

Оценка эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: основные результаты программы КАМЕРТОН

Кобалава Ж. Д.¹, Киреева В. В.², Черноморец В. С.¹, Троицкая Е. А.¹, Ставцева Ю. В.¹

Цель. Изучить эффекты фиксированной комбинации индапамида и периндоприла в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени и хронической болезнью почек (ХБП).

Материал и методы. 100 пациентов с АГ, не леченной или неконтролируемой на фоне стабильной в течение 3 мес. до включения терапии, и ХБП СЗ стадии (67% женщин, средний возраст 59,1±12,5 лет). Всем назначен индапамид/периндоприл в 3 существующих дозах на 3 мес. Первичная цель: оценка эффектов индапамида/периндоприла в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности через 12 нед. лечения (оценка с помощью комплекса АнгиоСкан). Вторичные цели: оценка достижения целевого уровня артериального давления (АД) через 4 и 12 нед. лечения и динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и отношения альбумин/креатинин (А/Кр) мочи через 12 нед.

Результаты. Исходно отмечалось повышение артериальной жесткости у всех пациентов, на фоне лечения — снижение всех показателей: центрального систолического АД (САД) со 120±10,1 до 112,9±6,3 мм рт.ст., медианы индекса аугментации с 10,9% до 4,6%, индекса жесткости с 8,1±2,4 до 7,1±0,9. Снижение сосудистого возраста составило 9,6% ($p<0,001$ для всех). Отмечалась положительная динамика эндотелиальной функции независимо от наличия сахарного диабета: индекс окклюзии вырос с 1,5±0,3 до 1,7±0,5, медиана сдвига фаз — с -4,6 до -2,4 мс ($p<0,001$ для всех). Абсолютное снижение САД через 12 нед. — 37,8 мм рт.ст., диастолического АД — 13,3 мм рт.ст. ($p<0,01$). Через 4 нед. целевого АД достигли 27% пациентов, к концу исследования — 90% пациентов. Отмечалось снижение медианы отношения альбумин/креатинин мочи с 16,3 до 15,0 мг/г, повышение СКФ с 50,2±7,6 до 53,6±8,7 мл/мин/1,73 м² ($p<0,01$ для всех).

Заключение. Терапия фиксированной комбинацией индапамида/периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ 1-2 степени и ХБП 3 стадии приводит к значимому улучшению артериальной ригидности, эндотелиальной функции и функции почек, достижению целевого АД в 90% случаев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, фиксированная комбинация, индапамид/периндоприл, артериальная ригидность, эндотелиальная функция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: спонсором программы КАМЕРТОН является компания Сервье.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²Больница ИНЦ СО РАН, Иркутск, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Киреева В. В. — к.м.н., зам. главного врача, с.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий, ORCID: 0000-0003-3696-9799, Черноморец В. С.* — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-4684-7680, Троицкая Е. А. — доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1756-7583, Ставцева Ю. В. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0001-9323-4444.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vika.chernomorets.91@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, А/Кр — отношение альбумин/креатинин, АК — антагонист кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 22.11.2019

Рецензия получена 02.12.2019

Принята к публикации 09.12.2019



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Киреева В. В., Черноморец В. С., Троицкая Е. А., Ставцева Ю. В. Оценка эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: основные результаты программы КАМЕРТОН. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):87-95

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-87-95

Effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination on arterial function in patients with hypertension and chronic kidney disease: key results of the CAMERTON program

Kobalava Zh. D.¹, Kireeva V. V.², Chernomorets V. S.¹, Troitskaya E. A.¹, Stavtseva Yu. V.¹

Aim. To study the effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination on endothelial function and arterial stiffness in patients with uncontrolled stage 1-2 hypertension (HTN) and chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. Total of 100 patients with uncured or uncontrolled with ≥3 months antihypertensive therapy HTN and CKD G3 (67% females, mean age 59,1±12,5 years) were included in the study. Each patient took indapamide/perindopril

combination in accordance with 1 of 3 existing regimes (depending on doses) for 3 months. Primary aim was to assess the effects of indapamide/perindopril combination on endothelial function and parameters of arterial stiffness after 12 weeks of treatment (assessment by AngioScan diagnostic complex). Secondary aims were achievement of target blood pressure (BP) after 4 and 12 weeks of therapy and assessment of glomerular filtration rate (GFR) and the albumin-to-creatinine ratio (ACR) changes after 12 weeks.

Results. Initially, there was an increase in arterial stiffness parameters in all patients, and during treatment decrease was observed: central systolic BP (SBP) from $120 \pm 10,1$ to $112,9 \pm 6,3$ mm Hg, median augmentation index from 10,9% to 4,6%, stiffness index from $8,1 \pm 2,4$ to $7,1 \pm 0,9$, vascular age decreased by 9,6% ($p < 0,001$ for trend). Significant improvement of endothelial function was observed regardless of diabetes presence: occlusion index increased from $1,5 \pm 0,3$ to $1,7 \pm 0,5$, median phase shift — from $-4,6$ to $-2,4$ ms ($p < 0,001$ for trend). After 12 weeks of therapy, the absolute decrease of SBP was 37,8 mm Hg, diastolic BP — 13,3 mm Hg ($p < 0,01$). After 4 weeks, 27% of patients reached target BP, by the end of the study — 90%. A decrease in the median ACR from $16,3$ to $15,0$ mg/g, GFR increase from $50,2 \pm 7,6$ to $53,6 \pm 8,7$ ml/min/ $1,73$ m² were observed ($p < 0,01$ for trend).

