



# ТЕРАПИЯ

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

# THERAPY

©Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов, 2021

## ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ I–II СТАДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВЫШЕ УМЕРЕННОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ИНДАПАМИДА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**Д.И. ТРУХАН<sup>1</sup>, С.Н. ФИЛИМОНОВ<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Министерства науки и высшего образования России, г. Новокузнецк

<sup>3</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Аннотация.** В рамках обзорной статьи освещаются возможности использования в реальной клинической практике алгоритма лечения артериальной гипертензии (АГ) I–II стадий, предлагаемого в рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH) 2018 г. и Российских клинических рекомендациях 2020 г., у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного. Этот алгоритм подходит для большинства пациентов с поражением органов-мишеней, а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом или заболеваниями периферических артерий. В рамках «двойной комбинации» на первом шаге терапии авторы рассматривают применение тиазидоподобного диуретика индапамида, обладающего свойствами тиазидного диуретика и антагониста кальция, как оптимального решения дилеммы «диуретик или антагонист кальция» в сочетании с блокатором РААС. В составе «тройной комбинации» на втором шаге терапии АГ оцениваются возможности добавления к блокаторам РААС и индапамиду дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина, сочетающего выраженные церебропротективные и нефропротективные свойства, что особенно важно у мультиморбидных пациентов с АГ и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение артериальной гипертензии, индапамид, нитрендипин.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов. Лечение артериальной гипертензии I–II стадий у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного в реальной клинической практике: возможности индапамида в составе комбинированной терапии. Терапия. 2021; 5: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.XX-XX>

# TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION I–II STAGES IN PATIENTS WITH RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ABOVE MODERATE IN REAL CLINICAL PRACTICE: POSSIBILITIES OF INDAPAMIDE IN A COMBINED THERAPY

TRUKHAN D.I.<sup>1</sup>, FILIMONOV S.N.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>2</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, Novokuznetsk

<sup>3</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russia

**Abstract.** As part of a review article, the authors consider the possibilities of using in real clinical practice the algorithm for the treatment of stage I–II hypertension, proposed in the recommendations of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension (ESC/ESH) 2018 and the Russian Clinical Guidelines 2020, in patients with a risk of cardiovascular complications higher than moderate. This algorithm is suitable for most patients with target organ damage, and can also be used in the treatment of patients with cerebrovascular disease, diabetes mellitus or peripheral arterial disease. In the framework of the «double combination» at the 1st step, the authors consider the thiazide-like diuretic indapamide, which has the properties of a thiazide diuretic and a calcium antagonist, as an optimal solution to the «diuretic or calcium antagonist» dilemma in combination with a RAAS blocker. As part of the «triple combination» at the 2nd step, the possibilities of the dihydropyridine calcium antagonist nitrendipine, which has pronounced cerebroprotective and nephroprotective effects, are considered, which is especially important in multimorbid patients with arterial hypertension and diabetes mellitus, as a third drug in combination with a RAAS blocker and indapamide.

**Key words:** arterial hypertension, treatment of arterial hypertension, indapamide, nitrendipine.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Trukhan D.I., Filimonov S.N. Treatment of arterial hypertension I–II stages in patients with risk of cardiovascular complications above moderate in real clinical practice: possibilities of indapamide in a combined therapy.

Therapy. 2021; 5: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.XX-XX>

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это связано как с широким распространением данного заболевания, так и с тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), главным образом определяющих высокую смертность пациентов, – мозгового инсульта и инфаркта миокарда [1, 2].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH) 2018 года [3] и Российских клинических рекомендациях 2020 г. [4] представлен алгоритм лечения АГ I–II стадий, который подходит для большинства больных с поражением органов мишеней (ПОМ), а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом (СД) или заболеваниями периферических артерий (*рис.*).

В соответствии с этим алгоритмом у пациентов с

артериальным давлением (АД) >150/90 мм рт.ст. и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) выше умеренного рекомендуется «двойная комбинация» антигипертензивных препаратов. Одним из составляющих этой комбинации служит блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА).

