

Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКСЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертонией

Михаил Петрович Савенков^{1*}, Сергей Николаевич Иванов²,
Марина Петровна Михайлусова¹, Марина Владимировна Борщевская¹,
Анна Михайловна Савенкова¹, Наталия Юрьевна Козаченко¹,
Эльмира Шарафутдиновна Шерифова²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Госпиталь ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 109472, Москва, Волгоградский проспект, 168

Цель. Изучить эффективность, переносимость и безопасность применения фиксированной лекарственной комбинации ингибитора АПФ лизиноприла с диуретиком индапамидом пролонгированного действия у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1-2 степени.

Материал и методы. В наблюдательное исследование включены 32 пациента с неконтролируемой АГ 1-2 степени, умеренным или высоким сердечно-сосудистым риском, без тяжелой коморбидной патологии, которым на амбулаторном этапе была назначена фиксированная комбинация лизиноприла (5, 10 или 20 мг) и индапамида (1,5 мг). Все пациенты выполняли домашнее мониторирование АД и диуреза, а также оценку субъективной переносимости лечения и учет нежелательных явлений в течение 3 мес наблюдения. Проведена оценка динамики циркадных колебаний АД и диуреза, частоты достижения целевого АД на амбулаторном этапе, а также субъективной переносимости лечения и нежелательных явлений за время трехмесячного наблюдения.

Результаты. При применении фиксированной комбинации лизиноприл 5 мг + индапамид пролонгированного действия 1,5 мг целевое АД было достигнуто у 44,5% больных, комбинации лизиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг – 76,9%, при комбинации лизиноприл 20 мг + индапамид 1,5 мг – 78,6%. Достигнутый антигипертензивный эффект характеризовался суточной циркадной стабильностью, происходил на фоне восстановления исходно нарушенного дневного и ночного диуретического баланса (при применении комбинации с лизиноприлом 5 и 10 мг повышение доли дневного диуреза на 29,6% и 22,3% со снижением доли ночного диуреза на 35% и 49%, соответственно). Лечение хорошо переносилось больными и не вызывало развития серьезных нежелательных явлений. Зарегистрированные нежелательные явления (неинтенсивный сухой кашель, головная боль, общая слабость) были преходящие и не потребовали коррекции или отмены лечения.

Заключение. Фиксированная комбинация ингибитора АПФ лизиноприла (5, 10 или 20 мг) и тиазидоподобного диуретика индапамида пролонгированного действия (1,5 мг) обладает хорошей антигипертензивной эффективностью с улучшением циркадного профиля АД и диуреза, приемлемыми переносимостью и безопасностью лечения, а также простотой подбора доз компонентов препарата.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, лизиноприл, индапамид, артериальная гипертония, диурез.

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлусова М.П., Борщевская М.В., Савенкова А.М., Козаченко Н.Ю., Шерифова Э.Ш. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКСЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертонией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):510-517. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517

The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indopamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients

Mikhail P. Savenkov^{1*}, Sergey N. Ivanov², Marina P. Mikhaylusova¹, Marina V. Borschevskaya¹,
Anna M. Savenkova¹, Natalia Y. Kozachenko¹, Elmira S. Sherifova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² War Veterans Hospital No.2 of the Moscow Health Department. Volgogradsky prospect, 168, Moscow, 109472 Russia

Aim. To study the efficacy, tolerability and safety of using a fixed dose combination of an ACE inhibitor lisinopril with a prolonged-action diuretic indapamide in patients with degree 1-2 hypertension.

Material and methods. Patients (n = 32) with uncontrolled 1-2 degrees hypertension, moderate or high cardiovascular risk, without severe comorbid diseases, who were prescribed a fixed dose combination of lisinopril (5, 10 or 20 mg) and indapamide (1.5 mg) were included in the observational study. All patients had home monitoring of blood pressure and diuresis, as well as assessment of subjective tolerance of treatment and registration of adverse events within 3 months of observation. Assessment of changes in circadian fluctuations in blood pressure and diuresis, the frequency of achieving the target blood pressure at the outpatient stage, as well as the subjective tolerance of treatment and adverse events during a three-month follow-up.

