



Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла: возможности практического применения

Кочергина А. М.¹, Кашталап В. В.^{2,3}

Эффективность контроля артериального давления может быть существенно повышена с применением фиксированных комбинаций. При выборе препарата следует ориентироваться на доказательную базу применения его компонентов. Критериями выбора являются не только непосредственные эффекты по снижению давления, но и органопротекция и влияние на прогноз. Препараты периндоприл и индапамид имеют многолетний опыт применения у широкого круга пациентов и с одинаковой эффективностью показали себя в отношении терапии артериальной гипертензии у молодых и пожилых пациентов, у лиц с нормальной массой тела и у лиц с ожирением, как инструменты первичной профилактики инфаркта и инсульта, и как способ профилактики повторных событий.

В статье приведены данные о преимуществах периндоприла и индапамида, возможностях применения их фиксированной комбинации, плейотропных и органопротективных свойствах данных препаратов, систематизированы результаты проведенных с препаратом клинических исследований и отражены основные их выводы. Уделено внимание свежим данным о долгосрочном влиянии терапии индапамидом на риск сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация, органопротективный эффект, плейотропный эффект.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

¹ООО "Докстарклуб", Кемерово; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Кочергина А. М.* — к.м.н., руководитель научного отдела, ORCID: 0000-0003-3998-7028, Кашталап В. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом клинической кардиологии, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
noony88@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОПСС — общее периферическое сопротивление, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 01.03.2024

Рецензия получена 09.03.2024

Принята к публикации 15.03.2024



Для цитирования: Кочергина А. М., Кашталап В. В. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла: возможности практического применения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5831. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5831. EDN GOXHJG

Single-pill combination of indapamide and perindopril: potential of practical application

Kochergina A. M.¹, Kashtalap V. V.^{2,3}

The effectiveness of blood pressure control can be increased with the use of single-pill combinations. When choosing an agent, the evidence of its components should be focused. The selection criteria are not only the direct effects of reducing blood pressure, but also organ protection and the impact on prognosis. Perindopril and indapamide have many years of experience in use in a wide range of patients and are used with the same effectiveness in the treatment of hypertension in young and elderly patients, in normal-weight and obese people, as tools for the primary prevention of myocardial infarction and stroke, and also as a way to prevent recurrent events. The article provides data on the advantages of perindopril and indapamide, the potential of its single-pill combination, the pleiotropic and organ protective properties of this drug. We systematized results of related studies and reflected the main conclusions. Attention is paid to the latest data on the long-term effect of indapamide therapy on the risk of cardiovascular events.

Keywords: perindopril, indapamide, fixed-dose combination, organ protective effect, pleiotropic effect.

Relationships and Activities. This article was supported by the Servier Company.

¹ООО Docstarclub, Kemerovo; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Kochergina A. M.* ORCID: 0000-0003-3998-7028, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Corresponding author: noony88@mail.ru

Received: 01.03.2024 **Revision Received:** 09.03.2024 **Accepted:** 15.03.2024

For citation: Kochergina A. M., Kashtalap V. V. Single-pill combination of indapamide and perindopril: potential of practical application. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5831. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5831. EDN GOXHJG

Эпидемиология артериальной гипертензии и контроль артериального давления

Проблема недостаточного контроля проявлений артериальной гипертензии (АГ) носит глобальный характер и не теряет актуальности, несмотря на

имеющиеся возможности по лечению АГ современными антигипертензивными препаратами, а также относительную простоту диагностики [1]. Результаты крупного метаанализа, включившего >104 млн обследованных, показали, что в 2019г распространен-

Ключевые моменты

- Фиксированная комбинация индапамид/периндоприл эффективна и показана к применению у широкого круга пациентов, в т.ч. с ожирением и сахарным диабетом.
- Периндоприл в сочетании с индапамидом обеспечивают не только контроль артериального давления, но и нормализуют его суточный профиль за счет влияния на жесткость сосудистой стенки.
- Как периндоприл, так и индапамид имеют доказанный эффект в отношении профилактики инфаркта миокарда и инсульта при долгосрочном применении, поэтому могут стать препаратами выбора для терапии артериальной гипертензии у лиц с коронарным и/или церебральным атеросклерозом

Key messages

- The fixed-dose combination of indapamide/perindopril is effective and is indicated for use in a wide range of patients, including those with obesity and diabetes.
- Perindopril in combination with indapamide provides not only blood pressure (BP) control, but also normalizes 24-hour BP profile due to effect on the vascular stiffness.
- Both perindopril and indapamide have a proven effect in preventing myocardial infarction and stroke with long-term use, so they can become the drugs of choice for the treatment of hypertension in people with coronary and/or cerebral atherosclerosis.

