

# Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время

А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, А.Ю.Литвин<sup>✉</sup>, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В настоящее время важной остается проблема адекватного снижения уровня артериального давления (АД) в ночное время у больных артериальной гипертензией. Изучение возможностей хронотерапии при однократном приеме антигипертензивных препаратов в сутки позволит достичь более полного контроля АД при сохранении высокой приверженности лечению.

**Цель:** оценить эффективность, переносимость, безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) у пациентов с недостаточной степенью снижения АД в ночное время.

**Дизайн и методы.** В исследовании участвовали 30 пациентов (20 мужчин и 10 женщин, 56±9,3 года, индекс массы тела 30,5±5,3 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность наличия артериальной гипертензии 7,1±5,8 года) на неэффективной двухкомпонентной и более антигипертензивной терапии (АД >140/90 мм рт. ст.). Исходно проводились суточное мониторирование АД (СМАД), анализы крови. Затем предыдущая терапия отменялась и назначалась фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте). Пациенты рандомизовались в 2 группы: утреннего и вечернего режимов приема терапии. После 8 нед лечения вновь были проведены СМАД и анализы крови. Статистический анализ проводился после дополнительного разделения пациентов на группы с достаточной («дипперы») и недостаточной («нон-дипперы») степенью снижения АД в ночное время.

**Результаты.** В группе «нон-дипперов» уровень среднедневного систолического АД (САД) снизился с 149,4±11,7 до 129,8±10,6 мм рт. ст. ( $p<0,01$ ), среднедневного диастолического АД (ДАД) – с 94,7±12,3 до 78,3±8,6 мм рт. ст. (ns), средненочного САД – со 146,6±16,1 до 121,8±15,7 мм рт. ст. ( $p<0,01$ ), средненочного ДАД – с 86,2±9,2 до 70,3±6,5 мм рт. ст. ( $p<0,01$ ). Степень ночного снижения (СНС) САД увеличилась с 1,9±5,8 до 6,2±9,3% ( $p<0,05$ ), СНС ДАД – с 6,2±3,9 до 9,6±8,2% (ns). Значения СМАД «нон-дипперов» в группах вечернего и утреннего приема терапии через 2 мес терапии статистически достоверно не отличались между собой, кроме показателя вариабельности дневного ДАД ( $p<0,05$ ). Статистически достоверной была разница в показателях СНС АД. Однако и СНС ДАД были выше в группе вечернего приема препарата: СНС САД 4,1±11,1% и СНС ДАД 8,9±11,0% – в группе утреннего приема препарата и 7,8±7,9% и 10,2±5,5% соответственно – в группе вечернего приема. Анализы крови за время исследования оставались в пределах нормальных значений.

**Заключение.** Фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) эффективна и безопасна у пациентов как с нормальной, так и с недостаточной степенью снижения АД в ночное время. Назначение препарата в вечернее время у пациентов «нон-дипперов» может иметь дополнительные преимущества влияния на суточный профиль АД. Необходимо проведение дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** хронотерапия, артериальная гипертензия, нон-дипперы, периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация.

<sup>✉</sup>alelitvin@yandex.ru

**Для цитирования:** Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 37–45.

## Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure

A.V.Aksenova, E.M.Elifimova, A.Yu.Litvin<sup>✉</sup>, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Currently, adequate reduction of blood pressure (BP) during the night in patients with arterial hypertension remains important problem. To study chronotherapy's opportunities to achieve better BP control by a single dose of antihypertensive drugs while maintaining high compliance.

**Aim.** To evaluate the efficacy, tolerability, safety of various prescription regimes of fixed combination: perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg in patients with insufficient degree of BP reduction at night.