Results. Target blood pressure was achieved in 44.5% of patients taking the fixed dose combination of lisinopril 5 mg + prolonged-acting indapamide 1.5 mg; 76.9% – in patients taking the combination of lisinopril 10 mg + indapamide 1.5 mg; 78,6% – in patients taking the combination of

lisinopril 20 mg + indapamide 1.5 mg. The achieved antihypertensive effect was characterized by daily circadian stability, accompanied by an improvement in the initially impaired day and night diuretic profile (increase in the share of daytime diuresis by 29.6% and 22.3% with a decrease in the share of nighttime diuresis by 35% and 49% when using a combination with lisinopril 5 and 10 mg, respectively). The treatment was well tolerated by patients and did not cause the development of serious adverse events. Reported adverse events (non-intense dry cough, headache, general weakness) were transient and did not require correction or withdrawal of treatment.

Conclusion. The fixed dose combination of the ACE inhibitor lisinopril (5, 10 or 20 mg) and the long-acting thiazide-like diuretic indapamide (1.5 mg) had good antihypertensive efficacy with improved circadian blood pressure and diuresis profiles, acceptable tolerance and safety of treatment, as well as a simple choice of doses of the drug components.

Keywords: fixed dose combination, lisinopril, indapamide, arterial hypertension, diuresis.

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Mikhaylusova M.P., Borschevskaya M.V., Savenkova A.M., Kozachenko N.Y., Sherifova E.S. The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indopamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):510-517. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mpsavenkov@mail.ru

Received / Поступила: 29.07.2019

Accepted / Принята в печать: 17.08.2019

В обновленных Европейских рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ; 2018) указывается на необходимость изменения подхода к диагностике и лечению АГ в связи наличием существенного различия между результатами доказательных исследований и реальной клинической практикой, которая свидетельствует о том, что «показатели контроля артериального давления (АД) остаются низкими во всем мире и далеки от удовлетворительных по всей Европе» [1].

Для совершенствования диагностики, лечения и контроля АГ предлагается:

- значительно расширить офисное измерение АД за счет его амбулаторного, и особенно, домашнего мониторинга, в т.ч. в виде самоконтроля;
- активизировать лечение больных и достигать более низких, но хорошо переносимых целевых уровней АД с учетом возраста, сохранности пациентов и наличия коморбидности;
- применять, в том числе, уже в начале лечения два или три антигипертензивных препарата, включающих ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА II) с блокатором кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидным/тиазидподобным диуретиком, объединенных в одной таблетке для повышения эффективности и приверженности к лечению;
- ограничить прием БАБ определенными показаниями (ИБС, ХСН);
- уделять больше внимания повышению приверженности к лечению больных;
- активно подключать к длительному наблюдению и лечению больных АГ средний медицинский персонал и фармацевтов.

Приведенные положения также нашли свое отражение в отечественных рекомендациях по лечению АГ [2].

В связи с широким внедрением в клиническую практику большого количества разнообразных комбинаций антигипертензивных препаратов и большим выбором их фиксированных дозировок особую актуальность приобретает проблема подбора препарата, оптимального по эффективности и безопасности лечения. В случае применения комбинированных препаратов, содержащих диуретик, наряду с оценкой величины АД важным является исследование диуреза с целью определения функционального состояния почек, обоснования необходимости применения и контроля за диуретической терапией. Методические подходы к исследованию диуреза были заложены еще в начале прошлого столетия выдающимся клиницистом, одним из основоположников функционального направления в отечественной медицине С.С. Зимницким [3]. У больных с АГ нет необходимости в применении классического варианта пробы Зимницкого с трехчасовыми интервалами оценки диуреза, однако более простая оценка циркадного потребления жидкости и выделения мочи в режиме физиологической необходимости с одновременной оценкой динамики АД является полезной и информативной [4]. Современные технические достижения по автоматизации измерения АД, увеличение доступности тонометров и расширение числа пациентов с навыками тонометрии создали необходимые условия для широкого вовлечения населения в процесс самоконтроля АД с целью своевременного выявления АГ и осуществления более эффективного контроля за лечением, в том числе, с помощью активных комплексных препаратов, получающих все большее распространение.

Приведенные концептуальные положения легли в основу настоящего исследования по оценке эффективности и безопасности новой инновационной фиксированной лекарственной комбинации ингибитора

АПФ лизиноприла в дозах 5 мг, 10 мг или 20 мг с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в пролонгированной форме в дозе 1,5 мг.

Целью исследования явилась оценка эффективности, переносимости и безопасности применения фиксированной лекарственной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия при лечении больных с АГ.

Материал и методы

В наблюдательное исследование включались амбулаторные пациенты с АГ 1-2 степени, наблюдавшиеся в поликлиниках г. Москвы, которым в период с сентября 2018 г. по май 2019 г. в качестве антигипертензивной терапии врачами поликлиник была назначена фиксированная комбинация лизиноприл (5, 10 или 20 мг) + индапамид пролонгированного действия 1,5 мг (Диротон® Плюс, Гедеон Рихтер).