В качестве второго компонента комбинированной терапии предлагается рассмотреть диуретик либо антагонист кальция (АК). Возможным вариантом решения этой дилеммы может быть выбор в пользу тиазидоподобного диуретика индапамида. Антигипертензивный эффект этого препарат обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое осуществляется в кортикальном сегменте петли Генле и проксимальном извитом канальце нефрона и соответственно позволяет устра-

нить перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшить ее гиперреактивность к различным вазопресорным агентам (норадреналину, ангиотензину II и др.). С другой стороны, индапамид обладает прямым сосудорасширяющим действием вследствие угнетения притока ионов кальция в гладкомышечные элементы сосудов, повышения синтеза простаглицина в сосудистой стенке и простагландина E2 (ПГЕ2) в почках, а также подавления синтеза эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора [5, 6].

Периферическая вазодилатация проявляется у индапамида в большей степени, чем натрийуретический эффект, что отличает его от всех остальных тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Сосудорасширяющее действие препарата объясняют тем, что он является слабым антагонистом кальция [5–7]. Такой «двойной» механизм реализации антигипертензивного эффекта предопределяет более высокую эффективность и органопroteкцию индапамида при АГ [7–9] и первоочередную возможность его применения в сочетании с блокатором РААС в рамках дилеммы «диуретик или АК» в составе комбинированной антигипертензивной терапии.

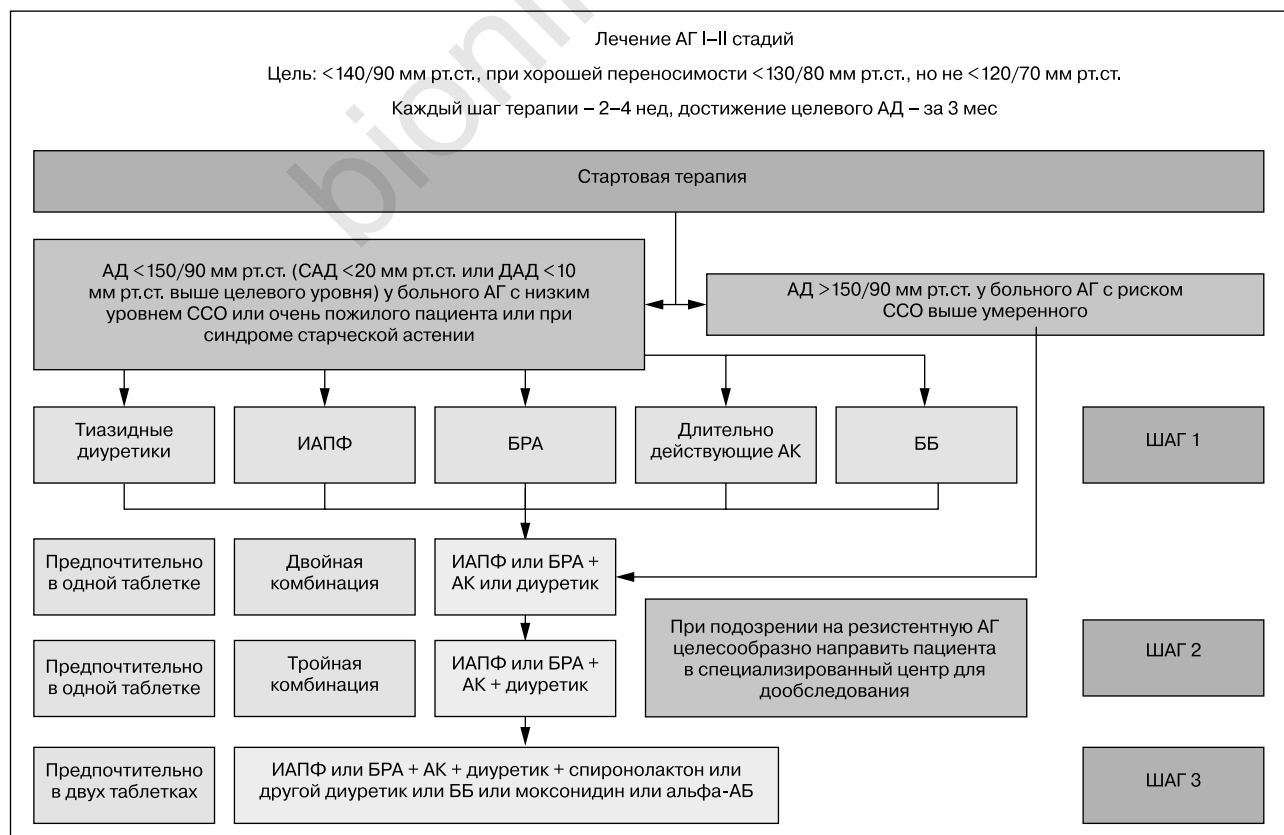
### ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Применение диуретиков при АГ обосновано патогенетически, поскольку в механизмах повы-

