ГЛЖ	1846 (87,08%)
Изменения сосудов сетчатки	1775 (83,73%)
Протеинурия	271 (12,78%)
ИБС с постинфарктным кардиосклерозом	168 (7,92%)
Атеросклероз периферических сосудов	131 (6,18%)
Аневризма брюшного отдела аорты	5 (0,24%)
ХСН I–II функционального класса	1027 (48,44%)
ХОБЛ/бронхиальная астма	98 (4,62%)
Заболевания суставов	543 (25,61%)
Подagra	44 (2,08%)
АГТ	
Диуретики	1779 (83,92%)
ИАПФ	1656 (78,11%)
β-АБ	1055 (49,76%)
БКК	630 (29,72%)
БРА	387 (18,25%)
АИР	43 (2,03%)

ная болезнь легких (ХОБЛ)/бронхиальная астма – у 98 (4,62%) больных; заболевания суставов – у 543 (25,61%); подагра – у 44 (2,08%).

АГТ до включения. Принимаемые группы АГП при включении: диуретики – 1779 (83,92%) больных; ИАПФ – 1656 (78,11%); β -адреноблокаторы (β -АБ) – 1055 (49,76%); БКК – 630 (29,72%); БРА – 387 (18,25%) и агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) – 43 (2,03%). Следует отметить, что в соответствии с критериями включения должны были включаться только пациенты, принимающие ФК или свободные комбинации ИАПФ или сартанов с диуретиками. Однако реально этому критерию удовлетворяли 1713 (80,80%) пациентов. Более жесткому критерию включения удовлетворяли всего 787 (37,12%) пациентов (табл. 1).

Другая АГТ. В соответствии с протоколом больные продолжали принимать БКК, β -АБ и АИР в период участия в программе. β -АБ принимали 52,56% на В0 и 52,11% больных на В4; БКК – 20,87 и 26,92% на В0 и В4; АИР – 2,29 и 2,74% соответственно.

Приверженность терапии до включения. С помощью анкеты Мориски–Грина оценивалась приверженность пациентов лечению. Максимальную сумму баллов (4) получили 955 (45,05%) пациентов; 3 балла – 398 (18,77%); 2 балла – 297 (14,01%); 1 балл – 261 (12,31%) и 0 баллов – 209 (9,86%).

Антигипертензивная эффективность. С исходного $171,0 \pm 13,3$ мм рт. ст. САДр после первых 2 нед терапии (В1) снизилось и составило $148,6 \pm 13,4$ мм рт. ст. Можно отметить, что САД уже в течение первых 2 нед терапии снизилось на $22,4 \pm 13,35$ мм рт. ст. На В2 после 1 мес терапии САДр составило $139,1 \pm 11,9$ мм рт. ст., что соответствует дополнительному снижению САД с прошлого визита еще на $9,5 \pm 12,65$ мм рт. ст. На В3 после 2 мес терапии САДр нормализовалось до $132,8 \pm 10,0$ мм рт. ст. и дополнительное снижение САД от предыдущего значения составило $6,3 \pm 10,95$ мм рт. ст. Через 3 мес терапии САД составило $129,5 \pm 8,7$ мм рт. ст. и снижение САД – на $3,3 \pm 9,35$. Общее снижение САД за 3 мес терапии от исходного составило $41,5 \pm 11,0$ ($p < 0,00001$).

Исходное ДАДср с $98,6 \pm 8,3$ мм рт. ст. изменилось после первых 2 нед терапии до $88,8 \pm 7,9$ мм рт. ст., снижение составило $10,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. На В2 после 1-го месяца терапии ДАД было $84,6 \pm 7,3$ мм рт. ст., произошло дополнительное снижение ДАД на $4,2 \pm 7,6$ мм рт. ст. На В3 после первых 2 мес терапии ДАД составило $81,7 \pm 6,8$ мм рт. ст., изменения ДАД – $2,9 \pm 7,05$ мм рт. ст. А на В4 после 3 мес терапии ДАД – $80,1 \pm 6,1$ мм рт. ст., снижение составило $1,6 \pm 6,45$. Снижение ДАД за 3 мес наблюдения произошло на $18,5 \pm 7,2$ ($p < 0,00001$); рис. 1. Выраженность снижения САД и ДАД была одинаковой у мужчин и женщин и нарастала по мере продолже-

ния лечения. Проведенный дополнительно анализ показал, что контролируемое снижение АД наблюдалось во всех группах с различным исходным уровнем АД (рис. 2).