Критерии включения в исследование:

- исходно неконтролируемая АГ 1-2 степени повышения АД на фоне нерегулярного лечения или применения монотерапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II;
- возраст старше 30 лет;
- умеренный или высокий сердечно-сосудистый риск;
- назначение в поликлинике фиксированной комбинации лизиноприл (5, 10 или 20 мг) + индапамид 1,5 мг (Диротон® Плюс, Гедеон Рихтер).

Table 1. General characteristics of patients included in the FIXLINDA study (n=32)

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование ФИКСЛИНДА (n=32)

Параметр	Значение
Возраст, лет	64,1 ± 14,8
Мужчины, n (%)	18 (56,3)
АГ 1/2 степени, %	54,4 / 45,6
Средний/высокий сердечно-сосудистый риск, %	28,1 / 71,9
САД исходно, мм рт.ст.	152,7±14,6
ДАД исходно, мм рт.ст.	94,2±9,1
Факторы риска, n (%)	
Гиподинамия	25 (78,1)
Избыточный вес	19 (59,4)
Курение	7 (21,8)
ГЛЖ (ЭКГ)	23 (71,9)
Глюкоза крови >6 ммоль/л	7 (21,8)
Общий холестерин >6 ммоль/л	21 (65,6)
Исходно нерегулярная терапия АГ, n (%)	6 (18,8)
Исходно монотерапия иАПФ или БРА II, n (%)	26 (81,2)
<small>АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II</small>	

Критерии исключения: тяжелые коморбидные заболевания. Всего в исследование было включено 32 пациента, характеристика которых представлена в табл. 1.

Таким образом, в наблюдательное исследование были включены пациенты старшего и пожилого возрастов с наличием нескольких факторов сердечно-сосудистого риска. Всем включенным в исследование больным было показано проведение антигипертензивной медикаментозной терапии, которая назначена врачами поликлиники. Основанием для коррекции терапии с назначением исследуемой двухкомпонентной фиксированной комбинации были ее нерегулярность или неадекватность с недостижением целевого АД (исходное АД > 140/90 мм рт.ст.).

В поликлиниках ранее не лечившимся пациентам назначалась стартовая терапия фиксированной комбинацией лизиноприл 5 мг + индапамид 1,5 мг (Диротон® Плюс, Гедеон Рихтер). В случае ее недостаточной эффективности доза лизиноприла последовательно увеличивалась до 10 мг и при необходимости – до 20 мг. Больным, которые ранее принимали ингибиторы АПФ или БРА II регулярно, но без достаточного эффекта, начинали лечение фиксированной комбинацией лизиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг. Все пациенты самостоятельно приобретали исследуемый препарат. У всех пациентов, включенных в исследование, был достигнут целевой уровень АД (< 140/90 мм рт.ст.).

Наблюдение больных продолжалось на протяжении трех мес с интервалами комплексного контроля через 2 нед, 1 и 3 мес. Исходные клинико-лабораторные данные о пациентах в процессе подбора дозировки препарата были взяты из медицинской документации. При визитах всем больным проводилось офисное измерение АД и ЧСС, после 3-х мес наблюдения осуществлялся контроль содержания калия, натрия, глюкозы и общего холестерина крови. Кроме того, пациенты вели дневник, в котором, после соответствующей подготовки, обучения и проверки компетентности, отмечали уровни АД и диуреза в течение суток, субъективную переносимость лечения и возникновение нежелательных явлений. Оценка и анализ показателей осуществлялись в четырех функционально выделенных временных интервалах суток: утренний (первые 2 ч с момента пробуждения и адаптации к вертикальным нагрузкам), полуденный (5-6 ч дневной активности), вечерний (4-5 ч функциональной релаксации) и ночной (6-8 ч с момента перехода ко сну до утреннего пробуждения). Больные не ограничивались в частоте измерения АД при условии его не менее 2-3 кратного измерения и получении усредненного результата в каждом временном интервале, за исключением ночного периода, в котором соответствующие измерения могли проводиться лишь в случаях про-

буждения по физиологическим потребностям. Результаты исследований заносились в разработанную диагностическую карту с почасовой фиксацией показателей АД и диуреза с возможностью графической регистрации индивидуального соотношения потребления жидкости и выведения мочи.