ность АГ среди лиц 30-79 лет составила 34% среди мужчин и 32% среди женщин. При этом общее число жителей планеты, имеющих АГ, за 30-летний период удвоилось с 317 млн (1990г) до 626 млн (2019г) [2]. Хорошо известно, что высокое артериальное давление (АД) — это ведущий фактор сердечно-сосудистого риска (ССР), а медикаментозный контроль АД является эффективным инструментом для снижения риска сердечно-сосудистых катастроф как для первичной, так и для вторичной профилактики [1].

Данные эпидемиологических исследований показали, что распространенность АГ в российской популяции 35-74 лет составляет 53,9% [3], такой показатель сохраняется на высоком уровне на протяжении последних десятилетий. Выявлено, что распространенность АГ у достаточно молодых пациентов имеет тенденцию к увеличению [4]. Выявлено, что значимый вклад в поддержание высокого уровня заболеваемости АГ в популяции вносят малоподвижный образ жизни, употребление алкоголя и курение, избыточная масса тела и ожирение [1]. Так, по данным эпидемиологических исследований, ожирению более подвержены женщины. Среди мужчин каждый третий имеет ожирение, среди женщин его частота на 10% больше [5]. Этот тренд является значимой медико-социальной проблемой в масштабах национальных систем здравоохранения развитых стран. Нельзя недооценивать последствия пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), оказавшей влияние на распространенность ожирения, депрессии, употребление алкоголя и частоту курения. Клинический интерес представляют изменения в физиологии на фоне ожирения, влияющие на регуляцию АД и как следствие определяющие выбор лекарственных пре-

паратов. В исследованиях у пациентов с ожирением была доказана дисфункция вегетативной нервной системы, проявляющаяся гиперактивацией симпатической нервной системы и нарушением барорецепторного и кардиопульмонального рефлексов. Еще одной причиной гиперсимпатикотонии при ожирении является активация системной и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом активность почечной и мышечной симпатической нервной системы увеличивается в большей степени по сравнению с кардиальной [6].

В целом высокая распространенность сердечно-сосудистой и метаболической коморбидности значимо потенцирует эффекты АГ в популяции. Так, до 80% лиц с сахарным диабетом (СД) имеют высокие цифры АД, однако прогностический эффект сочетания АГ и СД более негативный, чем изолированной АГ, а достижение медикаментозного контроля АД в содружестве с СД — более сложная задача для практикующего врача [7]. Высокие цифры АД диагностируют у 67-92% пациентов с диабетической нефропатией и хронической болезнью почек (ХБП). При этом АГ может являться как причиной, так и следствием ХБП, в 30% случаев встречается маскированный вариант АГ с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности в рамках рено-кардиального континуума. Кроме того, сочетание АГ и ХБП значительно повышает риск развития ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярной болезни, особенно, при наличии протеинурии [8].

На протяжении последних десятилетий наблюдается прогрессивный рост распространенности ожирения, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП. С учетом тесной патогенетической связи этих состояний в последнее время Американской ассоциацией сердца внедрено новое понятие "кар-

диоваскулярный-почечный-метаболический синдром" [9]. Эта принципиально новая концепция не только объединяет знания о патогенезе данных состояний, но и выделяет патогенетически обоснованные единые подходы к терапии. Преимущества в лечении таких пациентов имеют препараты, оказывающие не только прямой антигипертензивный эффект, но и обладающие доказанными органопротективными свойствами в сочетании с метаболической нейтральностью и безопасностью при длительном использовании. Исходя из понимания общности кардиальных, метаболических и почечных нарушений, становится понятным, что достижение целевых цифр АД согласно клиническим рекомендациям — это только одна из тактических целей медикаментозной антигипертензивной терапии, стратегической целью является органопротекция органов, входящих в пятерку "органов-мишеней" АГ (сердце, почки, мозг, эндотелий артерий, сетчатка), посредством этого снижение глобального ССР и профилактика сердечно-сосудистых катастроф. Это реализуется за счет формирования высокой приверженности и использования доказавших свою эффективность и безопасность антигипертензивных препаратов с органопротективными эффектами.