Анализ эффективности терапии в отдельных группах пациентов, в частности в группе принимавших до включения одновременно диуретики и ИАПФ, а также в группе пациентов, принимавших до включения одновременно диуретики и БРА, показал, что результаты практически совпадают с изменениями АД по всей популяции в целом.

Доза ФК периндоприла и индапамида. Из 1969 больных, завершивших протокол, через 3 мес терапии (В4) продолжали принимать ФК периндоприла и индапамида 1873 пациента, или 95,12%; на разных визитах были переведены на прием Нолипрела А форте 87 (4,42%) пациентов и Нолипрела А 9 (0,46%) пациентов. Основной причиной такого перевода было избыточное снижение АД.

Нежелательные явления. Как уже отмечалось, 151 (7,12%) пациент по разным причинам преждевременно выбыл из исследования. Из них 41 пациент выбыл вследствие утраты врачом контакта с пациентом, 29 – из-за отказа пациента, 27 – из-за НЯ; у 25 пациентов причина преждевременного выбывания не была указана; 12 пациентов выбыли из-за серьезных НЯ, 8 – из-за неэффективности терапии, 5 – из-за несоблюдения режима приема препарата, 2 – по решению врача, 1 – из-за отсутствия в аптеке исследуемого препарата, 1 – из-за резкого снижения АД. Остальные 1969 (92,88%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. Всего НЯ отмечены у 85 (4,01%) пациентов. Серьезные НЯ были у 12 (0,57%) пациентов. Это 2 случая смерти и 10 случаев различных госпитализаций. Среди других НЯ наиболее часто встречались такие, как сухой кашель (1,13%), головокружение (0,90%), слабость (0,71%), головная боль (0,66%) и др.

Рис. 2. Динамика САД в зависимости от исходного уровня.

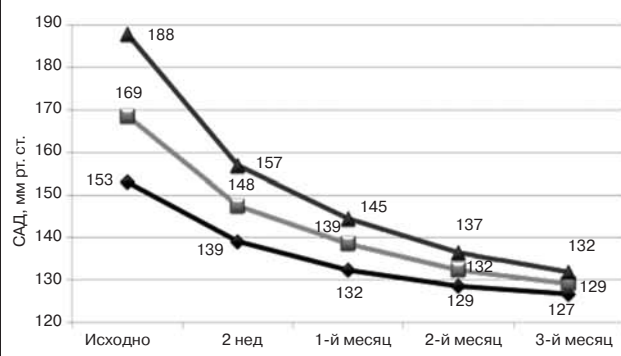


Рис. 1. Выраженность антигипертензивного эффекта ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в течение исследования ФОРТИССИМО.

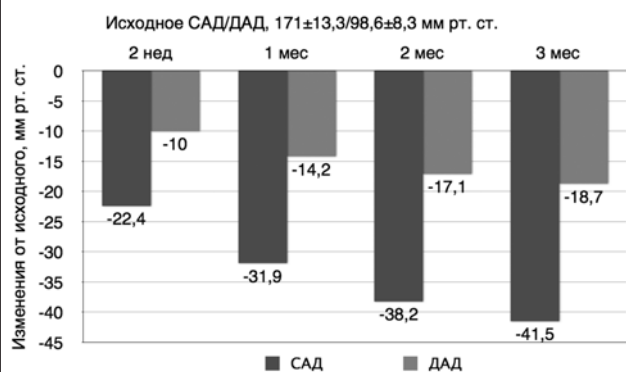
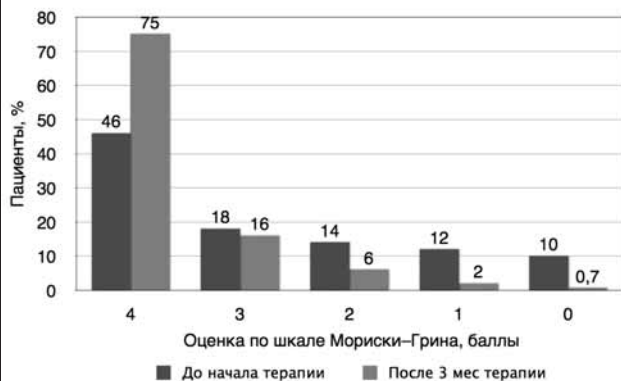