Conclusion. Therapy with a fixed-dose indapamide/perindopril combination in patients with uncontrolled stage 1-2 HTN and G3 CKD leads to a significant improvement in arterial stiffness, endothelial and renal function, and achievement of target BP in 90% of patients.

Key words: hypertension, chronic kidney disease, fixed-dose combination, indapamide/perindopril, arterial stiffness, endothelial function.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding: CAMERTON program is sponsored by Servier.

¹The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Research Center Hospital, Irkutsk, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Kireeva V. V. ORCID: 0000-0003-3696-9799, Chernomorets V. S. ORCID: 0000-0003-4684-7680, Troitskaya E. A. ORCID: 0000-0003-1756-7583, Stavtseva Yu. V. ORCID: 0000-0001-9323-4444.

Received: 22.11.2019 **Revision Received:** 02.12.2019 **Accepted:** 09.12.2019

For citation: Kobalava Zh. D., Kireeva V. V., Chernomorets V. S., Troitskaya E. A., Stavtseva Yu. V. Effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination on arterial function in patients with hypertension and chronic kidney disease: key results of the CAMERTON program. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):87–95. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-87-95

Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР). Все стадии ХБП ассоциированы с повышенной смертностью и часто со снижением качества жизни. Распространенность ХБП в мире высока — от 11 до 13% населения страдает ХБП, при этом у большинства больных наблюдается 3 стадия заболевания [1].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ХБП, независимо от ее исходной причины [2]. Известно, что ХБП ассоциирована с увеличением артериальной ригидности, которая, в свою очередь, способствует повышению систолического артериального давления (САД). Повышение артериальной ригидности ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а остаточная артериальная ригидность на фоне адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) может играть важную роль в формировании остаточного ССР у пациентов с АГ [3].

Согласно крупным РКИ и метаанализам ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при длительном применении ассоциированы с АД-независимым снижением артериальной ригидности [4]. Благоприятные эффекты иАПФ (в частности, периндоприла) в отношении артериальной ригидности и эндотелиальной функции продемонстрированы в исследовании CAFÉ и EUROPA [5, 6]. Улучшение артериальной функции также выявлено и при использовании диуретиков [7].

Рекомендации ЕОК/ЕОАГ по АГ 2018г акцентируют внимание на необходимость назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов с АГ. При этом пред-

почтительной стартовой комбинацией у пациентов с АГ и ХБП является сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с антагонистом кальция (АК) или диуретиком [2]. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла показала свою антигипертензивную эффективность во многих российских и международных исследованиях [8, 9], а также ассоциировалась со снижением ССР и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в исследовании ADVANCE [10]. Данные об эффектах фиксированной комбинации индапамида и периндоприла на артериальную функцию у пациентов с АГ и ХБП ограничены.

Программа КАМЕРТОН была организована с целью изучения эффектов фиксированной комбинации индапамида и периндоприла (Нолипрел, Servier, Франция) в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой АГ и ХБП.

Материал и методы

Дизайн исследования. В научно-практической программе КАМЕРТОН приняли участие кардиологи и терапевты амбулаторного звена, которые включили 100 пациентов с АГ и ХБП С3 стадии.

Протокол программы был подготовлен на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО РUDН и согласован с Комитетом по Этике Медицинского института РUDН (номер протокола № 218).

Основной целью программы являлась оценка эффектов назначения фиксированной комбинации индапамида/периндоприла у пациентов с не леченой или неконтролируемой АГ и ХБП в отношении эндотелиальной функции и характеристик артери-

альной ригидности через 12 нед. лечения. Вторичные цели — процент достижения целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт.ст., при наличии СД 2 типа $<140/85$ мм рт.ст.) через 4 и 12 нед. лечения и динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и альбуминурии через 12 нед. Программа спланирована до выхода новых рекомендаций по лечению АГ, что обусловило выбор целевых значений АД.

Критерии отбора пациентов. В программу включали пациентов 18 лет и старше с эссенциальной АГ, не леченной или неконтролируемой на фоне стабильной в течение 3 мес. до включения монотерапии или двухкомпонентной терапии свободными или фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов. Обязательным критерием являлось наличие ХБП СЗ стадии (СКФ в диапазоне 30–59 мл/мин/1,73 м²) и/или отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи от 30 до 300 мг/г. Не включали пациентов с вторичной АГ, повышением САД >180 и/или ДАД >100 мм рт.ст., тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес., хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV ФК (NYHA)), ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией >300 мг/г, СД 1 типа, непереносимостью или противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов, беременных и кормящих грудью.