шения АД одну из центральных ролей играет увеличение объема циркулирующей крови и задержка во внутренней среде организма ионов натрия [10, 11]. Особое место тиазидные и тиазидоподобные диуретики, безусловно, занимают при АГ с низкой продукцией ренина, когда на первый план в ее развитии выходит объемзависимый патогенетический механизм, связанный с задержкой жидкости в организме. Такой вариант часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом и СД, лиц пожилого возраста, мультиморбидных пациентов с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью (ХПН) и/или хронической болезнью почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также у представителей негроидной расы [12].

В рекомендациях ESC/ESH 2018 г. [3] и Российских клинических рекомендациях 2020 г. [4] выбор диуретика для лечения АГ ограничен 3 препаратами: гидрохлоротиазидом (ГХТ), хлорталидоном и индапамидом. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики на протяжении более полувека входят в число базовых лекарственных средств первой линии антигипертензивной терапии.

Релятивно их ренальным эффектам диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) подразделяются на два поколения. Первое включает производные бензотиадиазина (ГХТ, бендрофлуметиазид, политиазид и др.) и хлорталидон, второе – производные квиназолинона (метолазон) и хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) [13].



К настоящему моменту накоплена обширная доказательная база, основанная на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и проведенных метаанализах, свидетельствующая о позитивном влиянии диуретиков на прогноз, что проявляется в снижении риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [14].

Часто в литературе, в том числе и в представленном на рисунке алгоритме, используются обобщенные понятия «тиазидные диуретики», или «диуретики». Однако в последнее время выявлены значимые различия в антигипертензивном эффекте и безопасности диуретических средств: например, в рекомендациях ESC/ESH 2018 г. [3] отмечается наличие более обширной доказательной базы у тиазидоподобных диуретиков с точки зрения их эффективности и прогностической значимости [15–17]. В связи с этим целесообразно четкое подразделение диуретиков на тиазидные и тиазидоподобные.

При этом следует отметить, что при сходном влиянии тиазидоподобных диуретиков на снижение цереброваскулярных событий/инсультов и общую смертность хлорталидон в большей степени повышает риск первичной ишемической болезни сердца (относительный риск (ОР)=2,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,86–4,67) по сравнению с индапамидом (ОР=0,53; 95% ДИ 0,36–0,77) [17].

В метаанализе и систематическом обзоре турецких кардиологов отмечается, что нет исследований, свидетельствующих о положительном влиянии ГХТ на сердечно-сосудистые исходы, такие как инфаркт миокарда, почечная недостаточность, инсульт или смерть. Кроме этого, ГХТ в меньшей степени влияет на АД, таит высокий риск метаболических побочных явлений и может не иметь плейотропных эффектов. В результате оценка индапамида и хлорталидона как аналогов тиазидных диуретиков не может считаться точной [16]. В соответствии с рекомендациями британского Национального института здравоохранения (NICE) целесообразно рассматривать индапамид и хлорталидон в качестве диуретиков первого выбора, несмотря на сохраняющееся более частое применение ГХТ [18].

В метаанализе 19 РКИ с участием более 112 тыс. пациентов продемонстрировано, что именно прием тиазидоподобных диуретиков сопровождается значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОР -0,78;  $p < 0,001$ ), инсульта (ОР -0,82;  $p = 0,016$ ) и сердечной недостаточности (ОР -0,57;  $p < 0,001$ ). В системном обзоре и метаанализе американских авторов, объединивших результаты 38 РКИ, наглядно продемонстрировано, что тиазидоподобные диуретики значимо (более чем в 2 раза) превосходят ГХТ в снижении массы миокарда левого желудочка [19].