Эффективность лечения оценивалась по циркадной динамике АД, ЧСС и диуреза (в мл и процентном соотношении потребленной жидкости и выделенной мочи). Также проводилась оценка частоты достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) на амбулаторном этапе, общая переносимость лечения и количество нежелательных явлений за время наблюдения.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Числовые результаты описывались с указанием средней по совокупности среднее (M)±стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у обследованных больных имелось повышение АД, соответствовавшее АГ 1-2 степени, стабильное в течение суток, менее выраженное в вечернее и ночное время (табл. 2). В связи с тем, что ночные измерения АД осуществлялись лишь в случаях вынужденных пробуждений (как правило, 1-2 раза за ночь), уровень ночной гипертензии рассматривался лишь в качестве ориентировочного.

В среднем пациенты потребляли жидкости 1380 ± 121 мл, что было нормально относительно имевшихся у больных индексов массы тела [5]. Вместе с тем, отмеченное вечернее потребление жидкости, составившее 34,2% от дневного объема, было расценено как завышенное, так как вечерний диурез составил лишь 60,3%. Дневные показатели диуреза оказались сниженными, однако за счет ночного периода его суточная величина достигла 84,4% и соответствовала физиологической норме (табл. 2). Снижение дневного диуреза в сочетании с никтурией может рассматриваться и как проявление почечной дисфункции, обосновывающей целесообразность назначения исследуемой комбинации.

Table 2. The circadian change in the indicators of the daily monitoring of blood pressure and urine output in patients during the study

Таблица 2. Циркадная динамика показателей суточного контроля АД и диуреза (СКАДДИУР) у пациентов за время исследования

Параметр	Период суток			
	Утро	Полдень	Вечер	Ночь
САД, мм рт.ст.	① 152,7±14,6	① 157,4±13,1	① 146,1±14,7	① 140,1±12,6
	② 147,4±12,4*	② 141,1±11,8*	② 136,1±11,8*	② 134,1±10,2*
	③ 131,1±10,2*	③ 133,5±10,7*	③ 129,8±10,7*	③ 126,9±9,8*
ДАД, мм рт.ст.	① 94,2±9,1	① 95,9±8,3	① 89,1±8,2	① 85,1±7,5
	② 88,1±7,8	② 90,3±7,6	② 86,3±9,5	② 84,3±7,8
	③ 85,8±6,2*	③ 86,8±6,1*	③ 82,9±7,1	③ 81,9±7,6
ЧСС, уд/мин	① 68,4±7,8	① 73,4±7,1	① 69,7±7,2	① 65,7±5,8
	② 72,2±6,4	② 71,9±6,6	② 70,4±6,6	② 64,4±5,1
	③ 71,8±6,0	③ 71,7±6,1	③ 70,2±7,1	③ 62,7±6,9
Потреблено жидкости, мл	① 361,6±51,2	① 551,0±71,8	① 458,4±27,1	① 55,6±7,1
	② 347,3±48,8	② 512,3±53,8	② 392,3±25,4	② 48,7±5,8
	③ 333,7±32,9	③ 524,7±48,2	③ 382,6±32,1	③ 42,4±2,1
Выделено мочи, мл	① 272,6±25,2	① 382,2±41,5	① 259,2±41,5	① 165,5±21,2
	② 293,1±24,9	② 441,0±38,8*	② 423,4±36,5*	② 95,5±11,2*
	③ 286,4±22,8	③ 423,4±36,5*	③ 354,6±19,6*	③ 68,2±8,2*
Диурез, % от потребленного объема жидкости	① 72,1±5,2	① 67,6±8,9	① 60,3±6,8	① 296,5±43,2
	② 84,6±7,8*	② 86,2±9,7*	② 106,4±15,8*	② 192,1±21,9*
	③ 85,4±8,1*	③ 81,1±7,8*	③ 92,1±10,8*	③ 146,2±23,2*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

① – исходно при назначении терапии в поликлинике, ② – через 3 мес применения фиксированной комбинации лизиноприл 5 мг + индапамид 1,5 мг, ③ – через 3 мес применения фиксированной комбинации лизиноприл 10 мг+индапамид 1,5 мг

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

В табл. 2 представлено изменение суточных циркадных колебаний АД, ЧСС и диуреза в выделенных суточных интервалах. Антигипертензивный эффект был более выраженным при применении лизиноприла в дозе 10 мг, а при применении комбинации с дозой лизиноприла 5 мг была более выраженной диуретическая реакция на фоне несколько меньшего снижения АД. Значимых колебаний ЧСС выявлено не было (табл. 2, рис. 1).