Описание исследования. В течение заданного времени врачом проводился отбор пациентов, удовлетворяющих необходимым критериям, с подписанием пациентами информированного согласия и последующим включением их в программу. Все пациенты получали фиксированную комбинацию индапамида/периндоприла в различных дозах действующих компонентов. Период наблюдения после визита включения составил 12 нед., в течение которых пациент дважды посещал врача — через 4 и 12 нед.

Доза препарата определялась врачом в зависимости от исходного АД и предшествующей АГТ. Коррекция дозы препарата осуществлялась на 4-ой нед. терапии в зависимости от величины клинического АД: при значениях АД выше предопределенного целевого уровня было возможно удвоение дозы препарата.

При включении в программу оценивали демографические данные, анамнез наличия факторов ССР, поражения органов-мишеней (ПОМ), ССЗ и почечных заболеваний. В зависимости от уровня СКФ и категории альбуминурии оценивался комбинированный риск прогрессирования ХБП и СС осложненных [11]. На первом и последнем визите проводилось измерение клинического АД, частоты сердечных

сокращений (ЧСС), неинвазивная оценка артериальной ригидности и эндотелиальной функции при помощи технологии АнгиоСкан (ООО “АнгиоСкан Электроникс”), заполнение индивидуальной регистрационной карты, оценка лабораторных данных (глюкоза, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) у пациентов с СД, СКФ, липидный спектр, калий, натрий, мочевая кислота, альбуминурия в произвольной порции мочи).

Измерение клинического АД, ЧСС. Измерение клинического АД выполнялось валидированным автоматическим сфигмоманометром утром на одной и той же руке в положении сидя после 5-минутного отдыха трижды с расчетом среднего значения. ЧСС измерялась в положении сидя после 5-минутного отдыха. На первом визите АД измеряли на обеих руках, в дальнейшем для контроля АД использовали руку с более высокими значениями.

Оценка эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности. Контурный анализ с использованием медицинского диагностического комплекса АнгиоСкан выполнялся в соответствии с инструкцией производителя [12]. В основе работы прибора АнгиоСкан лежит метод фотоплетизмографии, позволяющий регистрировать пульсовую волну объема и изменение просвета мелких артерий и артериол при прохождении пульсовой волны оптическим датчиком, установленным на концевой фаланге пальца руки на основании изменения оптической плотности.

При анализе артериальной функции оценивали следующие параметры: (1) центральное САД (SPa) — систолическое давление в проксимальном отделе аорты; (2) индекс жесткости (SI), отражающий вязко-эластичные свойства крупных проводящих артерий и аорты; (3) индекс аугментации (Aip) — интегральный показатель артериальной жесткости, который представляет собой отношение разности кровенаполнений периферийных капилляров в поздней и средней систоле к амплитуде пульсовой волны (для получения сравнимых результатов, независимых от частоты пульса, использовали Aip75 — индекс аугментации, приведенный к частоте пульса в 75 уд./мин) и (4) возраст сосудистой системы (VA) — интегральный показатель, который определяется на основании возрастного индекса, рассчитанного с использованием математических моделей. Далее на основании указанных данных устанавливали тип пульсовой кривой (рис. 1) [12].

Для оценки эндотелиальной функции в мелких артериях и артериолах проводилась окклюзионная проба с определением прироста кровенаполнения капилляров руки в ответ на проведенную окклюзию с помощью плечевой манжеты, подключенной к прибору АнгиоСкан. Основными параметрами, измеряемыми при окклюзионной пробе, были индекс окклю-

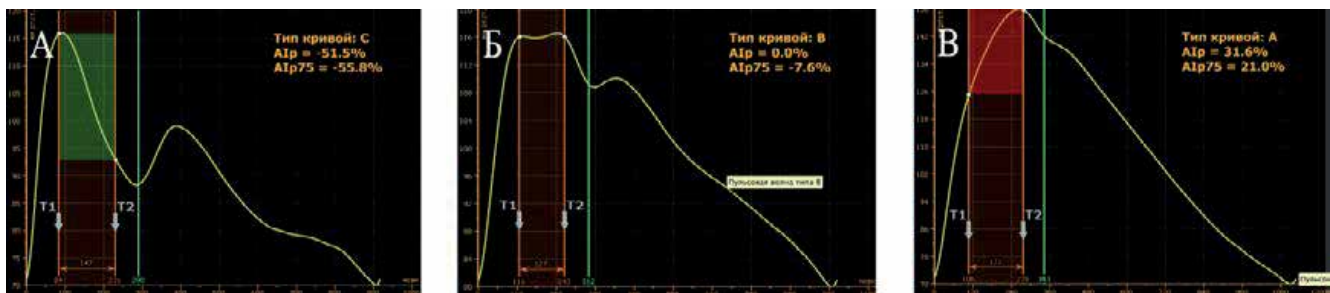


Рис. 1 (А, Б, В). Типы пульсовых кривых, получаемых при использовании комплекса АнгиоСкан [12].