Тиазидоподобные диуретики имеют существенно больший период полувыведения по сравнению с тиазидами: если у ГХТ этот показатель находится в пределах 6–15 ч, то у индапамида – до 14–24 ч, у хлорталидона – 40–60 ч [17]. Длительность действия ГХТ

варьирует, равняясь в среднем 16 ч, у индапамида она составляет  $\geq 24$  ч, у хлорталидона – 48–72 ч. В сравнительном исследовании низких доз ГХТ (12,5 мг) и хлорталидона (6,25 мг) на основе результатов суточного мониторинга АД сделан вывод, что ГХТ 12,5 мг проявляет антигипертензивный эффект преимущественно в дневное время и не влияет на уровень АД в ночные часы [20].

В систематическом обзоре и метаанализе, в который ученые из Колумбийского университета (США) включили 5 исследований с применением ГХТ в дозе 50 мг и 14 РКИ с использованием ГХТ в дозе 12,5–25 мг, было проведено сравнение контроля АД в течение 24 ч на фоне приема этого диуретика и других антигипертензивных препаратов (АГП). Полученные результаты позволяют говорить о явно недостаточном антигипертензивном эффекте ГХТ (как по систолическому, так и диастолическому АД) в сравнении с четырьмя другими базовыми классами АГП и поставить под сомнение целесообразность его назначения в качестве препарата первой линии для монотерапии АГ [10].

Еще одним актуальным вопросом является профиль лекарственной безопасности диуретиков. Так, в ряде метаанализов высказываются опасения, что терапия диуретиками может приводить к нарушениям электролитного баланса, негативным метаболическим эффектам – нарушениям липидного, пуринового и углеводного обмена, вплоть до повышения риска развития СД 2 типа [21, 22].

В метаанализе 60 РКИ из Кокрановского центрального регистра отмечено, что тиазидные диуретики снижают калий, повышают уровень мочевой кислоты и повышают общий холестерин и триглицериды [23]. Метаанализ сравнительных исследований ГХТ с индапамидом и хлорталидоном показал, что тиазидоподобные диуретики превосходят диуретики тиазидного типа в снижении АД без увеличения частоты гипокалиемии, гипонатриемии и любых изменений уровня глюкозы в крови и общего холестерина сыворотки [24].

В крупномасштабном сравнительном когортном исследовании [25] авторами были проанализированы эпизоды амбулаторного и стационарного лечения пациентов, впервые использовавших антигипертензивную монотерапию диуретиками в США за период 2001–2018 гг. Из 730 225 пациентов (средний возраст 51,5 года, 61,6% – женщины) 693 337 получали ГХТ и 36 918 – хлорталидон. Прием хлорталидона был связан со значительно более высоким риском гипокалиемии (ОР 2,72; 95% ДИ 2,38–3,12), гипонатриемии (ОР 1,31; 95% ДИ 1,16–1,47), острой почечной недостаточности (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15–1,63), развитием хронического заболевания почек (ОР 1,24; 95% ДИ 1,09–1,42) и СД 2 типа (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12–1,30), а также со значительно более низким риском диагностированного аномального увеличения веса (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,86). Исследователи подчеркивают, что прием хлорталидона сопряжен с более высоким риском почечных и электро-

литных нарушений. В описании активного вещества в инструкции к содержащим хлорталидон препаратам указывается на необходимость контроля картины периферической крови, электролитного состава крови, уровня мочевого кислоты и глюкозы в процессе лечения [26].

В другом обзоре говорится, что вероятность развития гипонатриемии, гипокалиемии и гиперурикемии, связанная с приемом ГХТ ниже, чем при использовании хлорталидона. В то же время терапия ГХТ была на  $\geq 18\%$  чаще сопровождалась побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [27].

Во втором десятилетии нынешнего века при использовании ГХТ отмечено возможное развитие острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы [28, 29], а также значимое повышение угрозы развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) [30, 31].