В отношении приверженности пациентов и эффективности медикаментозной терапии в развитых странах имеется много нерешенных проблем. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что достижение целевого уровня АД среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, по-прежнему ниже желаемых значений. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, в 2017г только 34,7% пациентов лечились эффективно [10]. Этот показатель варьирует от 21,5% по данным Федеральной программы "Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации" до 49,7% в исследовании ЭССЕ-РФ-2. В исследовании ЭССЕ-РФ-3 охват лечением составил 63,4% пациентов с АГ, причем эффективно (т.е. с достижением целевых значений АД) лечатся менее половины пациентов с АГ, получающих антигипертензивные препараты — 44,0%. Данные, полученные при проведении скрининговой программы по измерению АД May Measurement Month в 2019г, охватывающей преимущественно популяцию людей, не наблюдающихся активно системой здравоохранения, наглядно демонстрируют, что в России по-прежнему сохраняется неоптимальный процент пациентов с АГ, которые принимают терапию — 73,6%; 38,6% пропускают прием препаратов, при этом достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. только 11,8% мужчин и 17,2% женщин [11].

С учетом недостаточной приверженности пациентов с АГ в развитых странах к приему антигипертензивной терапии, важнейшими критериями выбора врачом антигипертензивного медикаментозного пре-

парата для широкого применения может являться его высокая эффективность, ценовая доступность, хорошая переносимость и уровень доверия к производителю среди медицинского сообщества.

Доказательная база применения периндоприла, индапамида и их фиксированной комбинации в терапевтической практике

Наиболее убедительную доказательную базу в отношении органопротекции и эффективного контроля АД имеют антигипертензивные препараты, подавляющие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, например, класс ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), преимущественно пролонгированного действия. К таковым относится хорошо зарекомендовавший себя препарат периндоприл, молекула которого была запатентована в 1980г, и в последующем одобрена для клинического применения с 1988г.

Периндоприл доказал свою эффективность не только в отношении контроля АД при эссенциальной АГ, но и как препарат для снижения ССР катастроф у лиц с коронарным атеросклерозом (ставшее уже "классическим" рандомизированное многоцентровое клиническое исследование EUROPA). В одном из первых исследований периндоприла, DAPHNET, было показано его прямое дозозависимое влияние на жесткость крупных артерий [12] — было выявлено снижение общего периферического сопротивления (ОПСС) и скорости распространения пульсовой волны.

Несмотря на высокую эффективность периндоприла, ввиду упомянутой ранее высокой частоты коморбидности среди популяции пациентов с АГ, монотерапия антигипертензивным препаратом имеет значительные ограничения. В реальной практике более актуален комбинированный подход. К назначению иАПФ периндоприла с антигипертензивной целью рациональным дополнением представляется тиазидоподобный диуретик индапамид, расширяющий терапевтические возможности периндоприла за счет влияния на объем-зависимую АГ, снижения ОПСС и профилактики прогрессирования сердечной недостаточности [13].

Индапамид был синтезирован в 1974г, он обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами [13]. Высокие показатели антигипертензивной эффективности, безопасности и хорошая переносимость индапамида не вызывают сомнений у практикующих специалистов. Проведены многочисленные международные и отечественные рандомизированные клинические исследования по оценке антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и влияния на риск развития осложнений индапамида как

в монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, в основном с иАПФ и антагонистами кальция. Согласно метаанализу 80 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10818 пациентов, индапамид ретардной формы в дозе 1,5 мг в сут. продемонстрировал максимальное снижение систолического АД (САД) не только среди диуретиков, но и среди 16 антигипертензивных препаратов различных классов, включенных в данный метаанализ [14].

Механизм действия индапамида заключается в натрийуретическом эффекте за счет устранения перегрузки сосудистой стенки натрием и уменьшения ее гиперреактивности к катехоламинам и ангиотензину II, а также в прямом сосудорасширяющем действии за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и в повышении синтеза простагландина в сосудистой стенке, простагландина E2 в почках, подавлении синтеза эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора [15]. Индапамид сочетает в себе свойства классического тиазидного диуретика с эффектами антагониста кальция, благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта, что характеризует этот препарат с позиции мощного антигипертензивного действия. Индапамид практически не оказывает влияния на экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность применения индапамида в обычной (2,5 мг) и в ретардированной форме (1,5 мг) при длительном использовании подтверждены результатами не только международных, но и целого ряда российских рандомизированных клинических исследований (NESTOR, PROGRESS, ADVANCE, HUYET, МИНОТАВР [16], АРГУС-2 [17]). В проекте ОРИГИНАЛ было получено подтверждение преимуществ оригинального препарата над дженериками, а в исследованиях ЭПИГРАФ и ЭПИГРАФ-2 — для комбинации с иАПФ [18].

