

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-085

Сравнительная антигипертензивная эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском

О. Ю. Кореннова^{1,2}, И. В. Друк¹,
Е. А. Турушева², Е. П. Приходько², С. П. Подольная²,
М. В. Савченко², С. Н. Старинская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

Контактная информация:

Кореннова Ольга Юрьевна,
ФГБОУ ВО Омский ГМУ
Минздрава России
ул. Ленина, 12, Омск, Россия, 644099
E-mail: korennova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.03.17 и принята к печати 20.06.17.

Резюме

Целью исследования являлось сравнение антигипертензивной эффективности фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким сердечно-сосудистым риском. **Материалы и методы.** Включены 65 пациентов с достигнутой на фоне предшествующей терапии без использования указанных препаратов 1–2-й степени АГ, которым назначен либо периндоприла аргинин плюс индапамид (10 мг + 2,5 мг; 1-я группа — 35 человек), либо индапамид плюс периндоприла эрбумин К (2,5 мг + 8 мг; 2-я группа — 30 человек). Клиническая эффективность антигипертензивной терапии оценивалась в трех исследовательских точках с оценкой объективного клинического статуса пациента, биохимических показателей крови, измерением офисного артериального давления (АД), проведением суточного мониторирования АД (СМАД). **Результаты.** Показано, что периндоприла аргинин плюс индапамид по сравнению с индапамидом / периндоприла эрбумином К через 4 и через 12 недель оказывает более выраженное антигипертензивное действие по показателям офисного АД и обеспечивает значимо лучший суточный профиль АД по результатам СМАД. Это обуславливает необходимость проведения СМАД пациентам с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, получающим индапамид плюс периндоприла эрбумин К, для оценки достаточности снижения ночного АД, в том числе в случаях достижения целевых значений офисного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оригинальные и генерические лекарственные препараты, антигипертензивная эффективность

Для цитирования: Кореннова О. Ю., Друк И. В., Турушева Е. А., Приходько Е. П., Подольная С. П., Савченко М. В., Старинская С. Н. Сравнительная антигипертензивная эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):253–259. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-253-259

Fixed combinations of perindopril and indapamide in hypertensive high-risk patients: antihypertensive efficacy

O. Yu. Korennova^{1,2}, I. V. Druk¹,
E. A. Turusheva², E. P. Prihodko², S. P. Podolnaya²,
M. V. Savchenko², S. N. Starinskaya²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Clinical Cardiology Clinic, Omsk, Russia

Corresponding author:

Olga Yu. Korennova,
Omsk State Medical University
12 Lenin st., Omsk, 644099 Russia
E-mail: korennova@mail.ru

Received 9 March 2017;
accepted 20 June 2017.

Abstract

Objective. The aim of the study was to compare the antihypertensive efficacy of fixed combinations of perindopril and indapamide in patients with arterial hypertension (HTN) and high cardiovascular risk. **Design and methods.** We included 65 patients with 1–2 degree of HTN who had not taken the studied drugs before: either perindopril arginine / indapamide 10 mg + 2,5 mg, n = 35), or indapamide / perindopril erbumine K 2,5 mg + 8 mg, n = 30). Clinical efficacy of antihypertensive therapy was evaluated at three different time points. We assessed objective clinical status, blood biochemistry, office blood pressure (BP), and parameters of daily monitoring of BP (MBP). **Results.** Perindopril arginine plus indapamide vs indapamide plus perindopril erbumine K after 4 and after 12 weeks shows higher antihypertensive effect regarding office BP and provides significantly better control of the daily BP profile based on the MBP results. Therefore, MBP is required in HTN high-risk patients who take indapamide / perindopril erbumine K in order to assess the reduction in nighttime BP, independently of achieving target office BP values.