**Design and methods.** The study included 30 patients (20 men and 10 women, 56±9.3 years, body mass index 30.5±5.3 kg/m<sup>2</sup>, the duration of arterial hypertension – 7.1±5.8 years), on ineffective dual antihypertensive therapy (BP >140/90 mm Hg). Initially, ambulatory BP monitoring (ABPM) and blood tests were performed. Then, previous therapy was terminated and fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg (Noliprel A Bi-forte) was administered. Patients were randomized into two groups: morning and evening regimens of therapy. After 8 weeks of treatment ABPM and blood tests were repeated. Statistical analysis was done after further separation of patients into groups with sufficient (dippers) and insufficient (non-dippers) degree of BP reduction at night.

**Results.** In the group of "non-dippers" average ambulatory systolic BP (SBP) during wakefulness declined from 149.4±11.7 mm Hg to 129.8±10.6 mmHg ( $p<0.01$ ), the average ambulatory diastolic BP (DBP) during wakefulness – from 94.7±12.3 mm Hg to 78.3±8.6 mm Hg (ns), ambulatory SBP during sleep – from 146.6±16.1 mm Hg to 121.8±15.7 mm Hg ( $p<0.01$ ), ambulatory DBP during sleep – from 86.2±9.2 mm Hg to 70.3±6.5 mm Hg ( $p<0.01$ ). The reduction of nighttime SBP increased from 1.9±5.8% to 6.2±9.3% ( $p<0.05$ ), the reduction of nighttime DBP from 6.2±3.9% to 9.6±8.2% (ns). ABPM measurements of "non-dipper" sub-groups, who received treatment in the evening or in the morning after 2 months had no significant difference, except the variability of DBP during wakefulness ( $p<0.05$ ). We didn't observe statistically significant difference in terms of the nighttime BP reduction. However, nighttime BP reduction was higher in the evening dosing group: SBP – 4.1±11.1% (morning group), 7.8±7.9% (evening group) and DBP – 8.9±11.0% (morning group) and 10.2±5.5% (evening group). Blood tests were in the normal range during the whole study.

**Conclusion.** A fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg (Noliprel A Bi-forte) is effective and safe in patients with both normal and with insufficient degree of reduction in BP at night. Prescription of medication in the evening in non-dipper patients can have the added benefit on the BP profile. Further research is needed.

**Key words:** chronotherapy, arterial hypertension, non-dippers, perindopril, indapamide, fixed combination.

<sup>✉</sup>alelitvin@yandex.ru

**For citation:** Aksenova A.V., Elifimova E.M., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 37–45.

## Введение

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) – метод, позволяющий оценить уровень артериального давления (АД) в течение суток, проведенных пациентом в обычном для него режиме [1, 2]. Впервые описание измерений АД во время сна и отдыха было опубликовано L.Hillatal в 1898 г. [3]. В 1988 г. E.O'Brien и соавт. [4] ввели в медицинскую терминологию понятия «дипперы» и «нон-дипперы» (от англ. dipper), что позволило разделить пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на группы с нормальной (оптимальной) степенью ночного снижения (СНС) АД ( $10\% < СНС \text{ АД} < 20\%$ ) – «дипперы», с недостаточной СНС АД ( $0 < СНС \text{ АД} < 10\%$ ) – «нон-дипперы» или его повышением ( $СНС < 0\%$ ) – «найт-пикеры». В настоящее время проведение СМАД является необходимой процедурой для определения профиля АД и оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, в рекомендациях Европейского общества по гипертонии 2013 г. отдельно прописаны правила проведения и расшифровки СМАД.

Большинство исследований, посвященных недостаточному снижению уровня АД в ночные часы, показали увеличение риска развития ССО [5–10]. Тем более важной представляется проблема адекватного снижения уровня АД в ночное время у больных АГ. В течение последних лет активно обсуждается вопрос выбора времени назначений лекарственных препаратов. Результаты исследований хронотерапии [11, 12] позволяют сделать предположение о том, что время приема антигипертензивной терапии должно подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом его ритма жизни и суточного профиля АД. Такой подход позволяет увеличить число пациентов, сумевших изменить суточный профиль АД с профиля «нон-диппер» на профиль «диппер» и уменьшить риск ССО.