В результате лечения у больных происходило увеличение дневного и снижение ночного диуреза, что сказывалось на субъективном улучшении качестве ночного сна и уменьшения частоты ночных мочеиспусканий. Дозозависимое антигипертензивное и диуретическое воздействие было стойким и равномерно распределялось в течение суток по всем выделенным временным интервалам, отражая циркадную фармакодинамическую стабильность препарата (табл. 2, рис. 1).

В целом, частота достижения целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) возрастала при увеличении дозы лизиноприла в фиксированной комбинации (рис. 2). Для достижения целевого АД четверым больным потребовалось назначение фиксированной комбинации лизиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг + амлодипин 5 мг.

Применение фиксированной комбинации индапамида пролонгированного действия с лизиноприлом в целом хорошо переносилось больными и не приводило к значимым изменениям содержания в крови калия, натрия, глюкозы и холестерина (табл. 3).

Лишь в единичных случаях отмечено преходящее развитие неинтенсивного кашля (n=1), кратковременные неинтенсивные головные боли (n=2), ощущение общей слабости и постпрандиальной гипотонии (n=1; доза лизиноприла 20 мг). Перечисленные нежелательные явления не потребовали отмены или коррекции лечения и прошли самостоятельно, либо при коррекции образа жизни/режима питания.

Обсуждение

Проведенное исследование позволяет дать положительную оценку новой фиксированной комбинации лизиноприла с индапамидом, обладающей хорошей эффективностью и безопасностью. Отличительной чертой исследованной фиксированной комбинации является циркадная стабильность антигипертензивного и диуретического действия во многом благодаря инновационному применению в комбинации пролонгированной формы индапамида. Наличие удачно подобранной единой дозы диуретика (1,5 мг) и лишь одного вариабельного компонента комбинации – лизиноприла (5, 10 или 20 мг) значительно облегчало процесс подбора лечения для достижения терапевтического эффекта.

Фиксированным лекарственным комбинациям отводится особая роль в обновленных Европейских и отечественных рекомендациях по лечению АГ [1]. С их созданием и внедрением связываются надежды на повышение эффективности контроля АД, улучшение приверженности больных к лечению и облегчение