Key words: arterial hypertension, original and generic medicinal preparations, antihypertensive efficacy

For citation: Korennova OYu, Druk IV, Turusheva EA, Prihodko EP, Podolnaya SP, Savchenko MV, Starinskaya SN. Fixed combinations of perindopril and indapamide in hypertensive high-risk patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):253–259. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-253-259

Введение

Актуальность проведения сравнительных исследований терапевтической эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных средств в Российской Федерации обусловлена большим количеством генерических препаратов в разных системах лекарственного обеспечения граждан, значительной разницей в стоимости препаратов. Так, по состоянию на начало 2017 года в Российской Федерации зарегистрировано 6 генерических препаратов, содержащих фиксированную комбинацию индапамида и периндоприла. Копии не имеют идентичные оригинальным препаратам показания, ограничивающиеся только эссенциальной гипертензией,

хотя в инструкциях по применению генерических препаратов могут указываться ссылки на клинические исследования, проведенные с оригинальными препаратами. При этом зачастую в состав таблетки входит действующее вещество с иной солью периндоприла (не аргининовой), чем в оригинальном препарате. Поэтому очевидна необходимость оценки терапевтической эквивалентности генерического препарата оригинальному в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование методом сплошной выборки [1] из пациентов, обратившихся в бюджетное учреж-

ление здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» с целью коррекции терапии по направлению участковых терапевтов, были включены 65 пациентов с достигнутой на фоне предшествующей терапии без использования периндоприла в сочетании с индапамидом 1–2-й степени эссенциальной артериальной гипертензии (АГ).

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [2] для достижения целевого уровня артериального давления (АД) всем пациентам была проведена коррекция антигипертензивной терапии: методом последовательного включения был назначен либо периндоприла аргинин плюс индапамид (Нолипрел А Би-форте 10 мг + 2,5 мг, производитель Сервье; 1-я группа — 35 человек), либо индапамид плюс периндоприла эрбумин К (Ко-Перинева 2,5 мг + 8 мг, производитель KRKA/Крка-Рус ООО; 2-я группа — 30 человек). Пациенты приобретали лекарственные препараты за счет личных средств.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов 1-й группы составила 57 лет ($V_{0,25} = 44,0$, $V_{0,75} = 65,0$), 2-й группы — 52,5 года ($V_{0,25} = 50,0$, $V_{0,75} = 58,0$), $U = 0,101$, $p = 0,521$. В 1-й группе мужчин было 11, женщин — 19, во 2-й группе — 15 и 18 соответственно ($\chi^2 = 0,35$, $p = 0,556$).

У всех пациентов был определен высокий общий сердечно-сосудистый риск в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии 2013 года.

Группы статистически не отличались по основным кардиометаболическим параметрам ($p > 0,05$ для всех показателей): утолщение комплекса интимамедиа более 0,9 мм было выявлено у 34 % пациентов 1-й группы и у 36 % пациентов 2-й группы; медиана индекса массы миокарда левого желудочка составила 111,0 г/м² ($V_{0,25} = 96,0$, $V_{0,75} = 116,0$) и 110,1 г/м² ($V_{0,25} = 95,0$, $V_{0,75} = 117,0$) у пациентов 1-й и 2-й группы соответственно ($U = 0,195$, $p = 0,622$); медиана уровня глюкозы — 5,6 г/л ($V_{0,25} = 5,4$, $V_{0,75} = 5,9$) и 5,7 г/л ($V_{0,25} = 4,7$, $V_{0,75} = 6,2$), уровня креатинина 82,6 мкмоль/л ($V_{0,25} = 78,2$, $V_{0,75} = 95,0$) и 83,5 мкмоль/л ($V_{0,25} = 71,0$, $V_{0,75} = 89,5$), уровня общего холестерина 5,8 ммоль/л ($V_{0,25} = 5,0$, $V_{0,75} = 6,5$) и 5,9 ммоль/л ($V_{0,25} = 5,1$, $V_{0,75} = 6,3$), уровня холестерина липопротеинов низкой плотности 3,6 ммоль/л ($V_{0,25} = 2,9$, $V_{0,75} = 4,2$) и 3,7 ммоль/л ($V_{0,25} = 3,0$, $V_{0,75} = 4,1$) соответственно.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России. До включения в исследование