### **ИНДАПАМИД: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ, МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ НЕЙТРАЛЬНОСТЬ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА**

С позиции доказательной медицины в качестве оптимального тиазидоподобного диуретика может рассматриваться индапамид; не случайно за 47 лет, прошедших со времени его синтеза, эффективность и безопасность этого препарата при АГ практически не подвергалась сомнению [7, 32].

Индапамид оказывает антигипертензивный эффект на протяжении всех суток как в дневное, так и ночное время, а также стабилизирует вариабельность АД, которая тесным образом ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений и прогрессированием поражения органов-мишеней АГ [33]. Благодаря хорошо документированному позитивному влиянию на сердечно-сосудистые и почечные исходы, этот препарат представляет собой безопасный и ценный вариант лечения пациентов с высоким АД [34].

Метаанализ 9 РКИ с участием более 10 тыс. пациентов показал, что частота нежелательных реакций при использовании индапамида была сравнима с плацебо ( $OR=0,97$ ; 95% ДИ 0,76–1,22) [35].

Индапамид практически не оказывает влияния на метаболические процессы в организме: экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевого кислоты в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность его применения в обычной (2,5 мг) и в ретардированной форме (1,5 мг), в том числе и у «проблемных» пациентов (с АГ и СД 2 типа, метаболическим синдромом, пожилых больных), подтверждена результатами международных и российских исследований ADVANCE, HYVET, NESTOR, PROGRESS, АРГУС-2, МИНОТАВР, ЭПИГРАФ и ряда других [36, 37].

В 6-месячном многоцентровом проспективном наблюдательном интервенционном открытом клиническом исследовании ACES с участием 9124 амбулаторных пациентов авторами отмечена метаболическая

нейтральность индапамида, сходная с амлодипином и карведилолом [38].

В крупном рандомизированном исследовании PATS (Poststroke Antihypertensive Treatment Study, 1998), включавшем 5665 больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, изучался эффект индапамида (по 2,5 мг/сут) в сравнении с плацебо на риск развития повторного инсульта [39]. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 3 года. В группе больных, леченных индапамидом, уровни АД были на 5/2 мм рт.ст. ниже, чем в контрольной группе, что сопровождалось снижением риска развития повторного инсульта на 29%. Это указывает на предотвращение 29 случаев инсульта в пересчете на 1000 леченых больных за 3 года при использовании индапамида. Польза от антигипертензивной терапии была одинаковой у больных с АГ и нормальным уровнем АД. Результаты исследования PATS послужили основанием для внесения в рекомендации еще одного показания к применению индапамида – вторичной профилактики инсультов. Сходные данные о снижении частоты повторных инсультов и других ССО у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями получены китайскими исследователями [40].

В исследовании PROGRESS [41] достоверное уменьшение вероятности развития повторного инсульта на 43% было получено только в группе пациентов, принимавших индапамид по 2,5 мг в комбинации с периндоприлом, тогда как в группе монотерапии периндоприлом достоверного снижения риска инсульта не отмечалось. Кроме этого, у индапамида выявлена способность позитивно влиять на нейродегенеративные процессы: на фоне его применения происходит подавление продукции бета-амилоида [42] и улучшение структуры мозговых артериол с ослаблением процессов гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки [43]. При этом данный эффект не связан непосредственно с антигипертензивным действием препарата.

Индапамид не оказывает неблагоприятного воздействия на толерантность к глюкозе у пациентов с АГ СД [44]. В одном из последних метаанализов установлено, что значительное снижение ССО при использовании тиазидоподобных диуретиков перевешивает возможный риск ухудшения контроля глюкозы при СД 2 типа и впервые возникшего диабета у лиц, ранее им не страдавших [45].

В экспериментальном исследовании индапамид предотвращал развитие фиброза миокарда у молодых спонтанно гипертензивных крыс, но при этом не оказывал влияния на соотношение коллагена типа I к типу III. Антифибротический эффект индапамида не связан с метаболизмом оксида азота [46].

Нефропротективный эффект индапамида [47] наиболее отчетливо продемонстрирован в комбинации с периндоприлом на всех стадиях хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с АГ и СД [48, 49].

На основании результатов 26 РКИ индапамид рассматривается как оптимальный диуретик для применения у пациентов с нормолипидемией или гиперлипидемией, поскольку увеличивает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и при этом не повышает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности [50].