Примечания: А — тип волны С, наблюдается у лиц молодого возраста, которые не имеют факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом. Б — тип кривой В, наблюдается у лиц старше 40 лет или у более молодых, но имеющих факторы риска развития ССЗ. В — тип волны А, наблюдается у лиц пожилого возраста старше 55 лет или у более молодых при сочетании высокой жесткости крупных артерий с высоким тонусом мелких резистивных артерий.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в программу КАМЕРТОН (n=100)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	33 (33)
Возраст, лет, M±SD	59,1±12,5
Возраст ≥55 у мужчин, ≥65 лет у женщин, n (%)	47 (47)
Ожирение ¹ , n (%)	56 (56)
Абдоминальное ожирение ² , n (%)	48 (48)
Курение, n (%)	31 (31)
Семейный анамнез ранних ССО, n (%)	48 (48)
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	15 (7,8;25)
Средний возраст диагностики АГ, лет, M±SD	41±9
СД 2 типа, n (%)	65 (65)
Средняя продолжительность СД, лет, Me (IQR)	8 (5;10)
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	16 (16)
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	10 (10)
ИБС : ИМ, стенокардия, ЧКВ или АКШ, n (%)	44 (44) : 18 (18), 8 (8), 14 (14)
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,7±2,3
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,1±1,3
Прием статинов при включении, n (%)	45 (45)
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	119,0±19,8
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ² , M±SD	50,2±7,6
А/Кр мочи, мг/г, Me (IQR)	16,3 (6,2;18,3)
Альбинурия, n (%)	75 (75)

Примечания: ¹ — ИМТ >30, кг/м², ² — ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, А/Кр — отношение альбумин/креатинин, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение.

зии (при сохраненной функции эндотелия его величина должна быть >2) и сдвиг фаз (в норме >10 мс). Под сдвигом фаз понимают задержку прохождения сигнала на участке дистальнее места окклюзии,

обусловленную влиянием монооксида азота на гладкомышечные клетки артериальной стенки крупных мышечных артерий (плечевой, лучевой), в результате которого происходит снижение скорости пульсовой волны.

В ходе исследования проводилась регистрация нежелательных явлений.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica (версия 8.0). При сравнении изменений всех изучаемых параметров использовался t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. Основные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в программу, представлены в таблице 1. Большинство составляли женщины, наиболее распространенными факторами ССР были ожирение (56%) и возраст (47%). СД 2 типа выявлен у 65%. Среди ПОМ помимо альбинурии наиболее часто наблюдалось утолщение комплекса интима-медиа >0,9 мм (рассматривалось в рамках ПОМ до выхода рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018г), гипертрофия левого желудочка. Наиболее частыми ассоциированными клиническими состояниями были ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН. На момент включения у 48% больных имелась ХБП С3аА1, у 34% — С3аА2, у 16% — С3бА1 и у 2% — С3бА2. У 72% больных длительность АГ превышала 10 лет. На момент включения уровень АД соответствовал 1 степени повышения у 46% больных, 2 степени — у 54%. Среди пациентов с СД 2 типа 54% находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, 23% — на инсулинотерапии, 23% — без терапии. У двух третей пациентов длительность СД составила 5-19 лет: 5-9 лет у 34%