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Клиническая эффективность антигипертензивной терапии оценивалась в трех исследовательских точках: 1-я — визит включения (получение информированного согласия, оценка объективного клинического статуса пациента, оценка биохимических показателей крови (уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, калия, липидный спектр, оценка приверженности пациента к лечению), суточное мониторирование АД (СМАД), назначение Нолипрела А Би-форте или Ко-Перинева); 2-я — визит через 4 недели (оценка объективного клинического статуса пациента, СМАД, оценка приверженности пациента к лечению); 3-я — визит через 12 недель (оценка объективного клинического статуса пациента, оценка биохимических показателей крови (уровни АлАТ, АсАТ, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, калия, липидный спектр), СМАД, оценка приверженности пациента к лечению).

Биометрический анализ осуществлялся с применением методов описательной статистики (1). При проверке нормальности распределения с использованием метода Шапиро–Уилка распределение признаков в выборках не соответствовало критериям нормального. Поэтому центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны медианой ($V_{0,5}$), интерквартильным размахом: 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$) или пропорциями. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05. При сравнении двух независимых групп по одному признаку использовались критерий Манна–Уитни (U) или хи-квадрат (χ^2). При описании динамики количественных показателей (зависимые группы) использовался тест Вилкоксона (T).

Результаты и их обсуждение

При включении в исследование медиана офисного уровня систолического АД (САД) у пациентов обеих групп составила 160 ($V_{0,25} = 160$, $V_{0,75} = 180$) мм рт. ст., у пациентов 1-й группы — 160 ($V_{0,25} = 160$, $V_{0,75} = 180$) мм рт. ст., 2-й группы 160 ($V_{0,25} = 160$, $V_{0,75} = 175$) мм рт. ст. Медиана уровня диастолического АД (ДАД) составила 100 ($V_{0,25} = 90$, $V_{0,75} = 100$), 100 ($V_{0,25} = 90$, $V_{0,75} = 100$), 100 ($V_{0,25} = 90$, $V_{0,75} = 100$) мм рт. ст. соответственно. Статистически значимых различий по уровню САД и ДАД между группами не было: для САД $U = 18,5$, $p = 0,641$, для ДАД $U = 0,0$, $p = 1,000$.

Показатели СМАД также свидетельствовали о наличии у пациентов обеих групп, включенных в исследование, повышенного АД (2): медиана среднего дневного САД составила 153 ($V_{0,25} = 143$, $V_{0,75} = 160$) мм рт. ст., среднего ночного САД 131 ($V_{0,25} = 121$, $V_{0,75} = 139$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД составила 91 ($V_{0,25} = 83$, $V_{0,75} = 97$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД 76 ($V_{0,25} = 74$, $V_{0,75} = 85$) мм рт. ст. Статистически значимых различий по показателям СМАД между группами не было.

При исследовании биохимического анализа крови у пациентов обеих групп были выявлены следующие особенности, обусловившие, помимо уровня АД, высокий сердечно-сосудистый риск: повышенный уровень общего холестерина (5,8; $V_{0,25} = 4,9$, $V_{0,75} = 6,1$ ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (3,6; $V_{0,25} = 2,9$, $V_{0,75} = 4,0$ ммоль/л), сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (102; $V_{0,25} = 1,1$, $V_{0,75} = 1,5$ ммоль/л). У 50% респондентов индекс массы тела был 30 кг/м² и более. При этом усредненные показатели функции почек, печени, уровень калия, мочевой кислоты были в пределах нормальных значений.

Описанная в настоящем исследовании характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отражает результаты диспансеризации пациентов с АГ в Омской области и Российской Федерации [3].

Все пациенты получали медикаментозную терапию по поводу АГ: β -адреноблокаторы — 16,2%, диуретики — 21,3%, антагонисты кальция — 34,8%, сартаны — 44,6%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 51,9%.

Однако, как было показано ранее, у всех отсутствовало достижение целевого уровня АД. Поэтому целью направления пациентов на консультацию врача-кардиолога была коррекция антигипертензивной лекарственной терапии в связи с рефрактерностью к лечению на этапе врача-терапевта.