Назначение препаратов 1 раз в день по сравнению с двух- или многократным режимом дозирования увеличивает приверженность пациентов лечению за счет своей простоты. Такие лекарственные препараты, назначаемые 1 раз в день, должны адекватно контролировать уровень АД в течение всех 24 ч, поэтому одной из важных характеристик таких препаратов является «24-hour trough-to-peak ratio» (Т/Р) [13]. Данный показатель выражается в процентах и рассчитывается как отношение антигипертензивного эффекта препарата (по сравнению с эффектом плацебо) в конце 24-часового периода действия (перед следующим приемом препарата) к его максимальному эффекту. В 1990 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (The United States Food and Drug Administration – FDA) рекомендовало в качестве лекарственных препаратов для назначения 1 раз в день использовать только препараты с коэффициентом Т/Р не менее 50% [14, 15]. Чем более высоким является данный показатель, тем более продолжителен и равномерен эффект препарата, включая его действие в ночные и ранние утренние часы; соответственно, это обуславливает снижение риска серьезных нежелательных явлений.

Опубликован анализ клинических исследований, использовавших назначение препаратов 1 раз в день: 24 исследования с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и 34 исследования с блокаторами кальциевых каналов. Показатель Т/Р в основном колебался в пределах от 10 до 80%, и только 5 агентов из изученных продемонстрировали высокую 24-часовую эффективность с показателем Т/Р до 100%: периндоприл, трандолаприл, амлодипин, лацидипин и верапамил. Т/Р периндоприла (2–16 мг) составлял 75–100%. Объединенные данные 216 пациентов с АГ позволили рассчитать Т/Р показатель для индапамида 1,5 мг и 2,5 мг. Через 2 мес приема Т/Р для систолического (САД)/диастолического АД (ДАД) индапамида 1,5 мг составил 89%/85%, а индапамида 2,5 мг – 104%/98% [16, 17].

В нашем исследовании в качестве антигипертензивной терапии использовалась комбинация периндоприла

10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте), назначаемая 1 раз в день. Снижение риска ССО при использовании ИАПФ было продемонстрировано во многих исследованиях. При этом наибольшие цифры снижения риска смерти от всех причин (–13%) показало исследование, в котором пациенты находились на терапии периндоприлом (отношение рисков 0,87; 95% доверительный интервал 0,81–0,93;  $p < 0,001$ ) [18–20]. Три исследования: ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET (34 242 пациента) – показали снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал 0,70–0,87;  $p < 0,001$ ). Полученные данные могут быть объяснены особенностями молекулы периндоприла: его длительной антигипертензивной активностью (Т/Р 75–100%) и воздействием на ключевые параметры, такие как периферическое АД, центральное давление, вариабельность АД (VarAD), среднее АД (СрАД) за 24 ч, ночное АД (АДн) [21–23].

## Характеристика исследования

Постмаркетинговое исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности назначения комбинации периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг у больных эссенциальной АГ, находящихся на неэффективной двух- и трехкомпонентной терапии, почти все пациенты принимали в качестве одного из препаратов ИАПФ/блокатор рецепторов ангиотензина. Дополнительный анализ проведен в группах «дипперов» и «нон-дипперов».

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте 18–75 лет: женщины, или находящиеся в периоде постменопаузы, или стерилизованные хирургическим путем; женщины фертильного возраста, не кормящие грудью и применяющие эффективный метод предупреждения беременности; амбулаторные пациенты с эссенциальной гипертензией без надлежащего контроля уровня АД (клиническое АД – АДкл: САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. включительно) на фоне приема двух- или трехкомпонентной терапии; прием исследуемого препарата в пределах 80–120%; подписанная форма информированного согласия.