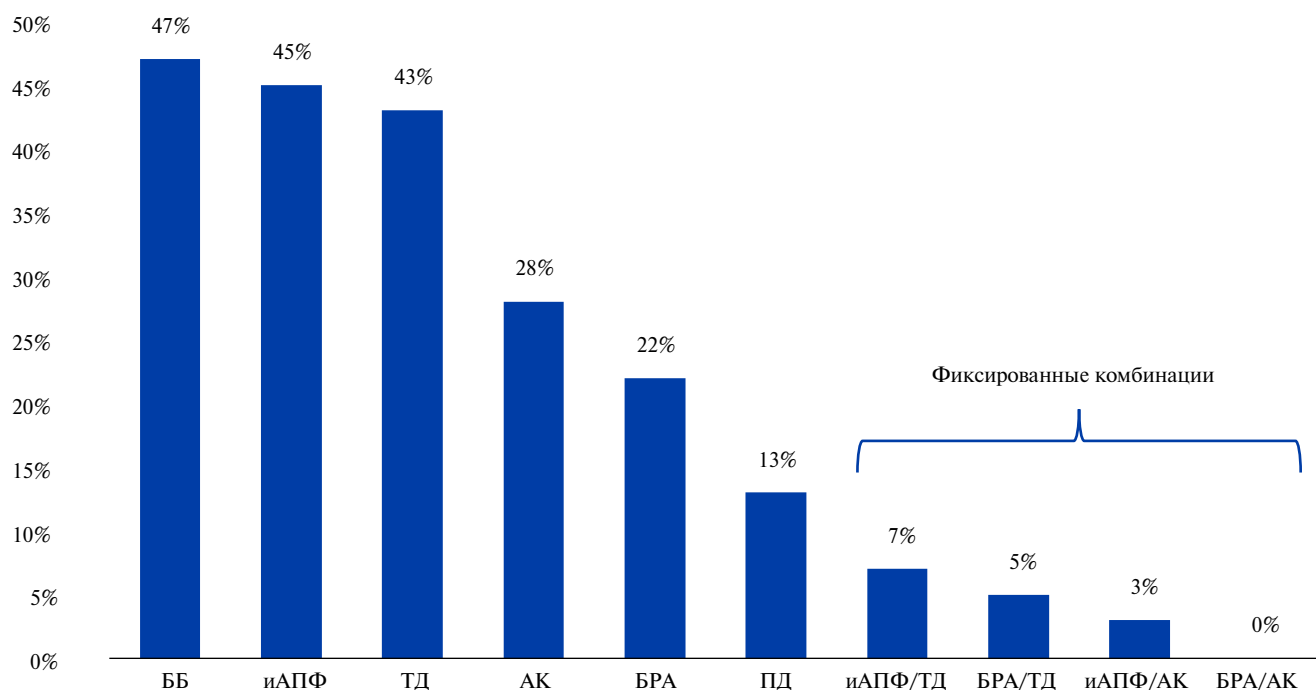


Рис. 2. АГТ препаратами различных классов перед включением в программу.

Примечание: АК — антагонисты кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТД — тиазидные диуретики, ПД — петлевые диуретики.

и 10-19 лет у 32,3%. Продолжительность СД <5 лет и >20 лет отмечена у 24% и 6,5%, соответственно.

Антигипертензивная терапия до включения в программу. Перед включением все больные получали АГТ, при этом 77% — 2 и более препаратов. Наиболее часто назначаемыми классами антигипертензивных препаратов были бета-блокаторы, иАПФ и тиазидные диуретики (рис. 2). Фиксированные комбинации получали 15% больных (в 80% случаев (12 из 15 больных) — комбинацию блокатора РАС с тиазидным диуретиком).

Распределение количества препаратов в зависимости от степени АГ представлено на рисунке 3.

Антигипертензивная терапия в ходе исследования. Указанная комбинация индапамида/периндоприла использовалась в трех дозах: 0,625 мг/2,5 мг (Нолипрел А), 1,25 мг/5 мг (Нолипрел А форте), 2,5 мг/10 мг (Нолипрел А Би-форте). Субмаксимальная доза индапамида/периндоприла (нолипрел А форте) была назначена большинству включенных пациентов (55%), максимальная доза (нолипрел А Би-форте) — 37% пациентов, минимальная доза (нолипрел А) — лишь 8%. На рисунках 4 и 5 представлено распределение по дозам индапамида/периндоприла в зависимости от исходного уровня АД и количества исходно принимаемых препаратов.

В ходе исследования изменение дозы наблюдалось у 40% больных, чаще всего в группе индапамида/периндоприла 1,25 мг/5 мг — 58% случаев (у 32 пациентов из 55, получающих указанную дозу). В группе

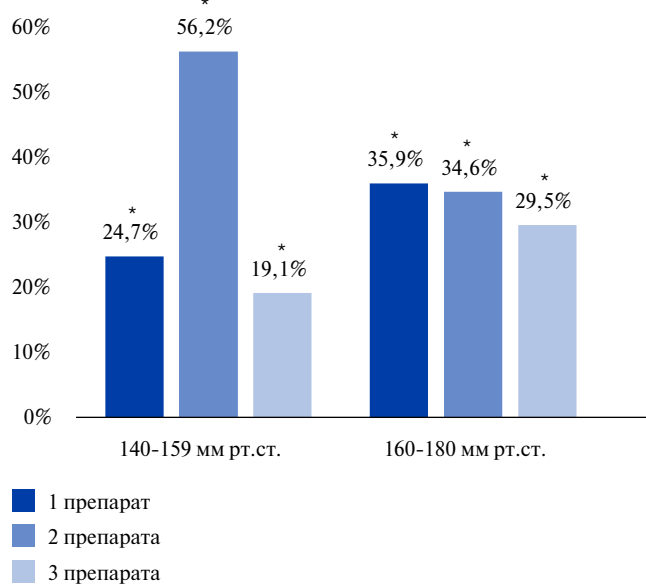


Рис. 3. Исходное количество классов препаратов в зависимости от диапазона АГ.

Примечание: * — $p < 0,001$ для каждого значения в зависимости от диапазона АГ.

с исходно минимальной дозой препарата всем пациентам потребовалось удвоение дозы; в группе максимальной дозы коррекция не потребовалась.

К моменту завершения программы дозу 0,625 мг/2,5 мг получали 2%, дозу 1,25 мг/5 мг — 32% и дозу 2,5 мг/10 мг — 66% пациентов. Обращает внимание то, что назначение максимальной дозы препарата

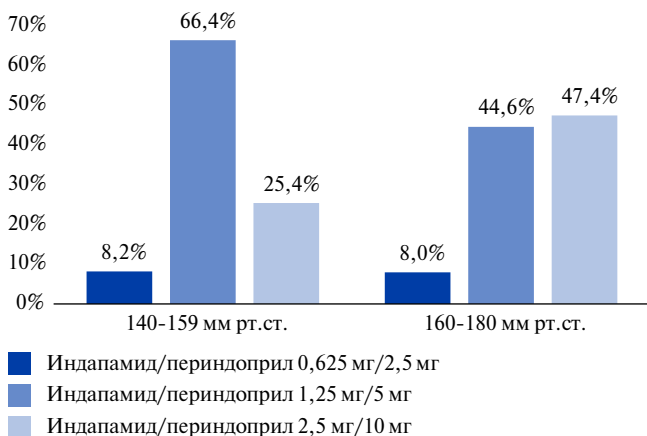


Рис. 4. Распределение по дозам индапамида/периндоприла в зависимости от степени АГ.