Рис. 3. Программа ФОРТИССИМО: влияние терапии ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг на приверженность терапии (сумма баллов по опроснику Мориски–Грина).



Лабораторные показатели. В конце исследования было отмечено небольшое снижение таких показателей, как гемоглобин, СОЭ, глюкоза крови, креатинин, общий ХС, ЛПНП, ТГ и мочевая кислота (статистически значимое), а ХС ЛПВП немного увеличился (статистически значимо). Калий крови был без изменений (табл. 2).

Оценка качества жизни. До начала терапии средняя сумма баллов по опроснику Мориски–Грина была $2,78 \pm 1,39$, а после 3 мес терапии она статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличилась до $3,61 \pm 0,77$ (рис. 3).

После 3 мес терапии ФК периндоприла и индапамида результаты по всем 8 шкалам универсального опросника качества жизни SF-36 (физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, эмоционального состояния, психического здоровья) статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличились по сравнению с исходными показателями. По результатам лечения 31,08% пациентов оценили лечение как «отличное», еще 54,60% – «хорошее», 10,97% – «удовлетворительное», 0,56% – оценкой «без изменений». Ухудшение состояния не отметили ни один из пациентов, завершивших курс 3-месячной терапии.

Врачи в 37,38% случаев оценили результаты лечения оценкой «отлично», еще в 49,26% случаев – «хорошо», в 4,16% случаев – «удовлетворительно». Только в одном случае врач оценил результаты лечения оценкой «без изменений». Ухудшение состояния врачи не отметили ни в одной из регистрационных форм.

Обсуждение полученных результатов

Частота контроля АД, которая достигается в клинических исследованиях, не воспроизводится в реальной амбулаторной практике [11]. Причины неэффективного лечения больных АГ несколько, одна из основных заключается в недостаточной настойчивости некоторых врачей лечить АГ более энергично и даже агрессивно. Причем проявляется это не только в недостаточном знании современных рекомендаций и преувеличении значения антигипертензивной монотерапии, но и в низкой приверженности больных (как частый пропуск препаратов, так и лечение только при ухудшении состояния). Стратегии, которые упрощают схему лечения, уменьшают или вовсе отменяют период титрации дозы или доз препаратов, оптимизируют эффективность и переносимость, будут в значительной степени способствовать улучшению контроля АД у пациентов с АГ.

Программа ФОРТИССИМО была организована РМОАГ для демонстрации преимуществ ФК АГП в повседневной клинической практике. Для контроля АД используются комбинации из нескольких АГП. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной АГТ для дости-

жения целевого уровня [1–4]. ФК ИАПФ с диуретиком остается одной из наиболее предпочтительных при АГТ [3]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ показанием к применению этой комбинации – диабетическая и недиабетическая нефропатия, микроальбуминурия, ГЛЖ, СД, метаболический синдром, пожилые больные, изолированная систолическая АГ, а также при высоком сердечно-сосудистом риске [1]. Однако основное показание для перевода или назначения комбинированной терапии – это неэффективные монотерапия или комбинации других препаратов.

Периндоприл и индапамид в разных дозах были хорошо изучены в исследованиях (PROGRESS, EUROPA, ASCOT, HYVET, ADVANCE) с оценкой антигипертензивной эффективности, органопротекции и влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений при долгосрочном применении [10, 12–15]. Периндоприл, один из компонентов этой ФК, – это препарат, который, по данным недавнего метаанализа исследований с применением препаратов, блокирующих РААС у больных с высоким риском без сердечной недостаточности, во многом обеспечил ИАПФ первенство в снижении риска смерти от всех причин по сравнению с сартанами [16].