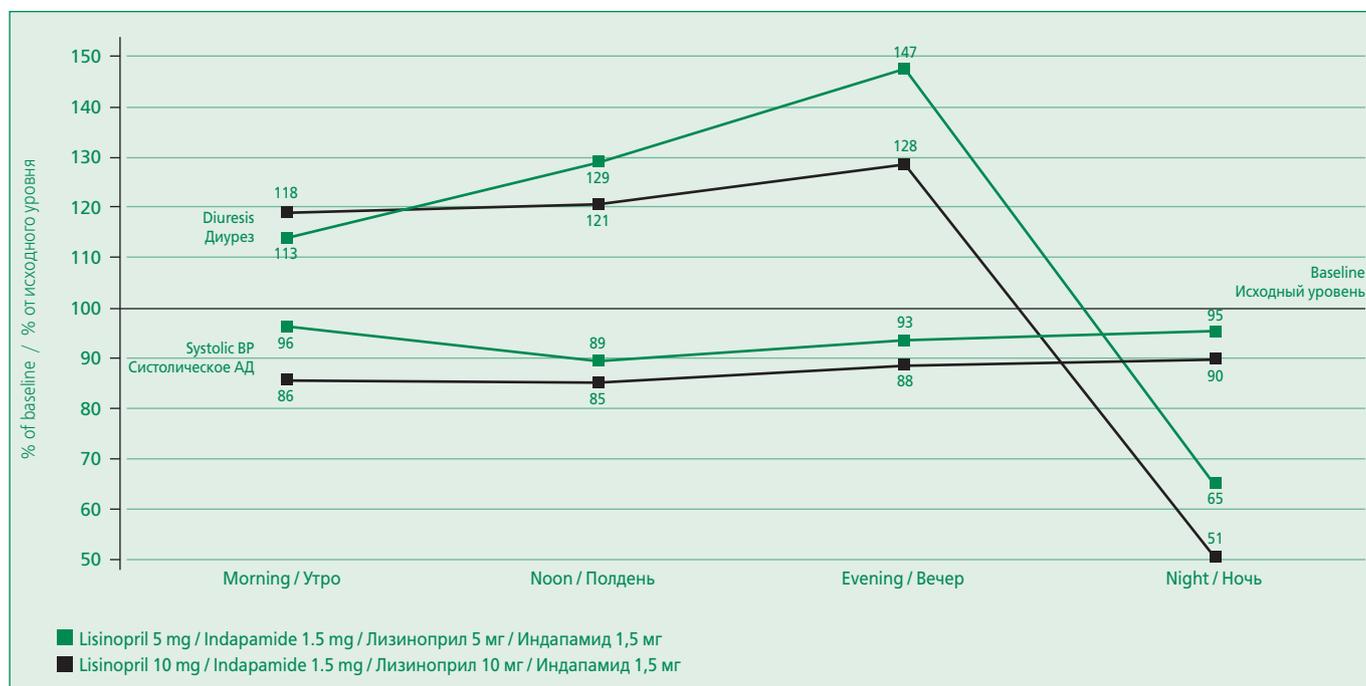


Figure 1. Change in systolic blood pressure and diuresis (% of fluid intake) relative to baseline after 3 months of observation
Рисунок 1. Динамика систолического АД и диуреза (% от потребленной жидкости) относительно исходного уровня через 3 мес наблюдения

Table 3. Change in some biochemical parameters in patients during the study (n=32)

Таблица 3. Динамика некоторых биохимических показателей у пациентов за время исследования (n=32)

Показатели содержания в крови	Исходно	Через 3 мес	
		Лизиноприл 5 мг + индапамид 1,5 мг	Лизиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 0,5	6,6 ± 0,5	6,4 ± 0,6
Холестерин, ммоль/л	6,1 ± 0,7	6,0 ± 0,6	6,3 ± 0,7
Калий, ммоль/л	4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,3
Натрий, ммоль/л	142,5 ± 9,5	144,9 ± 10,1	145,1 ± 9,9

p > 0,05 для динамики всех параметров относительно исходного уровня

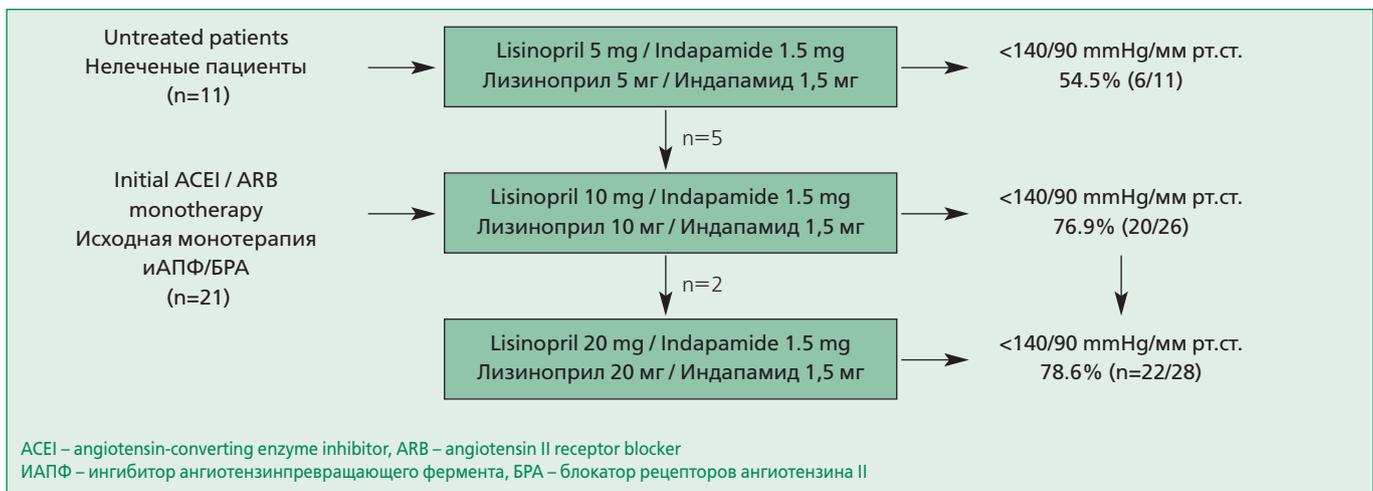


Figure 2. The distribution of the frequency of achieving the target blood pressure on an outpatient step depending for the dose of lisinopril (5, 10, 20 mg) in the studied fixed dose combination with indapamide 1.5 mg

Рисунок 2. Распределение частоты достижения целевого АД на амбулаторном этапе в зависимости от дозы лизиноприла (5, 10, 20 мг) в изучаемой фиксированной комбинации с индапамидом 1,5 мг