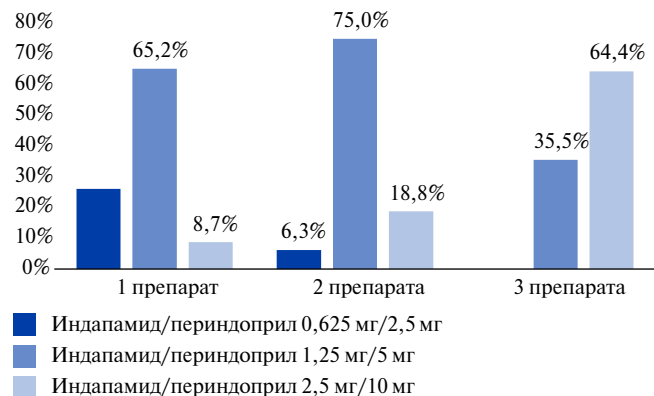


Рис. 5. Распределение по дозам индапамида/периндоприла в зависимости от количества исходно принимаемых препаратов.

Таблица 2

Динамика АД и ЧСС на фоне назначения индапамида/периндоприла* (n=100)

Показатель	Исходно	4 недели	12 недель
САД, мм рт.ст., M±SD	168,0±9,7	141,3±10,1	130,2±7,0
ДАД, мм рт.ст., M±SD	94,7±5,3	79,3±6,8	72,5±4,8
ЧСС, уд./мин, M±SD	79,6±12,7	73,7±8,3	74,0±7,9

Примечание: * — $p < 0,01$ для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и для 12 недель по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Динамика параметров ригидности в общей группе* (n=100)

Параметр	Визит 1	Визит 3*
цСАД, мм рт.ст., M±SD	120,0±10,1	112,9±6,3
Индекс аугментации, Me (IQR)	10,9 (2,4;18,6)	4,6 (-5,7;12,7)
Сосудистый возраст, лет, M±SD	72,3±11,6	58,7±15,1
Индекс жесткости, M±SD	8,1±2,4	7,1±0,9

Примечание: * — $p < 0,001$ для всех параметров по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: цСАД — центральное систолическое артериальное давление, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение.

требовалось преимущественно пациентам с СД — 28/65 (43%), в группе же пациентов без СД максимальная доза назначалась существенно реже 9/35 (14%) ($p=0,002$). В ходе исследования в группе пациентов с СД необходимость в назначении дополнительной АГТ возникала чаще (40% vs 11%, $p=0,004$), в большинстве случаев это были пациенты на максимальной дозе индапамида/периндоприла (85% и 100% в группе с и без СД, соответственно).

Динамика клинического АД в ходе исследования. Динамика клинического АД и ЧСС по визитам представлена в таблице 2.

Абсолютное снижение САД через 12 нед. составило 37,8 мм рт.ст., ДАД — 22,2 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Влияние на ЧСС было статистически незначимым ($p=0,86$). Через 4 нед. после начала приема индапамида/периндоприла целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. достигли 27% пациентов. К концу исследования целевое АД было достигнуто у абсолютного большинства (90%): 91% с СД и 89% без СД. Антигипертензивная эффективность препарата не зависела от количества принимаемых исходно препаратов (табл. 3), исходной степени АГ (пациенты с 1-ой степенью АГ достигли целевых значений АД в 98%, 2-ой — 74%), начальной дозы индапамида/периндоприла и стадии ХБП.

Динамика параметров артериальной ригидности и эндотелиальной функции в ходе исследования. У всех пациентов исходно отмечалось повышение артериальной ригидности, в последующем на фоне лечения — положительные статистически значимые изменения всех показателей, ее отражающих (табл. 3). Тип пульсовой волны А исходно наблюдался у 85%, тип волны С — у 15%. Через 12 нед. тип А отмечался у 45%, тип С — у 15%. Тип волны В не наблюдался вовсе исходно, но в последующем имелся у 2% пациентов. Динамика параметров ригидности в общей группе, наглядно демонстрирующая положительное влияние лечения индапамидом/периндоприлом, отражена в таблице 3.