Индапамид широко применяется в лечении АГ, причем эффективность и метаболическая нейтральность позволяют рекомендовать его как основного представителя класса диуретиков. Например, в британских рекомендациях индапамид наряду с хлорталидоном указан как приоритетный диуретик в моно- и комбинированной терапии АГ [17]. Следует отметить, что сегодня ФК периндоприла и индапамида единственная.

Антигипертензивная эффективность ФК периндоприла и индапамида в разных дозах (от низких до высоких) была установлена во многих международных и российских клинических исследованиях. В российском исследовании СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления) изучалась эффективность ФК периндоприла и индапамида в дозах 2/0,625 и 4/1,25 мг у 1726 (проанализировано 1638 правильно заполненных карт) больных АГ с недостаточным контролем АД [5]. Была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность этих комбинаций.

В ходе исследования OPTIMAX II было изучено влияние метаболического синдрома по критериям NCEP ATP III на контроль АД у больных АГ, получающих низкодозовую ФК периндоприла и индапамида в дозе 2/0,625 мг [6]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес были включены 24 069 больных (АД_{ср} при включении составило 162/93 мм рт. ст.). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения ФК периндоприла 2/0,625 мг – как начальная терапия, замена или допол-

Таблица 2. Влияние терапии на результаты биохимического анализа крови

	В0	В4	p
Калий, ммоль/л	$4,34 \pm 1,29$	$4,33 \pm 1,35$	0,86
Глюкоза, ммоль/л	$5,35 \pm 1,07$	$5,14 \pm 0,91$	$p < 0,00001^*$
Креатинин, мкмоль/л	$85,6 \pm 16,1$	$83,6 \pm 20,4$	$p < 0,00001^*$
Общий ХС, ммоль/л	$5,84 \pm 1,09$	$5,18 \pm 0,84$	$p < 0,00001^*$
ЛПНП, ммоль/л	$3,28 \pm 1,07$	$2,82 \pm 0,87$	$p < 0,00001^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,36 \pm 0,52$	$1,41 \pm 0,48$	$p = 0,00039^*$
ТГ, ммоль/л	$1,75 \pm 0,69$	$1,56 \pm 0,55$	$p < 0,00001^*$
Мочевая кислота, ммоль/л	$287,6 \pm 83,1$	$278,0 \pm 76,3$	$p < 0,00001^*$

*Различия статистически значимы.

нительная терапия, и была независима от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

В многоцентровом открытом проспективном исследовании СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) изучалась возможность оптимизации лечения больных АГ с помощью присоединения новой ФК периндоприла аргинина и индапамида 5/1,25 мг (Нолипрел А форте) у 3680 больных АГ высокого и очень высокого риска, имеющих несмотря на постоянный в течение не менее 4 нед прием АГП САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 95 мм рт. ст. [7].

Лечение проводилось до включения любыми классами АГП в виде монотерапии или свободных комбинаций. К предшествующей терапии всем включенным больным была присоединена ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозе 5/1,25 мг. Больным, ранее получавшим ИАПФ/сартаны или диуретики с антигипертензивной целью, эти препараты заменялись на ФК периндоприла аргинина и индапамида со следующего дня терапии. При необходимости доза ФК периндоприла аргинина и индапамида удваивалась (2 таблетки в сутки). На фоне лечения ФК периндоприла и индапамида 5/1,25 мг (1–2 таблетки) через 3 мес у 2296 больных АГ, завершивших исследование, САД снизилось до 128,7 мм рт. ст. (–29,6 мм рт. ст.; $p < 0,00001$), ДАД – до 80,0 мм рт. ст. (–15,1 мм рт. ст.; $p < 0,00001$). Исследование СТРАТЕГИЯ А показало, что присоединение или перевод на ФК периндоприла аргинина и индапамида 5/1,25 мг позволяет достигнуть целевого уровня АД у 81,5% больных.

Адекватный контроль за уровнем АД с помощью ФК периндоприла и индапамида обеспечивает органопroteкцию. В контролируемом исследовании PICXEL было показано, что применение ФК периндоприла и индапамида 2/0,625 мг более эффективно уменьшает ГЛЖ, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [8]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард ФК в качестве стартовой терапии.