По данным ряда обсервационных исследований распространенность рефрактерной АГ не превышает 10% [4]. В реальной клинической практике в большинстве случаев имеет место ложная рефрактерность к лечению АГ, зачастую связанная с низкой приверженностью пациентов к правильно назначенной антигипертензивной терапии [5]. Для анализа причин отсутствия достижения целевых показателей АД в настоящем исследовании проведена оценка приверженности к лечению и выявлено, что 42% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. АГ у всех пациентов расценена как ложнорефрактерная. Это потребовало коррекции терапии, в том

числе упрощения схемы лечения путем назначения комбинации препаратов, и явилось основанием для назначения комбинации антигипертензивных препаратов, включающей диуретик и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [6].

Выбор фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида для оценки их терапевтической эквивалентности обусловлен данными о повышении приверженности пациентов к назначенной терапии при использовании фиксированных комбинаций по сравнению со свободными комбинациями лекарственных препаратов [7].

Через 4 недели после начала приема Нолипрела А Би-форте или Ко-Перинева выявлено, что все пациенты выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Это ожидаемый результат, вероятно, связанный не только с использованием указанных препаратов, но и собственно с фактом включения пациента в исследование, проведением углубленного консультирования, объяснением целей и важности снижения АД и так далее [8].

В обеих группах отмечена статистически значимая динамика снижения уровня офисного АД: и в 1-й, и во 2-й группах по критерию Вилкоксона $p < 0,001$. При этом медиана офисного уровня САД у пациентов группы периндоприла аргинина / индапамида составила 140 ($V_{0,25} = 140$, $V_{0,75} = 150$) мм рт. ст., у пациентов группы индапамида / периндоприла эрбумина К — 148 ($V_{0,25} = 140$, $V_{0,75} = 150$) мм рт. ст. Медиана уровня ДАД — 80 ($V_{0,25} = 80$, $V_{0,75} = 90$) и 80 ($V_{0,25} = 80$, $V_{0,75} = 90$) мм рт. ст. соответственно. Статистически значимых различий, определенных критерием Манна–Уитни, по уровню САД и ДАД между группами не было.

Однако в многочисленных исследованиях продемонстрирована польза от снижения АД на каждый мм рт. ст. для улучшения прогноза жизни больных АГ. Связь между значением АД и сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями и смертностью начинается с высоких значений и продолжается до относительно низких значений САД (110–115 мм рт. ст.) и ДАД (70–75 мм рт. ст.). Риск сердечно-сосудистой смерти удваивается на каждые 20/10 мм рт. ст. начиная со 135/85 мм рт. ст. [9]. Поэтому более выраженное снижение САД и достижение целевых его значений у пациентов, получавших периндоприла аргинин / индапамид, по сравнению с группой, получавшей индапамид / периндоприла эрбумина К, через 4 недели от начала терапии вызвало удовлетворение и у врачей, и у пациентов.

Показатели СМАД подтвердили наличие положительной динамики АД у пациентов обеих групп. В группе Нолипрела А Би-форте через 4 недели медиана среднего дневного САД — 138 ($V_{0,25} = 132$, $V_{0,75} = 145$) мм рт. ст., среднего ночного САД 122 ($V_{0,25} = 118$, $V_{0,75} = 130$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 83 ($V_{0,25} = 75$, $V_{0,75} = 86$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 76 ($V_{0,25} = 74$, $V_{0,75} = 85$) мм рт. ст. В группе Ко-Перинева через 4 недели медиана среднего дневного САД — 139 ($V_{0,25} = 131$, $V_{0,75} = 148$) мм рт. ст., среднего ночного САД 126 — ($V_{0,25} = 115$, $V_{0,75} = 128$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 82 ($V_{0,25} = 76$, $V_{0,75} = 85$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 75 ($V_{0,25} = 72$, $V_{0,75} = 77$) мм рт. ст. Статистически значимых различий по количественным показателям СМАД между группами не было.