Таблица 4

Параметры артериальной ригидности в зависимости от наличия СД* (n=100)

Параметр	СД (n=65)		Без СД (n=35)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
цСАД, мм рт.ст., M±SD	120,2±10,0	111,9±6,5	119,7±10,3	114,9±5,2
Индекс аугментации, Me (IQR)	12 (2;18,6)	4 (-9,4;11,0)	9,4 (2,7;17,1)	6 (-5,3;14,1)
Сосудистый возраст, лет, M±SD	70,8±11,3	49,1±14,8	68,4±9,5	45,9±16,2
Индекс жесткости, M±SD	8,3±2,9	7,0±0,9	7,6±0,9	7,2±0,8

Примечание: * — $p < 0,05$ для всех параметров по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: цСАД — центральное систолическое артериальное давление, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

Параметры эндотелиальной функции в зависимости от наличия СД* (n=100)

Параметр	СД (n=65)		Без СД (n=35)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Индекс окклюзии, M±SD	1,5±0,3	1,7±0,5	1,5±0,4	1,7±0,6
Сдвиг фаз, мс, Me (IQR)	-4,6 (-9;-1,3)	-2 (-4,6;0,4)	-5,3 (-18,6;-1)	-3,2 (-7,9;1,2)

Примечание: * — $p > 0,05$ для всех параметров при сравнении в группах с СД и без СД.

Сокращения: цСАД — центральное систолическое артериальное давление, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, СД — сахарный диабет.

Представляло интерес сравнение динамики артериальной ригидности в группах пациентов в зависимости от наличия СД (табл. 4). Отмечено статистически значимое улучшение всех параметров внутри групп, что говорит об эффективности фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении влияния на артериальную ригидность в зависимости от наличия СД.

При оценке эндотелиальной функции в общей группе значение индекса окклюзии при включении в исследование составило $1,5 \pm 0,3$, при 3-ем визите — $1,7 \pm 0,5$, что было статистически значимо ($p < 0,001$). Сдвиг фаз при включении в исследование — $-4,6$ ($-10,6$; $-1,1$) мс при 3-ем визите — $-2,4$ мс ($-7,8$; $0,4$) ($p < 0,001$). При анализе данных в группах пациентов с СД и без СД так же выявлено статистически значимое улучшение эндотелиальной функции в обеих группах (табл. 5).

Статистически значимых различий по исходным и итоговым параметрам артериальной ригидности и эндотелиальной функции, в зависимости от стадии ХБП.

Переносимость и нежелательные явления. Пациенты хорошо переносили терапию индапамидом/периндоприлом. За время программы нежелательные явления не наблюдались. Отмечено достоверное улучшение ряда биохимических показателей, в том числе липидного профиля и гликемии (табл. 6). Отмечалось улучшение функции почек, что принципиально важно в исследуемой группе пациентов. Назначение препарата не влияло на уровень электролитов в крови.

Таблица 6

Влияние индапамида/периндоприла на основные биохимические показатели

Параметр	Исходно	3 месяца	p
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,07±1,3	4,8±0,9	<0,001
ТГ, ммоль/л, M±SD	2,0±0,9	1,6±0,6	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,7±1,5	5,3±1,5	<0,009
Натрий, ммоль/л, M±SD	134,3±9,9	133,3±8,4	0,3741
Калий, ммоль/л, M±SD	4,1±0,4	4,8±0,5	0,2738
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	119,0±19,8	112,7±17,3	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	50,2±7,6	53,6±8,7	<0,001
А/Кр, мг/г, Me (IQR)	16,3 (6,2;34,3)	15,0 (4,4;26,4)	0,0152

Сокращения: ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Влияние индапамида/периндоприла на функцию почек представлено в таблице 7. Отмечалось статистически значимое изменение всех показателей ($p < 0,01$). При сравнении групп пациентов с СД и без СД различий не было ($p > 0,05$), что говорит о том, что фиксированная комбинация улучшает почечную функцию, вне зависимости от наличия СД.

Обсуждение

Программа КАМЕРТОН была организована с целью изучения эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла (Нолипрел,

Таблица 7

Влияние индапамида/периндоприла на функцию почек в зависимости от наличия СД* (n=100)

Параметр	СД (n=65)		Без СД (n=35)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	118,7±18,9	112,8±17,2	119,5±21,7	112,5±17,8
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	49,6±7,4	52,8±7,7	51,4±8,0	55,2±10,3
A/Kp, мг/г, Me (IQR)	12,3 (0;27,3)	14,1 (0;26,4)	26,4 (10,6;36,7)	17,6 (8,8;26,8)

Примечание: * — $p < 0,01$ для всех параметров по сравнению с исходными значениями, $p > 0,05$ для всех параметров при сравнении в группах с СД и без СД.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, СД — сахарный диабет.

Servier) в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой АГ и ХБП. Исследование имело практическую направленность и не требовало специальной подготовки для своего выполнения, что важно для возможности последующего прикладного применения результатов в реальной клинической практике.

Прием индапамида/периндоприла сопровождался значимым антигипертензивным эффектом, что соответствует результатам как российских, так и зарубежных исследований [8, 13]. Целевого АД достигли 27% пациентов уже через 1 мес. приема препарата, в дальнейшем к 3 мес. терапии отмечалось нарастание антигипертензивного эффекта — целевого АД достигли 90% пациентов. В целом, показатели достижения целевого АД в течение 12 нед. терапии различными дозами фиксированной комбинации индапамида/периндоприла варьируют в исследованиях в диапазоне от 68 до 100%, что отражает высокую эффективность препарата [8, 14].