По данным исследования PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression), ФК периндоприла и индапамида в большей степени, чем эналаприл, уменьшал выраженность альбуминурии у больных СД 2 и АГ, причем независимо от влияния на уровень АД [9]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной (окончательный анализ по 457 больным) СД 2, АГ и микроальбуминурией, рандомизированных в 2 группы, получавших либо ФК периндоприла и индапамида 2/0,625 мг с увеличением при необходимости до 8 и 2,5 мг соответственно, либо эналаприла 10 мг с увеличением до 40 мг при необходимости в течение 12 мес.

Применение ФК периндоприла и индапамида (длительность в среднем 4,3 года) у 11 140 больных СД 2 и высоким риском осложнений в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть [10].

По данным программы ФОРТИССИМО, назначение ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10/2,5 мг у 2120 больных с плохо контролируемой АГ вместо свободных или фиксированных комбинаций ИАПФ или БАР с диуретиком ГХТ привело к значительному снижению АД со 171/99 до 130/80 мм рт. ст. в течение 3 мес, причем заметное снижение до 149/89 мм рт. ст. наступило уже через 2 нед лечения. Целевой уровень АД был достигнут у 84% больных, у которых ранее была неэффективной комбинация

разных препаратов. ФК периндоприла и индапамида оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ИАПФ или БАР с диуретиками, иные комбинации).

В рамках программы ФОРТИССИМО удалось решить и еще одну существенную проблему – терапевтическую инертность врачей. В целом ряде исследований было установлено, что почти в 1/2 всех случаев у больного с неконтролируемым АД на приеме у врача не изменяется схема лечения: ни увеличения доз препаратов, ни присоединения или замены АГП. В программе ФОРТИССИМО, во-первых, у врача была реальная альтернатива в виде перевода с неэффективной ФК или свободной комбинации препаратов, блокирующих РААС, и диуретика ГХТ на полнодозовую ФК периндоприла и индапамида как условие участия в исследовании. А во-вторых, во многих случаях это означало существенное упрощение схемы лечения. Такой подход привел к достижению целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) в 84% случаев при высокой безопасности лечения.

Программа ФОРТИССИМО – одно из немногих и единственное среди крупномасштабных (2120 больных) российских исследований, в котором была изучена приверженность АГТ с помощью простого метода Мориски до включения и в конце 3-месячного периода. Как и предполагалось, приверженность оказалась низкой вначале и существенно увеличилась (почти в 2 раза) в конце. Однако анализ показал, что частота достижения целевого уровня АД была почти одинаковой как в группе с исходно низкой приверженностью, так и с высокой. Эффективность не зависела от ранее проводимой терапии, возраста, пола, факторов риска и ассоциированных клинических состояний. Эти данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности полнодозовой комбинации периндоприла и индапамида.

Заключение

По данным ФОРТИССИМО, назначение ФК периндоприла и индапамида в дозах 10 и 2,5 мг у 2120 больных с плохо контролируемой АГ приводит к значительному снижению АД и достижению целевого уровня АД у 84% больных. ФК периндоприла и индапамида оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ИАПФ или БАР с диуретиками), что связано как с высоким антигипертензивным действием ФК периндоприла и индапамида, так и с преодолением терапевтической инертности и упрощением схемы лечения.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. 2013 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 2013; 31 (7): 1281–357.

3. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: Optimal combination therapy. Eur Heart J 2011; 32 (20): 2499–506.
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 98–103.
5. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое открытое проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007; 6 (8): 21–7.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности НолитРела А форТе у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) – на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. Системные гипертензии. 2010; 4.
7. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associated metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vascular Health Risk Management 2008; 4 (2): 443–51.
8. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICSEL study. J Hypertens 2005; 23: 2063–70.
9. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41: 1063–71.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.
11. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1).
12. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
13. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. NEJM 2008; 358: 1887–98.
16. Vark van LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33 (16): 2088–97.
17. Nice guidelines. Management of hypertension in adults in primary care. Update of clinical guidelines 18 and 34, 2011; <http://www.nice.org.uk>