Отдельно следует отметить значимость индапамида во вторичной профилактике цереброваскулярных событий. Исследование PATS продемонстрировало, что в группе пациентов, принимавших индапамид, частота повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29% ниже в сравнении с группой плацебо, а в международном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании PROGRESS было выявлено значимое снижение вероятности развития повторного инсульта на 43% (!), что было выявлено только в группе пациентов, принимавших индапамид в дозе 2,5 мг в комбинации с периндоприлом, в то время как в группе монотерапии периндоприлом значимого снижения риска инсульта не отмечалось [19]. Дополнительным преимуществом препарата, по данным исследования X-CELLENT, является спо-

собность индапамида снижать вариабельность АД в течение суток, что способствует хорошей переносимости лечения индапамидом у пожилых пациентов, а также максимальному снижению риска развития инсульта [20].

В экспериментальных работах выявлена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению воспаления, активности фиброза в тканях и выраженности ремоделирования артерий [21]. Противовоспалительный потенциал индапамида и других диуретиков в настоящее время активно изучается [22]. В опытах на животной модели показано, что индапамид снижает уровень моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка-1 альфа (MIP-1 альфа), снижает проявления окислительного стресса и воспаления в почках за счет ингибирования экспрессии ядерного фактора-κB и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) [23].

Таким образом, индапамид, имеющий оптимальный метаболический профиль и высокие показатели безопасности длительного использования среди диуретиков, доказанные органопротективные свойства, и позитивно влияющий на прогноз больных с АГ, сохраняет прочные позиции как в моно-, так и в комбинированном лечении гипертонической болезни.

Преимущества индапамида по сравнению с гидрохлоротиазидом и хлорталидоном

В настоящее время очевидны преимущества персонализированного подхода к выбору тиазидных диуретиков в лечении АГ с учетом их эффективности, метаболических эффектов и влияния на конечные точки. Попытки провести прямые сравнения между различными представителями тиазидных и тиазидоподобных диуретиков позволили выявить ряд значимых преимуществ индапамида. Во-первых, это единственный представитель класса, продемонстрировавший плеiotропный вазодилатирующий эффект, подобный действию антагонистов кальциевых каналов. Помимо этого, индапамид снижает выраженность воспаления в сосудистой стенке, способствует увеличению синтеза простагландинов I1 и E2 [24]. Во-вторых, получены данные о преимуществах индапамида над хлорталидоном в отношении риска смертности от всех причин (отношение рисков (ОР) 0,86 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,75-0,99)) [25]. В-третьих, в отношении выраженности антигипертензивного эффекта (в пересчете на миллиграмм вещества) индапамид превосходит хлорталидон и гидрохлоротиазид, при этом оказывая наименьшее метаболическое влияние в отношении азотистого, углеводного и липидного обменов [26]. То есть при применении индапамида практикующий специалист и пациент получают выраженный антигипертензив-

ный эффект при использовании меньших доз антигипертензивного препарата (1,5–2,5 мг/сут.) для контроля АД.

Преимущества фиксированной комбинации периндоприла и индапамида

Период широкого использования комбинации периндоприла и индапамида к настоящему времени составляет >20 лет, что позволило получить данные не только о непосредственно антигипертензивной эффективности препарата, но и его метаболической безопасности и дополнительной органопротекции. Так, исследование DAPHNET показало наличие максимальной ангиопротекции при его использовании в максимальной суточной дозе. Анализ результатов исследований PREMIER и PICXEL [27] показал, что при сравнении различных режимов дозирования комбинации максимальный кардиопротективный и нефропротективный эффект имеет место при использовании периндоприла в максимальной дозе 10 мг в сочетании с индапамидом в дозе 2,5 мг. Обращает на себя внимание тот факт, что при использовании этой дозы наблюдается не только максимальное снижение САД и диастолического АД (ДАД), но и регресс гипертрофии левого желудочка и альбуминурии [28].