Критериями исключения являлись следующие состояния:

- вторичная АГ;
- осложнения цереброваскулярного или кардиоваскулярного характера в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность);
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- клинически значимые нарушения ритма сердца;
- клинически значимые нарушения функции почек (тяжелая почечная недостаточность), печени (аспартат-аминотрансфераза и/или аланинаминотрансфераза и/или  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы);
- любое другое клинически важное почечное, гематологическое, метаболическое, неврологическое, желудочно-кишечное, печеночное или легочное расстройство или дисфункция, не позволяющая пациенту принимать участие в исследовании (по мнению исследователя);
- злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами;
- наличие в анамнезе аллергии, гиперчувствительности, непереносимости или противопоказания к индапамиду или ИАПФ;
- любое другое заболевание и/или состояние, которое, по мнению исследователя, не позволит пациенту до конца оставаться в исследовании, или повышает риск для пациента, или способно помешать оптимальному участию в исследовании в плане достижения целей исследования.

## Дизайн исследования

Рандомизированное исследование в параллельных группах (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования.



Таблица 1. Характеристика пациентов

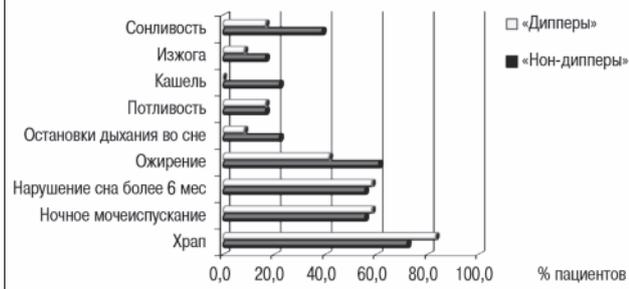
Возраст, лет	56±9,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±5,3
Длительность АГ, годы	7,1±5,8
Индекс десатурации, событий в час	17,3±7,6

Таблица 2. Характеристика пациентов групп «дипперов» и «нон-дипперов»

	«Нон-дипперы»	«Дипперы»	p
Возраст, лет	55,7±9,6	56,7±8,6	ns
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3±5,6	29,1±4,8	ns
Длительность АГ, годы	7,6±6,1	6,7±4,8	ns
Индекс десатурации, событий в час	16,1±8,6	20,4±3,8	ns
Шкала сонливости Эпфорты, баллы	5,3±2,6	5,0±2,0	ns
Показатель PH SF-26	42,2±12,4	47,6±8,1	ns
Показатель MH SF-26	33,3±9,3	38,2±29,2	**

Здесь и далее в табл. 4–9, рис. 3, 4: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; ns>0,05.

Рис. 2. Процентное отношение положительных ответов на модифицированный опросник Страдинга пациентов групп «нон-дипперов» и «дипперов».



Разница данных параметров между группами на 2-м визите была статистически недостоверной. Характеристика пациентов групп «дипперов» и «нон-дипперов» представлена в табл. 2.

При анализе заполнения пациентами модифицированного опросника Страдинга (рис. 2) наличие отдельных жалоб распределилось в процентном отношении («нон-дипперы» и «дипперы» соответственно) следующим образом: храп (72,2%, 83,3%), ночное мочеиспускание (55,6%, 58,3%), нарушение сна более 6 мес (55,6%, 58,3%), ожирение (61,1%, 41,6%), остановки дыхания во сне (22,2%, 8,3%), потливость (16,7%, 16,7%), кашель (22,2%, 0%), изжога (16,7%, 8,3%), сонливость (38,9%, 16,7%).

## Результаты и обсуждение

### Динамика АДкл

АДкл измерялось на 1 и 2-м визитах: при включении в исследование и через 8 нед приема периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг. Через 4 нед после начала исследования проводился дополнительный визит для оценки

Рис. 3. Динамика показателей АДкл в группе «нон-дипперов».