Антигипертензивная эффективность индапамида/периндоприла в программе КАМЕРТОН не зависела от количества исходно принимаемых препаратов, степени АГ. Пациенты с СД достигли целевых значений практически в одинаковом числе случаев по сравнению с пациентами без СД, в 91% и 89%, соответственно, что несколько выше, чем в аналогичных исследованиях. Так, в исследовании PREMIER по изучению влияния низких доз индапамида/периндоприла на альбуминурию у пациентов с СД, целевых значений АД достигло лишь 68% пациентов [14].

В отношении основной цели исследования получены результаты, соответствующие исходному патологическому повышению артериальной ригидности у всех пациентов с последующим статистически и клинически значимым снижением артериальной ригидности с улучшением типа пульсовой кривой у половины пациентов. Отмечалось и улучшение параметров эндотелиальной функции в группах пациентов как с СД, так и без него. Известно, что антигипертензивная терапия, кроме снижения АД, способствует улучшению функции эндотелия и снижению ригидности артериальной стенки. В исследо-

вании Викуловой О. К. и др. (2008) получены данные о положительном влиянии иАПФ рамиприла на функцию эндотелия и жесткость артериальной стенки у пациентов с СД и АГ [15]. Согласно данным Asmar RG, et al. низкие дозы (0,625 мг/2 мг) индапамида/периндоприла приводят к улучшению значений САД и артериальной функции в значительно большей степени, чем атенолол [13]. Исследование параметров эндотелиальной функции на более крупной популяции пациентов могло бы внести больше ясности относительно их значимости.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II — препараты выбора у пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² как диабетического, так и недиабетического генеза. Их способность снижать выраженность протеинурии, замедлять темп прогрессирования поражения почек подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) [2]. Фиксированная комбинация индапамида/периндоприла — единственная обеспечивает доказанный нефропротективный эффект, наряду со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, что подтверждено результатами исследования ADVANCE [10].

Особенностью программы КАМЕРТОН было использование врачами максимальной дозы индапамида/периндоприла пациентам с ХБП. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Нолипрел А Би-форте [16], использование максимальных доз индапамида/периндоприла противопоказано при умеренной и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин). Данная информация добавлена компанией Сервье, спонсором исследования Камертон. Авторы статьи не разделяют позиции компании по данному вопросу.

Эффективность и безопасность максимальной дозы данной фиксированной комбинации изучена в ряде исследований. В ходе исследования отмечено достоверное улучшение функции почек, в том числе у пациентов с СД 2 типа, что подтверждает данные ранее проведенных исследований [10].

Большинство пациентов программы КАМЕРТОН характеризовалось неконтролируемым АД на фоне

терапии двумя и более препаратами. До момента включения редко использовались фиксированные комбинации препаратов (15%). Получение данных об эффективности комбинации индапамида/периндоприла как в отношении снижения АД, так и в отношении артериальной функции, возможно, будет способствовать назначению АГТ в виде фиксированных комбинаций.

Заключение

АГТ фиксированной комбинацией индапамида/периндоприла у пациентов с АГ 1-2 степени и ХБП 3 стадии приводит к достижению целевых значений

АД у 90% пациентов, значимому улучшению артериальной ригидности, эндотелиальной функции и функции почек. Фиксированная комбинация индапамида/периндоприла является эффективным препаратом с хорошим профилем переносимости, что делает обоснованным его назначение данной категории пациентов.

Финансирование: спонсор, ом программы КАМЕР-ТОН является компания Сервье.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11). doi:10.1161/JAHA.116.004271.
- Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):18-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237-46. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
- Yugar LBT, Moreno B, Moreno H. Do thiazide diuretics reduce central systolic blood pressure in hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):133-5. doi:10.1111/jch.13134.
- Borisova EV, Kochetkov AI, Ostroumova OD. Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(3):18-26. (In Russ). Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2019;59(3):18-26. doi:10.18087/cardio.2019.3.10236.
- Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):443-51. doi:10.2147/vhrm.s2778.
- Patel A, et al. 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.
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology* 2012;16(1):89-115. (In Russ.) Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115.
- Angioscan-01. Diagnostic complex for the analysis of the cardiovascular system. User manual. 2015 LLC "Angioscan electronics". (In Russ.) АнгиоСкан-01. Диагностический комплекс для анализа сердечно-сосудистой системы. Руководство пользователя. 2015 ООО "АнгиоСкан Электроникс".
- Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;4(4):922-6. doi:10.1161/hy1001.095774.
- Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41(5):1063-71. doi:10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58.
- Vikulova OK, Yarek-Martynova IR, Trubitsina NP. Endothelial function and arterial wall elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus receiving ramipril. *Kardiologiya*. 2008;11:47-52. (In Russ). Видулова О.К., Ярек-Мартынова И.Р., Трубицына Н.П. и др. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2008;11:47-52.
- Instruction for medical use of the drug Noliprel A Bi-Forte. Registration certificate LSR-008847 from 30.08.2010. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте. Регистрационное удостоверение ЛСР-008847 от 30.08.2010.