врачам подбора оптимальной терапии. Появление новых лекарственных антигипертензивных комбинаций основывается на исследованиях доказательной медицины, определивших наиболее эффективные антигипертензивные средства, их дозирование и рациональное комбинирование. Сочетание ингибитора АПФ с диуретиками является одной из наиболее часто применяющихся комбинаций на практике для лечения АГ. Настоящее исследование было посвящено оценке эффективности и безопасности нового варианта фиксированной комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и пролонгированной формы тиазидоподобного диуретика индапамида. Созданию комбинации предшествовало проведение большого количества доказательных исследований лизиноприла (TROPHY, GISSI-3, SAMPLE, ELVERA, ALLHAT, EUCLID, HYVET-PILOT, PREVAL, BRILLIANT) и индапамида (PROGRESS, EUROPA, ADVANCE, HYVET), в которых были подтверждены антигипертензивная активность и органопротективные свойства этих лекарственных средств.

Фармакодинамические преимущества лизиноприла связываются с его комплексным вазодилаторным,

диуретическим и симпатолитическим воздействием, гидрофильностью и возможностью применения у тучных больных, с прямой, длительной, независимой от печеночного метаболизма фармакоактивностью с меньшим риском лекарственной асинергии [6]. Последнее выгодно отличает лизиноприл и ставит его вне конкуренции с остальными ингибиторами АПФ, имеющими пролекарственную форму, требующую первичной метаболической активации в печени [7,8].

В отношении применения диуретиков для лечения АГ особую актуальность сохраняет проблема выбора дозы препаратов с антигипертензивной целью. В свое время эта проблема не позволила результативно завершить многолетнюю дискуссию по сравнительной эффективности различных диуретиков при АГ. Несмотря на то, что участники дискуссии имели разную точку зрения по этому вопросу, все были едины в том, что отсутствие четких критериев выбора сопоставимых дозировок диуретиков не позволяет провести их сравнительный анализ. Положительным моментом дискуссии явилось признание роли длительности действия диуретика в антигипертензивном эффекте. В

этой связи в последние годы произошло смещение акцентов диуретической терапии АГ в пользу индапамида, диуретического препарата с более длительным действием. По фармакологическим свойствам индапамид близок к тиазидным диуретикам, он ингибирует в кортикальном сегменте петли нефрона реабсорбцию натрия, увеличивает его выведение вместе с хлором, и, в меньшей степени, с ионами калия и магния, тем самым вызывает увеличение диуреза и развитие антигипертензивного эффекта, в генезе которого также предполагается участие вазодилаторных механизмов, связанных с блокадой кальциевых каналов и активацией вазоактивных простагландинов. Именно индапамид был использован в современных двойных и тройных фиксированных комбинациях с ингибитором АПФ и блокатором каналов кальция амлодипином.

Важной является форма выпуска индапамида. Существует пролонгированная форма индапамида с замедленным высвобождением в кишечнике из специального матрикса-носителя, которая обеспечивает длительное и плавное действие. Согласно инструкции максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12 ч после приема внутрь однократной дозы, тогда как при приеме обычного индапамида с немедленным высвобождением этот интервал составляет всего 1-2 ч. Столь значительная разница обеспечивает более плавное, стабильное и длительное действие пролонгированной формы препарата, что продемонстрировано и другими авторами [9]. За исключением комбинации с антагонистами кальция использование индапамида пролонгированного действия в фиксированных комбинациях ранее не осуществлялось. В связи с этим его включение в новую фиксированную комбинацию с лизиноприлом является инновационным и требует активного изучения терапевтических преимуществ на основе комплексной оценки антигипертензивного и диуретического воздействия. Для этих целей в настоящем исследовании был использован комбинированный суточный самоконтроль АД и диуреза по модифицированной методике С.С. Зимницкого (СКАДДИУР) [4].

Проведенное исследование показало наличие тесной связи между суточным профилем АД и диуреза. Исходно у больных было выявлено стабильно высокое на протяжении суток повышение АД на фоне сниженного дневного и повышенного ночного диуреза. Никтурия и дневной диуретический дисбаланс рассматривались как проявление почечной дисфункции, что явилось основным показанием к иницированию диуретической терапии. На фоне лечения отмечалось восстановление дневного диуретического баланса и

уменьшение никтурии. Эти положительные изменения происходили на фоне снижения и стабилизации АД. Лечение в целом хорошо переносилось больными и не приводило к развитию значимых побочных эффектов, требуемых отмены препарата. Необходимо отметить, что приведенные результаты были получены у больных АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском, причем, у трети из них исследуемая лекарственная комбинация была применена фактически в качестве начальной терапии. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности новой лекарственной комбинации лизиноприла с индапамидом пролонгированного действия. Положительным свойством этой комбинации явилась циркадная стабильность антигипертензивного эффекта. Снижение АД происходило на протяжении практически всех выделенных периодов суток, в том числе, ночном и утреннем. Циркадная стабильность действия может быть объяснена рациональным подбором препаратов с взаимодополняющими механизмами действия и фармакокинетическими свойствами, особенно, пролонгированной формы индапамида, обеспечившей плавное и длительное действие диуретика.