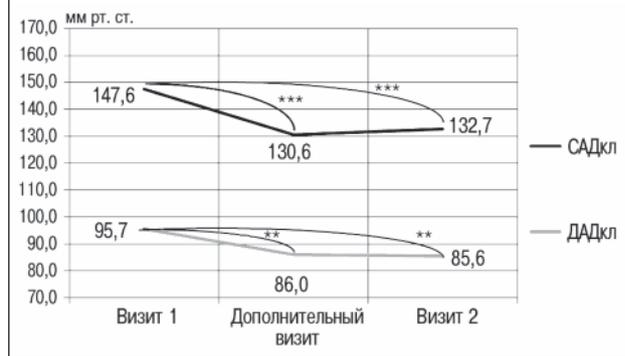
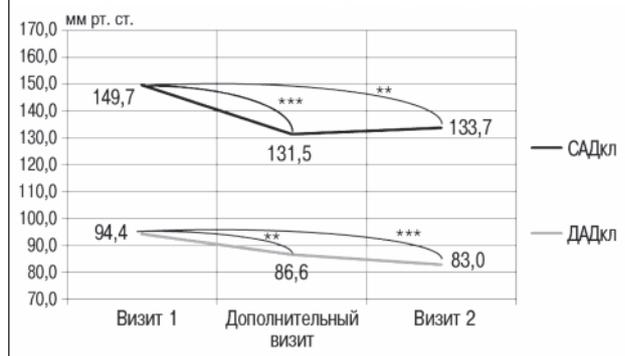


Рис. 4. Динамика показателей АДкл в группе «дипперов».



комплаентности пациентов и необходимости добавления дополнительных антигипертензивных препаратов. COMPLAINTNESS OF ALL PATIENTS WAS WITHIN THE RANGE OF NORMAL VALUES (>80% AND <120%). AD WAS LOWERED ALREADY BY 4 WEEKS, AND ADDITIONAL ANTIHYPERTENSIVE DRUGS WERE NOT APPOINTED. ADCl AND DAADCl STATISTICALLY RELIABLY DECREASED ALREADY BY 4 WEEKS (ADCl/DAADCl WERE 147,6±10,0/95,7±12,4 mm Hg. ST. AT THE INITIAL VISIT, 130,6±8,9/86,0±6,0 mm Hg. ST. BY 4 WEEKS AND 132,7±11,0/85,6±8,3 mm Hg. ST. BY 8 WEEKS).

В группе «дипперов» (рис. 4) значения АД на этих визитах были следующими: 149,7±10,2/94,4±8,0 мм рт. ст. – исходно, через 4 нед – 131,5±8,8/86,7±5,9 мм рт. ст. и 133,7±11,7/83,0±9,1 мм рт. ст. – через 8 нед исследования (рис. 4). Уровни САДкл и ДАДкл были также статистически достоверно ниже на визите через 4 нед по сравнению с исходными значениями; между показателями АД через 4 и 8 нед статистически значимой разницы не было. Между группами «нон-дипперов» и «дипперов» уровни АДкл значимо не различались.

При анализе с помощью измерения АДкл и СМАД числа пациентов, достигших целевых значений АД, мы получили следующие цифры: в группе «нон-дипперов» 11 человек из 18 (61,1%) достигли целевых значений АД по данным клинического измерения на 2-м визите, по данным среднедневных значений СМАД – 12 из 18 (66,6%), по данным средненочных значений СМАД – 11 из 18 (61,1%); по данным СМАД; по данным среднедневных значений СМАД – 6 из 12 (50%), средненочных значений СМАД – 9 из 12 человек (75%); табл. 3.