Таким образом, индапамид, имеющий доказанные органопротективные свойства, оптимальный метаболический профиль среди диуретиков и благоприятно влияющий на прогноз в рамках сердечно-сосудистого континуума, занимает прочные позиции как в моно-, так и в комбинированной терапии АГ [7, 32, 51].

Препарат Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Чехия) является единственным генериком индапамида с наличием объективных доказательств терапевтической эквивалентности по отношению к двум формам выпуска оригинального индапамида [52]. Успешный опыт использования препарата Индап® в России на протяжении 25 лет, результаты широкомасштабных проектов с длительным наблюдением пациентов, проведенных практически во всех регионах России и других странах, свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у мультиморбидных больных с АГ и СД 2 типа или метаболическим синдромом, пациентов гериастрического профиля. Индап® может эффективно и безопасно применяться как в сочетании с липидснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами [7, 32, 51, 53–55].

### ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

В представленном алгоритме (см. рис.) отмечено, что «двойная комбинация» АГП «предпочтительнее в одной таблетке». Вместе с тем в российских клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [4] отмечается, что фиксированные комбинации (ФК), хоть и повышают пациентский комплаенс, но не всегда присутствуют в лекарственных формулярах ЛПУ и перечнях жизненно важных лекарственных препаратов. Еще один сравнительный недостаток ФК — достаточно ограниченный их набор, не способный полностью заменить произвольные сочетания монопрепаратов [56].

В нашей стране к наиболее часто назначаемым ФК относятся различные комбинации блокатора РААС (ИАПФ или БРА) с ГХТ. Однако применение ФК с ГХТ не исключает возможности развития при длительном приеме у пациентов гиперурикемии и гипокалиемии [57–61]. В реальной клинической практике нередко возникает ситуация, когда пациенту, получающему фиксированную комбинацию РААС и диуретика, для достижения целевого уровня АД

может потребоваться повышение дозы ИАПФ или БРА; при этом в большинстве случаев нежелательно повышение дозы ГХТ, вызывающего метаболические расстройства.

Важное преимущество комбинации ИАПФ и индапамида заключается в ее метаболической нейтральности. На сегодняшний день на российском фармрынке представлены ФК индапамида с только тремя ИАПФ — эналаприлом, периндоприлом и лизиноприлом, а вот его ФК с БРА отсутствуют [62].

В связи с этим в определенных клинических ситуациях у свободных комбинаций АГП, в частности, содержащих в своем составе тиазидоподобный диуретик индапамид, есть определенные преимущества. Появление на российском фармрынке новой формы выпуска препарата Индап®, делимой на 4 равные части (со специальной риской) таблетки индапамида 2,5 мг, повышает удобство его применения, создает условия для увеличения приверженности пациентов к лечению, дает возможность врачу в условиях реальной клинической практики титровать индапамид в 4 разных дозах (0,625; 1,25; 1,875; 2,5 мг) и комбинировать его с другими АГП. Это способствует профилактике дозозависимых нежелательных реакций за счет постепенного индивидуализированного подбора минимально эффективной дозы индапамида, что особенно актуально для пациентов старших возрастных групп, больных с ИБС и гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

В качестве иллюстрации того, как коррекция комбинированной терапии АГ с включением в ее схему индапамида может улучшить результаты лечения, приведем конкретный клинический пример.

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕРА

*У пациентки Д., 64 лет, на приеме участкового терапевта, к которому она обратилась по поводу обострения хронического холецистита, было отмечено повышение АД до 160/85 мм рт.ст.*

*Из анамнеза* известно, что повышение АД впервые было зафиксировано 5 лет назад. Пациентке были назначены АГП, которые она не принимала. При сильной головной боли и повышении АД иногда вместе с анальгетиками применяет короткодействующие ИАПФ, однако после их приема отмечает неприятные ощущения в области губ и кончика языка. Живет с матерью 82 лет, страдавшей АГ в течение 30 лет и нуждающейся в постоянном уходе: «ничего не помнит», «не всегда узнает близких», «включает газ и забывает кастрюлю на плите». Отец пациентки умер в возрасте 48 лет от инфаркта. Последние 2 мес почти ежедневно измеряет АД: систолическое АД находится в пределах 150–170 мм рт.ст., ДАД — 85–90 мм рт.ст.