В норме АД в ночные часы должно снижаться на 12–20 % от дневных величин (dipper). Те пациенты, которые не снижают АД (non-dipper) или, напротив, даже повышают его (night-peaker) в ночные часы по данным СМАД по сути являются пациентами с так называемой маскированной АГ. В тех исследованиях, где в одной и той же статистической модели учитывали и дневное, и ночное АД, было установлено, что ночное АД — более сильный предиктор сердечно-сосудистых осложнений, чем дневное [10]. Отношение ночного АД к дневному — значимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [11]. Маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития диабета и стойкой АГ [11]. Метаанализы проспективных исследований показывают, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ примерно в два раза выше, чем при истинной нормотензии, уравниваясь с таковой при стойкой АГ [12].

По результатам Российской программы ЭПОХА 50 % пациентов не снижают АД в ночные часы и 4 % являются найт-пикерами [13].

В настоящем исследовании через 4 недели от начала терапии в 1-й группе лиц с суточным профилем АД dipper оказалось 85,0 %, non-dipper составили 9,0 %, night-peaker — 6,0 %, во 2-й группе — 70,1, 20,3, 9,6 % соответственно ($\chi^2 = 6,45$, $df = 1$, $p = 0,011$). Этим, по-видимому, объясняется, что в группе периндоприла аргинина / индапамида достигли целевого уровня офисного АД значительно большее количество пациентов, чем в группе индапамида / периндоприла эрбумина К: 57,8 против 42,9 % ($\chi^2 = 4,5$, $df = 1$, $p = 0,034$).

Через 12 недель после начала приема периндоприла аргинина / индапамида или индапамида/пе-

риндоприла эрбумина К выявлено, что все пациенты продолжали выполнять медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов.

В обеих группах отмечена статистически значимая динамика снижения уровня АД по отношению к исходному уровню ($p = 0,000$). Медиана офисного уровня САД у пациентов группы периндоприла аргинина / индапамида составила 135 ($V_{0,25} = 125$, $V_{0,75} = 140$) мм рт. ст., у пациентов группы индапамида / периндоприла эрбумина К 140 ($V_{0,25} = 130$, $V_{0,75} = 145$) мм рт. ст.; медиана уровня ДАД — 80 ($V_{0,25} = 75$, $V_{0,75} = 90$) и 80 ($V_{0,25} = 80$, $V_{0,75} = 90$) мм рт. ст. соответственно. Хотя статистически значимых различий по уровню САД и ДАД между группами не было (для САД $U = 2,50$, $p = 0,192$, для ДАД $U = 45,00$, $p = 0,638$), имела место тенденция к более стойкому снижению САД среди пациентов, принимавших группы периндоприла аргинина / индапамида по сравнению с группой пациентов, принимавших индапамид / периндоприла эрбумина К.

Показатели СМАД подтвердили наличие положительной динамики АД у пациентов обеих групп. В группе периндоприла аргинина / индапамида через 12 недель медиана среднего дневного САД составила 131 ($V_{0,25} = 127$, $V_{0,75} = 140$) мм рт. ст., среднего ночного САД 118 ($V_{0,25} = 113$, $V_{0,75} = 123$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 80 ($V_{0,25} = 72$, $V_{0,75} = 86$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 71 ($V_{0,25} = 64$, $V_{0,75} = 78$) мм рт. ст. В группе индапамида / периндоприла эрбумина К через 12 недель медиана среднего дневного САД составила 138 ($V_{0,25} = 133$, $V_{0,75} = 142$) мм рт. ст., среднего ночного САД — 125 ($V_{0,25} = 115$, $V_{0,75} = 129$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 82 ($V_{0,25} = 78$, $V_{0,75} = 87$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 74 ($V_{0,25} = 68$, $V_{0,75} = 78$) мм рт. ст. Статистически значимых различий по количественным показателям СМАД между группами не было.