Как уже было сказано, сочетание АГ и СД значительно повышает ССР осложнений и ускоряет прогрессирование сердечной недостаточности и ХБП [29]. АГ при СД 2 типа характеризуется такими особенностями, как нарушение суточного ритма АД, ортостатическая гипотония, высокая солечувствительность. С целью профилактики поражения органов-мишеней целевые уровни АД для лиц с СД 2 типа ниже общепопуляционных и определены как <130/80 мм рт.ст. [30]. Регулярный прием антигипертензивной терапии позволяет достичь значительных результатов в контроле АГ и приводит к значимому снижению смертности и риска неблагоприятных событий. В международном рандомизированном клиническом исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что фиксированная комбинация периндоприла и индапамида снижала риск крупного макрососудистого или микрососудистого события на 9%, сердечно-сосудистую смертность — на 18%, общую смертность — на 14%, уменьшение новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения — на 21% [31]. Дополнительные эффекты в виде снижения жесткости сосудистой стенки и снижения вариабельности АД в течение суток делают фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида предпочтительной для данной категории пациентов.

Современная парадигма эффективной терапии АГ включает в себя не только применение рациональных комбинаций, но и определяет предпочтение фиксированных комбинаций. Это обусловлено как

более высокой приверженностью при приеме препарата "в одной таблетке", так и более эффективным снижением АД при использовании "одной таблетки" с предсказуемыми фармакокинетическими эффектами обоих препаратов [10, 32].

Практикующие врачи в России уже >20 лет доверяют линейке эффективных антигипертензивных препаратов, включающей бренды Нолипрел А® (2,5 мг периндоприла + 0,625 мг индапамида), Нолипрел А форте® (5 мг периндоприла + 1,25 мг индапамида), Нолипрел А Би-форте® (10 мг периндоприла + 2,5 мг индапамида) для контроля АД по причине его высокой эффективности и хорошему профилю безопасности. Побочные эффекты терапии при этом наблюдались всего у 1,1% участников исследования ПРАКТИК [33] и у 1,96% в исследовании, проведенном авторским коллективом из Луганска в 2020г [34].

Фиксированная комбинация индапамид/периндоприл 2,5/10 мг у лиц с избыточной массой тела и ожирением

Комбинация периндоприла и индапамида воздействует на основные патогенетические механизмы АГ, связанной с ожирением: активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанную с адипоцитами (ингибируется периндоприлом) [35], и реабсорбцию натрия в дистальных канальцах (блокируется индапамидом) [36], обеспечивая высокую эффективность в данной клинической ситуации. Заслуживают внимания данные о высокой эффективности индапамида при его использовании для контроля АД у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Ранее фиксированная комбинация индапамид/периндоприл была изучена в ходе выполнения рандомизированных исследований FORTISSIMO, FORSAGE, ACES, PICASSO, основной акцент в которых был сделан на преодоление трудностей контроля АД у лиц с ожирением, СД 2 типа и метаболическим синдромом. Апостериорный анализ этих 4 наблюдательных исследований показал высокую эффективность фиксированной комбинации индапамид/периндоприл в отношении контроля АД. Всего было включено 16763 пациента, которые получали периндоприл в комбинации с индапамидом (94% получили полную дозу 10 мг/2,5 мг). Средний возраст пациентов составил 61,4 года (36% были ≥65 лет), 57% участников были женщины. Среднее исходное офисное САД/ДАД составляло 162/94 мм рт.ст., а средняя продолжительность АГ составила 11 лет. Значительное среднее снижение САД (-23 мм рт.ст.) и ДАД (-11 мм рт.ст.) наблюдалось через 1 мес. терапии по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$) и сохранялось через 3 мес. лечения (-30 мм рт.ст. и -14 мм рт.ст., соответственно). По истечении 3 мес. контроль АД был достигнут у 70% пациентов. У пациентов с исходным САД ≥180 мм рт.ст. (АГ III

степени) среднее снижение САД/ДАД составило -51/-20 мм рт.ст., и 53% пациентов в исследовании достигли хорошего контроля АД согласно рекомендованным целям [37].

Наглядно возможности фиксированной комбинации индапамид/периндоприл в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были продемонстрированы в исследовании FORSAGE, представляющем особый интерес, т.к. оно было проведено на российской популяции пациентов с АГ (n=1963). В *post hoc* анализе этого исследования в зависимости от ИМТ терапия фиксированной комбинацией индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг в течение 3 мес. наблюдения продемонстрировала сопоставимое значимое снижение АД во всех трех группах сравнения: на 39,3/18,8 мм рт.ст. в группе с нормальным ИМТ, на 39,8/18,8 мм рт.ст. с избыточной массой тела и 39,4/18,7 мм рт.ст. в группе с ожирением по сравнению с исходными значениями АД. Величина снижения АД не зависела от ИМТ.