*При осмотре* общее состояние удовлетворительное, рост 164 см, вес 69 кг, индекс массы тела

25,6 кг/м<sup>2</sup>, имеется пастозность голеней. При дополнительном обследовании выявлена умеренная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), толщина интима-медиа (ТИМ) – 0,9 мм, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 92 мл/мин. Креатинин, глюкоза крови, липидный профиль, уровень калия и мочевого кислоты в норме.

*Учитывая степень сердечно-сосудистого риска*, пациентке в соответствии с алгоритмом лечения АГ I–II стадий (см. рис.) была назначена «двойная комбинация» АГП в виде ФК азилсартана медоксомил (по 40 мг) + хлорталидон (по 12,5 мг) 1 раз/сут утром, а также рекомендованы диета с ограничением поваренной соли, животных жиров и легкоусвояемых углеводов, ежедневные пешие прогулки.

Через 14 дней АД приблизилось к целевым значениям, было отмечено лишь 2 эпизода его повышения до 155/85 мм рт.ст. Спустя еще 14 дней при достижении целевых значений АД пациентка на приеме отметила снижение работоспособности, утомляемость, снижение настроения и сонливость в дневные часы, которой раньше не было. В течение последней недели у нее появились ощущения покалывания, жжения, мурашек по коже верхних конечностей.

*При лабораторном исследовании* уровень калия в сыворотке крови составил 3,1 ммоль/л, мочевого кислоты – 440 мкмоль/л.

Принимая во внимание выявленные электролитные изменения, которые могли быть обусловлены приемом хлорталидона в составе ФК, пациентке была проведена *коррекция антигипертензивной терапии*: к монопрепарату азилсартана медоксомила (по 40 мг) добавлен индапамид в дозе 1,875 мг (3/4 таблетки Индап®) однократно утром.

Через 10 дней пациентка на визите отметила улучшение общего самочувствия, еще через 2 нед – возвращение прежнего уровня работоспособности, повышение настроения, отсутствие сонливости в дневное время, исчезновение ощущения покалывания, жжения, мурашек по коже. *При контрольном лабораторном исследовании* уровень калия в сыворотке крови составил 3,7 ммоль/л, мочевого кислоты – 340 мкмоль/л.

АД достигло устойчивых целевых значений и сохранялось на этом уровне весь период наблюдения в течение 6 мес, кризовых повышений не было. Через полгода при обследовании было отмечено отсутствие увеличения ГЛЖ, ТИМ оставалась прежних размеров, в зонах визуализации не наблюдалось формирование атером, СКФ составила 92 мл/мин. Нежелательных явлений терапии не было.

## НИТРЕНДИПИН: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА

Согласно алгоритму лечения АГ, при недостижении целевого уровня АД на «двойной комбинации» АГП

рекомендуется рассмотреть «тройную комбинацию»: ИАПФ или БРА + диуретик + АК.

В качестве возможного препарата выбора из группы АК в рамках указанной «тройной комбинации» обоснованный интерес вызывает дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов нитрендипин, обладающий выраженными церебропротективным и нефропротективным эффектами, что особенно важно для мультиморбидных пациентов с АГ и СД.

Клиническая эффективность нитрендипина в исследовании SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [63, 64] проявлялась не только выраженным антигипертензивным действием, но и значительным уменьшением риска возникновения инсульта (42%) и других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, в том числе снижением на 33% риска развития протеинурии и на 64% почечной дисфункции. Проведенный ретроспективный анализ результатов SYST-EUR наглядно продемонстрировал, что наиболее выраженное позитивное влияние на прогноз нитрендипин оказывал у пациентов с СД: у них было отмечено снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ( $p=0,001$ ), инсульта – на 69% ( $p=0,02$ ), всех сердечно-сосудистых событий – на 62% ( $p=0,002$ ) [65].

В проведенном позднее исследовании SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China) были получены близкие результаты. Так, 2 года лечения нитрендипином привели к достоверному снижению инсульта на 38%, смертности от инсульта – на 58%, сердечно-сосудистой смертности – на 39%, общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо [66].