При анализе степени ночного снижения АД на фоне терапии выявлено, что в 1-й группе число лиц с суточным профилем АД dipper оказалось 97,0 %, non-dipper — 3,0 %, во 2-й группе 78,6 и 21,4 % соответственно ($\chi^2 = 15,34$, $df = 1$, $p = 0,001$). Лиц с суточным профилем АД night-peaker в обеих группах через 12 недель лечения не выявлено. В группе периндоприла аргинина / индапамида 73,6 % пациентов достигли целевого уровня АД, а в группе индапамида / периндоприла эрбумина К — 71,4 % пациентов ($\chi^2 = 1,12$, $df = 1$, $p = 0,291$).

В настоящее время в гипертензиологии большое внимание уделяется вариабельности АД [14]. В исследовании ASCOT было установлено, что все

три типа variability АД (variability АД в рамках одного визита к врачу, variability АД в течение суток, variability АД между визитами) являются независимыми достоверными предикторами развития инсульта и коронарных событий у пациентов с АГ [15].

Необходимо отметить, что исходно у пациентов обеих групп нормальные показатели variability САД и ДАД встречались лишь у 25 % пациентов, в то время как повышенная суточная variability АД имела место у 73 % пациентов. Через 4 недели данный показатель соответствовал нормальным значениям у 24,2 % респондентов 1-й группы и у 25,1 % у пациентов 2-й группы. Через 12 недель терапии нормализация суточной variability АД отмечена у 57,6 % пациентов группы периндоприла аргинина / индапамида и у 42,9 % пациентов группы индапамида / периндоприла эрбумина К ($\chi^2 = 4,5$, $df = 1$, $p = 0,034$).

При исследовании биохимического анализа крови через 12 недель после начала лечения у пациентов обеих групп не было выявлено какой-либо статистически значимой динамики показателей, характеризующих безопасность препаратов. Это свидетельствует о метаболической нейтральности периндоприла аргинина / индапамида и индапамида / периндоприла эрбумина К.

Заключение

Проведенный в настоящем исследовании сравнительный анализ антигипертензивной эффективности оригинальной и генерической фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировал, что индапамид / периндоприла аргинин по сравнению с индапамидом / периндоприла эрбумином К через 4 и через 12 недель оказывает более выраженное антигипертензивное действие по показателям офисного АД и обеспечивает значимо лучший суточный профиль АД по результатам СМАД. Это обуславливает необходимость предпочтительного выбора оригинального препарата, содержащего индапамид плюс периндоприла аргинин. В случае же выбора генерического препарата, содержащего индапамид плюс периндоприла эрбумин К, требуется проведение СМАД для оценки достаточности снижения ночного АД, в том числе в случаях достижения целевых значений офисного АД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Фран-

ция). / The publication is supported by the pharmaceutical company Servier (France).

Список литературы / References

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006. 305 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Use of the applied program pack od STATISTICA. Moscow: Media Sfera, 2006. 305 p.].
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 2013;31(9):1731–68.
3. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4–12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. The abundance of risk factors of cardiovascular diseases in Russian population of patients with hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4–12. In Russian].
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125 (13):1635–1642.
5. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009;12:39–42. [Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to treatment. *Doctor*. 2009;12:39–42. In Russian].
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Москва, 2013. 64 с. [Clinical recommendations of Ministry of Health of RF “Diagnostics and treatment of arterial hypertension”. Moscow, 2013. 64 p. In Russian].
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407.
8. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 466 с. [Kobalava ZhD. Arterial hypertension: key to diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 466 p.]
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913.
10. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3–10.
11. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645–653.
12. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193–2198.
13. Беленков Ю. Н. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). Сердечная недостаточность. 2006;7(3):3–7. [Belenkov YuN. Abundance of chronic heart failure in European part of Russian Federation. Data from EPOCH-CHF study (part 2). *J Heart Failure*. 2006;7(3):3–7. In Russian].

14. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of blood-pressure variability. *Lancet*. 2010;375 (9718):895–905.

15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *ASCOT Investigators. Lancet*. 2005;366 (9489):895–906.