### Динамика профиля СМАД

При проведении анализа изменения суточного профиля АД в группе «нон-дипперов» исходно и на 2-м визите (табл. 4) было выявлено статистически значимое снижение таких параметров, как: среднедневные значения САД (СрСАДдн), индекс времени САД и ДАД днем (ИВСАДдн, ИВДАДдн), средние значения САД и ДАД в ночные часы

(СрСАДн, СрДАДн). Уровень СрСАДн снизился с  $149,4 \pm 11,7$  до  $129,8 \pm 10,6$  мм рт. ст., ИВСАДн – с  $79,8 \pm 21,6$  до  $35,3 \pm 26,6\%$ , ИВДАДн – с  $71,3 \pm 25$  до  $28,7 \pm 25,9\%$ , СрСАДн – с  $146,6 \pm 16,1$  до  $121,8 \pm 15,7$  мм рт. ст., СрДАДн – с  $86,2 \pm 9,2$  до  $70,3 \pm 6,5$  мм рт. ст. При этом СрДАДн, ВарСАД и ВарДАД днем и в ночные часы, ИВСАДн и ИВДАДн, величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД изменялись статистически недостоверно. СНС САД статистически достоверно увеличилась с  $1,9 \pm 5,8$  до  $6,2 \pm 9,3\%$ , СНС ДАД также целиком по группе приблизилась к нормальному значению (с  $6,2 \pm 3,9$  до  $9,6 \pm 8,2\%$ ), однако эти изменения не имели статистической значимости.

В зависимости от режима приема препарата группа «нон-дипперов» была дополнительно разделена на группы вечернего и утреннего приема препаратов. Небольшое число пациентов «нон-дипперов», принимающих препараты в утреннее время ( $n=8$ ), объясняет отсутствие статистической значимости изменения большинства анализируемых параметров, несмотря на выраженную динамику (табл. 5). Отмечалось статистически достоверное снижение значений СрСАДн с  $145,4 \pm 11,8$  до  $127,9 \pm 11,7$  мм рт. ст., ИВСАДн – с  $73,8 \pm 21,4$  до  $29,5 \pm 28,1\%$ , ВарДАДн – с  $11,4 \pm 1,7$  до  $11,6 \pm 2,8$  мм рт. ст. СНС АД повышалась (СНС САД – с  $2,9 \pm 2,2$  до  $4,1 \pm 11,1\%$ , СНС ДАД – с  $6,4 \pm 4,4$  до  $8,9 \pm 11,0\%$ ). Статистической значимости эти изменения не имели.

В группе «нон-дипперов» ( $n=10$ ), которым препараты были назначены в вечернее время (табл. 6), отмечалась по-

ложительная динамика практически всех параметров СМАД, более выраженными и статистически значимыми были изменения ДАДн, тогда как в группе утреннего приема, напротив, статистическая значимость превалировала в показателях САДн, СрДАДн снизилось с  $94,7 \pm 9,2$  до  $79,2 \pm 7,7$  мм рт. ст., ИВДАДн – с  $84,7 \pm 24,7$  до  $30,6 \pm 23,5\%$ . В ночные часы статистически значимо снижалось СрСАДн с  $150,8 \pm 19,2$  до  $121,4 \pm 18,6$  мм рт. ст. и повышалась СНС САД – с  $1,2 \pm 7,7$  до  $7,8 \pm 7,9\%$ . СНС ДАД повышалась с  $6,1 \pm 3,7$  до  $10,2 \pm 5,5\%$  ( $p > 0,05$ ). Показатели СрСАДн, ИВСАДн, ВарСАД и ВарДАД в дневные и ночные часы, СрДАДн, ИВСАДн, среднего пульсового АД, величины и скорости утреннего подъема АД статистически значимо не изменялись.

При сравнении исходных показателей профилей СМАД в группах «нон-дипперов» утреннего и вечернего режимов приема препаратов (табл. 7) показатели статистически достоверно не различались между собой. Исключение составил показатель величины утреннего подъема ДАД –  $43,3 \pm 14,5$  (группа утреннего приема) и  $37,6 \pm 15,7$  (группа вечернего приема).