Через 3 мес. терапии >70% пациентов во всех группах сравнения достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). При этом у пациентов с ожирением процент достижения был ниже (70,9%), чем у лиц с избыточным весом (78,1%) и нормальным ИМТ (81,8%) ($p<0,0001$ для обоих сравнений). Целевые значения АД на фоне лечения достигнуты более чем у 70% лиц с ожирением, у 78,1% лиц с избыточной массой тела и у 81,8% лиц с нормальным диапазоном ИМТ [38]. Как уже ранее было сказано, относительный риск смерти от кардиоваскулярных причин, смерти от любых причин, а также фатального и не фатального инсульта был статистически значимо ниже у коморбидных пациентов с АГ, получавших индапамид в сочетании с периндоприлом [19]. При выборе антигипертензивной терапии для лиц с ожирением важно помнить про высокую распространенность среди этой категории синдрома обструктивного апноэ сна и их склонности к повышению АД в ночные часы (night-peaking). Дополнительные преимущества фиксированной комбинации индапамида/периндоприла у пациентов с ночным повышением АД обнаружены в ходе проведения исследования ХРОНОС [39]. Такие пациенты получали дополнительные преимущества в снижении вариабельности АД в течение суток при назначении им фиксированной комбинации индапамида/периндоприла.

Преимущества комбинации на основе иАПФ над комбинацией на основе сартанов

Принятие решения об оптимальной комбинации антигипертензивных препаратов должно основываться не только на непосредственной антигипертензивной эффективности препаратов, но и на доказанных преимуществах комбинации с учетом коморбидности больных, подтвержденных резуль-

татами крупных рандомизированных клинических исследований. Ранее проведенные клинические исследования подтвердили наличие значимого кардиопротективного потенциала периндоприла и индапамида (EUROPA, ADVANCE, ASCOT-BPLA, HYVET, PROGRESS) во многих клинических ситуациях при АГ. Это важно с позиции доказанной профилактики риска ишемической болезни сердца, диабетической нефропатии, инсульта, сердечной недостаточности у пациентов с АГ.

Несмотря на схожесть эффектов сартанов и иАПФ, последние имеют ряд преимуществ, которые важно учитывать при выборе антигипертензивной терапии. Так, метаанализ Strauss MH и Hall AS показал, что у больных, получавших сартаны, частота развития инфаркта миокарда (ИМ) была выше на 8% ($p=0,03$). При этом в группе пациентов с АГ, принимающих иАПФ, прослеживалось достоверное снижение частоты ИМ и смертности [40]. В недавно опубликованном анализе Lee J-G, et al., включавшем данные о 4827 пациентах с АГ и перенесенным острым ИМ из общенационального регистра острого ИМ в Южной Корее — KAMIR-NIH (Korean Acute Myocardial Infarction Registry National Institutes of Health), в ходе оценки связи между приемом сартанов и иАПФ с отдаленными клиническими исходами, было показано, что терапия сартанами в течение 2 лет была ассоциирована с более высокой частотой серьезных неблагоприятных сердечных событий, сердечно-сосудистой смертности, смерти от всех причин, ИМ, по сравнению с терапией иАПФ во всей когорте. После корректировки исходных данных методом псевдорандомизации (propensity score-matching), терапия сартанами по-прежнему ассоциировалась с более высокой частотой сердечно-сосудистой смертности в течение 2 лет (ОР 1,60; 95% ДИ: 1,20-2,14; $p=0,001$), смерти от всех причин (ОР 1,81; 95% ДИ: 1,44-2,28; $p<0,001$) и ИМ (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,25-2,46; $p=0,001$), по сравнению с терапией иАПФ. Был сделан вывод, что при выписке у пациентов с АГ с перенесенным острым ИМ терапия сартанами уступала терапии иАПФ в отношении частоты конечных точек в течение последующих 2 лет [41].

Таким образом, все препараты фиксированной комбинации индапамида/периндоприла отличается высокая антигипертензивная эффективность, доказанность долговременных органопротективных эффектов и профилактики сердечно-сосудистых событий, низкая частота побочных эффектов (кашля, ангионевротического отека, постуральной гипотензии, электролитных и метаболических расстройств, сексуальной дисфункции и др.), возможность однократного приема и удобство подбора дозировки, что закономерно повышает приверженность пациентов к лечению [42]. Возможность усиления антигипертензивной терапии при потребности в ее эскалации

до тройной комбинации (индапамид/периндоприл/амлодипин) позволяет сделать выбор в пользу фиксированной комбинации индапамида и периндоприла [43].