Заключение

Проведенное исследование фиксированной комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и диуретика индапамида пролонгированного действия (ФИКСЛИНДА) показало, что эта комбинация обладает высокой эффективностью для лечения АГ. Использование в фиксированной комбинации Диротон® Плюс индапамида пролонгированного действия наряду с лизиноприлом сопровождалось стабильным терапевтическим эффектом с достаточно высокой частотой достижения целевого АД и уменьшением его циркадных колебаний у пациентов с АГ 1-2 степени при хорошей переносимости лечения. В связи с наличием у препарата лишь одного вариабельного компонента – лизиноприла в трех различных дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг, применение препарата на практике было простым и удобным для подбора индивидуального лечения.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, which in no way affected the results of the study and the authors' own opinions.

References / Литература

1. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RIOAG). Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-32 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ). Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-32].
3. Zimnitsky S.S. What is our methodology for functional diagnosis of the kidneys and what does it allow? Kazan Medical Journal. 1922;1:54-62 (In Russ.) [Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? Казанский Медицинский Журнал. 1922;1:54-62].
4. Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. et al. Combined monitoring of urine output and blood pressure in patients with arterial hypertension and heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2009;6:19-24 (In Russ.) [Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н., и др. Комбинированное мониторирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Российский Кардиологический Журнал. 2009;6:19-24]. DOI:10.15829/1560-4071-2009-6-19-24.
5. Savenkov M.P., Ivanov S.N., Postnikova Z.V., Mikhaylusova M.P. Water imbalance and diuretic therapy in patients with arterial hypertension. Russian Medical Journal. 2012; 20 (14): 682-5 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Постникова З.В., Михайлузова М.П. Водный дисбаланс и диуретическая терапия у больных артериальной гипертонией. Русский Медицинский Журнал. 2012;20(14):682-5].
6. Shulкина S.G., Smirnova E.N. Nephroprotective effects of lisinopril in the therapy of hypertensive patients with obesity. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):223-228. (In Russ.) [Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):223-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-223-228.
7. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G. Cardioprotective properties of lisinopril: new possibilities. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):319-323. (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Гатаулин Р.Г. Кардиопротективные свойства лизиноприла: новые возможности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):319-23]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-319-323.
8. Opie L.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: scientific basis for clinical use. New York: John Wiley & Sons; 1992.
9. Idrisova E.M., Kalashnikova T.P., Mananko E.I., Vorobyeva E.V. Antihypertensive efficacy of verapamil plus indapamide in patients with metabolic syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(4):32-35 (In Russ.) [Идрисова Е.М., Калашникова Т.П., Мананко Е.И., Воробьева Е.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии верапамилом пролонгированного действия и индапамидом пролонгированного действия у больных метаболическим синдромом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(4):32-35]. DOI:10.20996/1819-6446-2008-4-4-32-35.

About the Authors:

Mikhail P. Savenkov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Clinical Functional Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University

Sergey N. Ivanov – MD, PhD, Head of the cardiology department, War Veterans Hospital No.2 of the Moscow Health Department

Marina P. Mikhaylusova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of outpatient therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Marina V. Borschevskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Functional Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University

Anna M. Savenkova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Functional Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University

Natalia Y. Kozachenko – Assistant, Chair of Clinical Functional Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University

Elmira S. Sherifova – general practitioner, War Veterans Hospital No.2 of the Moscow Health Department

Сведения об авторах:

Савенков Михаил Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Иванов Сергей Николаевич – к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ГВВ №2 ДЗМ

Михайлузова Марина Петровна – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Борщевская Марина Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической функциональной диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Савенкова Анна Михайловна – к.м.н., доцент, кафедра клинической функциональной диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Козаченко Наталия Юрьевна – ассистент, кафедра клинической функциональной диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Шерифова Эльмира Шарафутдиновна – врач, ГВВ №2 ДЗМ