Таким образом, нитрендипин на сегодняшний день можно рассматривать как единственный блокатор медленных кальциевых каналов с доказанным церебропротективным действием. В исследовании SYST-EUR его применение у пациентов основной группы сокращало риск возникновения деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случаев на 1000 пациентов, 43 против 21 случая;  $p < 0,001$ ) в сравнении с терапией пациентов контрольной группы. Данные этого исследования позволяют предполагать, что антигипертензивная терапия с включением нитрендипина может положительно повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [63, 67].

Возможность влияния нитрендипина на ЦНС подтверждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [68]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера, – коре, таламусе и гиппокампе [69].

Отметим, что нейропротективный эффект нитрендипина некорректно проецировать на дру-

гие дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов. В экспериментальном исследовании только нитрендипин и отчасти нилвадипин (препарат, отсутствующий в России) хорошо проникали через ГЭБ и способствовали снижению содержания бета-амилоида. При этом другие дигидропиридиновые АК (амлодипин и нифедипин) не влияли на уровень бета-амилоида или даже повышали его [70, 71].

Длительное время в России препараты нитрендипина отсутствовали. Затем на фармрынке появилась ФК нитрендипин (по 20 мг) + эналаприл (по 10 мг) [62], основанная на результатах исследования SYST-EUR. Однако в исследовании SYST-EUR у пациентов с изолированной систолической АГ базовый препарат нитрендипин применялся в широком диапазоне доз 10–40 мг, а при необходимости для достижения целевого уровня АД комбинировался с эналаприлом по 5–20 мг и/или ГХТ по 12,5–25 мг. В инструкции по применению это ФК указан режим дозирования – не более 1 таблетки/сут. Соответственно у части пациентов применение только данной ФК не позволит достичь целевого уровня АД и потребует дополнительной терапии [56].

С 2016 г. на российском фармрынке присутствует единственный монопрепарат нитрендипина – Нитремед® (PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия). Он выпу-

скается в таблетках 10 и 20 мг, режим его дозирования устанавливается индивидуально. Суточная доза препарата составляет 10–40 мг в 1–2 приема [72].

Наличие в арсенале врачей препарата Нитремед® позволяет оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии на фоне АГ [73]. Перспективной в этом плане видится комбинированная терапия Нитремед® + Индап®, в том числе в период пандемии COVID-19 [74]. Среди важных достоинств этих препаратов, наряду с эффективностью в реальной клинической практике, можно отметить их экономическую доступность для широкого круга пациентов с АГ [55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лечении пациентов АГ I–II стадий в соответствии с алгоритмом, представленным в рекомендациях ESC/ESH 2018 г. [3] и Российских клинических рекомендациях 2020 г. [4], на первом шаге терапии оптимальным решением дилеммы «диуретик или АК» в рамках «двойной комбинации» с блокатором РААС может рассматриваться индапамид, сочетающий свойства тиазидного диуретика и АК. На втором шаге терапии в рамках «тройной комбинации» оптимальным представляется добавление к блокатору РААС и индапамиду дигидропиридинового АК нитрендипина.

Поступила/Received: 01.05.2021

Принята в печать/Accepted: 18.05.2021



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Дмитрий Иванович Трухан**, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Тел.: 8 (381) 295-72-77. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Сергей Николаевич Филимонов**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Министерства науки и высшего образования России, профессор кафедры терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23. Тел.: 8 (381) 295-72-77. E-mail: fsn42@mail.ru. ORCID 0000-0001-6816-6064

### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry I. Trukhan**, MD, associate professor, professor of the Department of polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 644043, Omsk, 12 Lenina Str. Tel.: +7 (381) 295-72-77. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Sergey N. Filimonov**, MD, professor, Director of Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, professor of the Department of therapy, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russia. Address: 654041, Novokuznetsk, 23 Kutuzova Str. Tel.: +7 (381) 295-72-77. E-mail: fsn42@mail.ru. ORCID 0000-0001-6816-6064

Со списком литературы можно ознакомиться в журнале «Терапия» №5-2021.