Информация об авторах

Кореннова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПО ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, заместитель главного врача БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Друк Инна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПО ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России;

Турушева Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Приходько Екатерина Петровна — заведующая отделением медицинской реабилитации БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Подольная Светлана Павловна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Савченко Марина Владимировна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Старинская Снежана Николаевна — заведующая отделением функциональной диагностики БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер».

Author information

Olga Yu. Korennova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Deputy Chief Physician, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Inna V. Druk, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University;

Elena A. Turusheva, MD, PhD, Head, Out-patient Hospital, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Ekaterina P. Prihodko, MD, Head, Department of Medical Rehabilitation, Clinical Cardiological Clinic;

Svetlana P. Podolnaya, MD, Cardiologist, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Marina V. Savchenko, MD, Cardiologist, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Snezhana N. Starinskaya, MD, Head, Functional Diagnostics Department, Clinical Cardiology Out-patient Clinic.



**24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}**



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{3,4}



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{3,5}



**УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ⁶**



**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ⁷**



**БЕЗОПАСЕН
для УРОВНЯ КАЛИЯ⁸**



**УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁹**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав: Арифон Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон Ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень индапамида с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуются. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфамидов или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипотония. **Особые указания:** Нарушения функции печени: При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фотоочувствительность: В случае развития реакций фотоочувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, врожден электролитный баланс. Содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Содержание ионов калия в плазме крови: Необходимо избегать риска развития гипонатриемии, у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличивать интервал QT, больных с сахарным диабетом, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. Содержание калия в плазме крови: Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паратиреоидных желез. Мочевая кислота: У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функции почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Сахарный диабет: следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. Спортсмены: Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Нежелательное сочетание лекарственных веществ: препараты лития. Сочетание препаратов, требующих особого внимания: Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты II класса (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид), антиаритмические препараты III класса (амокорон, соталол, дофетилид, ибупатид), некоторые нейролептики, фенотиазины (хлорпромазин, циамазин, левомепромазин, тизоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд), сультоприд, тиагрид), бутропридон (проперидол, галоперидол), другие бетриды, цизаприд, дифеминил, эритромицин (в/в), галофрантин, миопастин, пентамин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), ацикловир, селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипонатриемию: амфотерицин B (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, симпатомиметические средства, стимулирующие моторику кишечника, бифидокс, сердечные гликозиды. Сочетание препаратов, требующих внимания: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодосодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антикоагулянтные средства (инсулинотипичные, соли калия, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении)). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Внимание на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей ответ на лечение препаратом может различаться различными индивидуальными реакциями, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Частот: мажоритарная сыпь; Нечасто: сухость, геморрагический васкулит; Редко: астения, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, артрит, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, энцефалопатический синдром (или крапивница), токсический энцефалопатический синдром, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия; Нечастотная частота: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия, в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фотоочувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночного трансаминаза, снижение содержания калия и развитие гипонатриемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотонией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфамидов с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационара: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jallion P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. *J Hypertens*. 2001; 19 (suppl 2): S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R, Am J Hypertension. 2006; 19: 113-121. 3. Gaocong Z, Symonin B. Expert Opin. *Cardiovasc Med*. 2010; 11: 2579-2597. 4. Giese P, Sheridan D, J. Zarnad F, et al. *J Hypertens*. 2000; 18: 1465-1475. 5. Beckett N, S. Peters R, Fletcher A, E, et al. *NEngl J Med*. 2008; 358: 1887-1898. 6. Marie M, Garcia J, Kokot F, et al. *J Hypertens*. 2004; 22: 1613-1622. EDIPSO 11 FL 1013 VA - This document is intended only for the use of user representatives. 7. Ambrosioni E, Safar M, Degauter J-P, et al. *J Hypertens*. 1998; 16: 1677-1684. 8. Nedgora S. C. Cepae. 2007, Tom 6 № 3. 9. Akram J, Sheikh U. E. Mahmood M, Donnelly R. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2929-2936.

Регистрационный номер П НР015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция).
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.
www.servier.ru

На правах рекламы