При сравнении показателей профиля «нон-диппер» разных групп приема на завершающем визите (табл. 8) отмечалась достоверно меньшая ВарДАДн в группе вечернего приема препарата. ВарДАДн в группе утреннего приема составила  $11,6 \pm 2,8$ , тогда как в группе вечернего приема –  $10,3 \pm 3,4$  мм рт. ст. Необходимо заметить, что оба показателя находятся в пределах «нормальных» значений. ВарСАДн также была ниже в группе вечернего приема ( $12,4 \pm 3,1$  по сравнению с  $14,4 \pm 3,7$  в группе утреннего приема), но эти различия не были статистически значимы. В ночные часы ВарАД статистически достоверно не различалась и была в пределах нормальных значений. Среднедневные значения САД и ДАД в обеих группах были в пределах нормальных значений: в группе пациентов, принимавших лекарственные препараты утром, СрСАДн составило  $127,9 \pm 11,7$  мм рт. ст., СрДАДн –  $77,1 \pm 10,0$  мм рт. ст.; в группе принимавших лекарства вечером СрСАДн –  $131,3 \pm 10,1$  мм рт. ст., СрДАДн –  $79,2 \pm 7,7$  мм рт. ст. Средние значения АД ночью составили  $122,3 \pm 12,3$  (СрСАДн) и  $69,8 \pm 6,6$  (СрДАДн) в группе утрен-

**Таблица 3. Процент пациентов, достигших целевых значений АД, по данным разных методов измерений и в зависимости от времени приема препаратов**

	АДкл		Средне-дневные значения СМАД		Средне-ночные значения СМАД	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа «нон-дипперов» ( $n=18$ )	11	61,1	12	66,6	11	61,1
Группа «дипперов» ( $n=12$ )	9	75	6	50	9	75

**Таблица 4. Показатели профиля СМАД «нон-дипперов» ( $n=18$ ) на визите 1 (исходно) и визите 2**

	Визит 1 (исходно), средние значения $\pm$ стандартное отклонение	Визит 2, средние значения $\pm$ стандартное отклонение	$p$
СрСАДн, мм рт. ст.	$149,4 \pm 11,7$	$129,8 \pm 10,6$	**
СрДАДн, мм рт. ст.	$94,7 \pm 12,3$	$78,3 \pm 8,6$	ns
ИВСАДн, %	$79,8 \pm 21,6$	$35,3 \pm 26,6$	**
ИВДАДн, %	$71,3 \pm 25,0$	$28,7 \pm 25,9$	**
ВарСАДн	$13,8 \pm 3,0$	$13,3 \pm 3,4$	ns
ВарДАДн	$11,0 \pm 2,5$	$10,9 \pm 3,1$	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	$146,6 \pm 16,1$	$121,8 \pm 15,7$	**
СрДАДн, мм рт. ст.	$86,2 \pm 9,2$	$70,3 \pm 6,5$	**
ИВСАДн, %	$93,9 \pm 9,0$	$46,2 \pm 35,0$	ns
ИВДАДн, %	$85,4 \pm 15,0$	$46,3 \pm 25,7$	ns
ВарСАДн	$16,1 \pm 7,0$	$11,7 \pm 2,8$	ns
ВарДАДн	$11,7 \pm 4,9$	$9,8 \pm 2,2$	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	$58,6 \pm 8,7$	$52,1 \pm 9,9$	**
СНС САД, %	$1,9 \pm 5,8$	$6,2 \pm 9,3$	*
СНС ДАД, %	$6,2 \pm 3,9$	$9,6 \pm 8,2$	ns
Величина утреннего подъема САД	$50,4 \pm 21,8$	$47,4 \pm 14,2$	ns
Величина утреннего подъема ДАД	$40,1 \pm 15,0$	$36,2 \pm 12,2$	ns
Скорость утреннего подъема САД	$34,1 \pm 24,9$	$22,9 \pm 18,4$	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	$25,8 \pm 37,2$	$23,1 \pm 21,0$	ns

**Таблица 5. Показатели профиля СМАД (группа «нон-дипперов») на визите 1 (исходно) и на визите 3 в группе утреннего приема препарата (n=8)**