Заключение

Длительный период практического применения и пострегистрационного изучения препаратов линейки Нолипрел® позволяют сделать обоснованное заключение о высокой эффективности такого подхода, хорошей переносимости в реальной практике и удобстве применения как для врача, так и для

пациента. Состав комбинации обеспечивает эффективный контроль АД, а также снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Наличие в фиксированной комбинации индапамида, обладающего дополнительными преимуществами, и форм выпуска с различными дозами компонентов фиксированной комбинации делают его препаратом выбора для широкого круга пациентов с АГ, включая лиц с избыточной массой тела и ожирением, с СД и ХБП.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
- Akimova EV, Akimov MYu, Kayumova MM. Prevalence of hypertension among young men: fifteen-year trends. Arterial'naya Gipertenziya. 2021;27(2):180-7. (In Russ.) Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Каюмова М.М. Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужчин молодого возраста: пятнадцатилетние тренды. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):180-7. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-180-187.
- Mamedov MN, Sushkova LT, Isakov RV, et al. Videntification of sex characteristics of obesity and hypertension in the adult population of the Vladimir region. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5425. (In Russ.) Мамедов М.Н., Сушкова Л.Т., Исаков Р.В. и др. Выявление гендерных особенностей ожирения и гипертензии во взрослой популяции Владимирской области. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5425. doi:10.15829/1560-4071-2023-5425.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. Arterial'naya Gipertenziya. 2021;27(3):260-8. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260-8. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268.
- Karetnikova VN, Zvereva TN, Barbarash OL. Current features of management of comorbid patients with hypertension. Medical alphabet. 2019;2(30):6-11. (In Russ.) Каретникова В.Н., Зверева Т.Н., Барбараш О.Л. Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе. Медицинский алфавит. 2019;2(30):6-11. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-6-11.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet. 2010;375:2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Sneha AS, Inderbir P, Gurpreet J. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. Current Problems in Cardiology. 2024;49(2):102344. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- Boytsov SA, Karpov YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):5202. (In Russ.) Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А. и др. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202.
- Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской
- акции скрининга MMM19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after longterm angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension. 2006;48:80-6. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c.
- Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. Drugs. 1984;3(28):189-235. doi:10.2165/00003495-198428030-00001.
- Baguet JP, Legallier B, Auquier P, et al. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. Clin Drug Invest. 2007;27(11):735-53. doi:10.2165/00044011-200727110-00001.
- Garguilo YM, Mironneau J. Effects of indapamide on excitation-contraction coupling in smooth muscle of the mammalian portal vein. Curr Med Res Opin. 1977;5(1):55-9. doi:10.1185/0300797709110223.
- Mychka VB, Chazova IE. Russian evidence-based medicine — MINOTAUR program: advantages of the retard form of indapamide in the treatment of metabolic syndrome. Consilium Medicum. 2006;8(5):46-50. (In Russ.) Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. Consilium Medicum. 2006;8(5):46-50.
- Kislyak OA, Postnikova SL, Matyuhina MN, et al. Choosing an antihypertensive drug to achieve target blood pressure values: from the Argus 2 program to the original program. Lechebnoe delo. 2011;1:23. (In Russ.) Кисляк О.А., Постникова С.Л., Матюхина М.Н. и др. Выбор антигипертензивного препарата для достижения целевых значений артериального давления: от программы Аргус 2 к программе оригинал. Лечебное дело. 2011;1:23.
- Belenkov YuN, Ageev FT, Bojcov SA, et al. Enalapril plus indapamide in the treatment of hypertension: assessment of the effectiveness and safety of rational pharmacotherapy. Use of a non-fixed combination of enalapril and indapamide (Enzix). Design and main results of the study EPIGRAF-2 et al. Enalapril plus indapamide in the treatment of hypertension: assessment of the effectiveness and safety of rational pharmacotherapy. Use of a non-fixed combination of enalapril and indapamide (Enzix). Design and main results of the EPIGRAF-2 study. Arterial'naya Gipertenziya. 2006;12(1):41-51. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. и др. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 и др. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2. Артериальная гипертензия. 2006;12(1):41-51.
- Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. J Hypertens. 2023;41(3):508-15. doi:10.1097/HJH.0000000000003368.
- London G, Schmieder R, Calvo C, et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):113-21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
- Gubareva IV. Combination therapy strategies for hypertension: focus on inflammation. Poliklinika. 2023;2:51-4. (In Russ.) Губарева И.В. Стратегии комбинированной терапии артериальной гипертензии: фокус на воспаление. Поликлиника. 2023;2:51-4.
- Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. Immunomodulatory Potential of Diuretics. Biology (Basel). 2021;10(12):1315. doi:10.3390/biology10121315.
- Ma F, Lin F, Chen C, et al. Indapamide Lowers Blood Pressure by Increasing Production of Epoxyeicosatrienoic Acids in the Kidney. Mol. Pharmacol. 2013;84:286-95. doi:10.1124/mol.113.085878.

24. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):7-12. doi:10.2165/00003088-199937001-00002.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
26. Kobalava ZhD, Kulakov VV, Goreva LA, et al. Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):122-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Кулаков В.В., Горева Л.А. и др. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(6):122-30. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-122-130.
27. Dahlöf B, Grosse P, Gueret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. *J Hypertension.* 2005;23:2063-70. doi:10.1097/01.hjh.0000187253.35245.dc.
28. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging.* 2001;18(3):151-64. doi:10.2165/00002512-200118030-00001.
29. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Renal function, rigidity of magistral arteries and vascular age in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(3):42-8. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология.* 2019;23(3):42-8. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48.
30. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, et al. Eurasian Guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). *Eurasian heart journal.* 2021;2:6-61. (In Russ.) Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;2:6-61. doi:10.38109/2225-1685-2021-2-6-61.
31. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a 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(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
32. Morozova TE, Samokhina EO. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4184. (In Russ.) Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4184. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4184.
33. Sirenko YuN, Man'kovskij BN, Radchenko AD, et al. Results of a prospective open-label study assessing the antihypertensive efficacy and tolerability of Nolisprel B-forte in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes mellitus (practice study). *Arterial'naya Gipertenziya.* 2012;(4):9-23. (In Russ.) Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н., Радченко А.Д. и др. Результаты проспективного открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Нолипрела Би-форте у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (исследование практик). *Артериальная гипертензия.* 2012;(4):9-23.
34. Toropchin VI, Odud AM, Sutulov KV. Clinical efficacy and safety of combination therapy (perindopril + indapamide) in the treatment of patients from industrial regions of Donbass with mild and moderate arterial hypertension. *Morfologicheskij al'manah imeni V.G. Koveshnikova.* 2020;1:70-5. (In Russ.) Торопчин В.И., Одуд А.М., Сутулов К.В. Клиническая эффективность и безопасность комбинированной терапии (периндоприл + индапамид) в лечении у больных промышленных регионов Донбасса с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова.* 2020;1:70-5.
35. Buda V, Andor M, Petrescu L, et al. Perindopril induces TSP-1 expression in hypertensive patients with endothelial dysfunction in chronic treatment. *International Journal of Molecular Science.* 2017;18(2):348. doi:10.3390/ijms18020348.
36. Kochetkov AI. Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(6):994-1001. (In Russ.) Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(6):994-1001. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-09.
37. De'zsi C, Glezer M, Karpov Y, et al. Effectiveness of perindopril/indapamide single-pill combination in uncontrolled patients with hypertension: a pooled analysis of the FORTISSIMO, FORSAGE, ACES and PICASSO observational studies: experience with Per/Ind 10/2.5 mg in daily clinical practice. *Adv Ther.* 2021;38(1):479-94. doi:10.1007/s12325-020-01527-3.
38. Glezer MG, The FORSAGE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAGE Study. *Cardiol Ther.* 2020;9:139-52. doi:10.1007/s40119-020-00162-x.
39. Seleznev SV, Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study "Chronos". *Arterial'naya Gipertenziya.* 2018;24(2):237-45. (In Russ.) Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы "Хронос". *Артериальная гипертензия.* 2018;24(2):237-45. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245.
40. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction. Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation.* 2006;114(19):576. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986.
41. Lee J-G, Joo S-J, Kim S-Y, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS ONE.* 2023;18(3):0281460. doi:10.1371/journal.pone.0281460.
42. Stolov SV. Inactivation of renin-angiotensin-aldosterone system. which class of antihypertensive medicine products to prefer? *Eurasian heart journal.* 2020;(4):64-78. (In Russ.) Столов С.В. Инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Какой класс препаратов предпочесть? *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(4):64-78. doi:10.38109/2225-1685-2020-4-64-78.
43. Povetkin SV, Kornilov AA. Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2022;28(1):17-26. (In Russ.) Поветкин С.В., Корнилов А.А. Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(1):17-26. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26.