	Исходно (1-я точка), средние значения ± стандартное отклонение	2-я точка, средние значения ± стандартное отклонение	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	145,4±11,8	127,9±11,7	**
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,8±16,1	77,1±10,0	ns
ИВСАДдн, %	73,8±21,4	29,5±28,1	*
ИВДАДдн, %	66,4±26,2	26,3±30,2	ns
ВарСАДдн	13,0±2,0	14,4±3,7	ns
ВарДАДдн	11,4±1,7	11,6±2,8	*
СрСАДн, мм рт. ст.	141,3±10,0	122,3±12,3	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	82,8±7,2	69,8±6,6	ns
ИВСАДн, %	90,1±11,7	50,1±36,3	ns
ИВДАДн, %	76,6±15,5	46,5±26,9	ns
ВарСАДн	16,4±6,8	12,3±2,9	ns
ВарДАДн	12,3±5,8	9,8±2,7	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	57,4±8,2	51,1±10,1	*
СНС САД, %	2,9±2,2	4,1±11,1	ns
СНС ДАД, %	6,4±4,4	8,9±11,0	ns
Величина утреннего подъема САД	59,0±25,6	48,1±12,3	ns
Величина утреннего подъема ДАД	43,3±14,5	38,6±10,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	43,4±31,8	22,5±18,2	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	19,6±13,7	20,4±19,7	**

**Таблица 6. Показатели профиля СМАД в группе «нон-дипперов» на визите 1 (исходно) и на визите 2 в группе вечернего приема препарата (n=10)**

	Исходно (1-я точка)	2-я точка	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	152,6±11,2	131,3±10,1	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,7±9,2	79,2±7,7	**
ИВСАДдн, %	84,7±21,5	39,9±25,8	ns
ИВДАДдн, %	75,2±24,7	30,6±23,5	*
ВарСАДдн	14,5±3,6	12,4±3,1	ns
ВарДАДдн	10,7±3,1	10,3±3,4	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	150,8±19,2	121,4±18,6	**
СрДАДн, мм рт. ст.	89,0±9,9	70,8±6,8	ns
ИВСАДн, %	96,9±4,9	43,0±35,4	ns
ИВДАДн, %	92,5±10,7	46,1±26,1	ns
ВарСАДн	15,8±7,5	11,±2,8	ns
ВарДАДн	11,3±4,4	9,8±1,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	59,5±9,3	52,9±10,2	ns
СНС САД, %	1,2±7,7	7,8±7,9	*
СНС ДАД, %	6,1±3,7	10,2±5,5	ns
Величина утреннего подъема САД	43,6±16,6	46,8±16,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	37,6±15,7	34,3±14,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	26,7±15,8	23,3±19,5	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	30,7±49,1	25,3±22,8	ns

Таблица 7. Сравнение исходных показателей профиля СМАД («нон-дипперы») в группе утреннего и вечернего приема препарата

	Группа утреннего приема (n=8)	Группа вечернего приема (n=10)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	145,4±11,8	152,6±11,2	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,8±16,1	94,7±9,2	ns
ИВСАДдн, %	73,8±21,4	84,7±21,5	ns
ИВДАДдн, %	66,4±26,2	75,2±24,7	ns
ВарСАДдн	13,0±2,0	14,5±3,6	ns
ВарДАДдн	11,4±1,7	10,7±3,1	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	141,3±10,0	150,8±19,2	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	82,8±7,2	89,0±9,9	ns
ИВСАДн, %	90,1±11,7	96,9±4,9	**
ИВДАДн, %	76,6±15,5	92,5±10,7	ns
ВарСАДн	16,4±6,8	15,8±7,5	ns
ВарДАДн	12,3±5,8	11,3±4,4	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	57,4±8,2	59,5±9,3	ns
СНС САД, %	2,9±2,2	1,2±7,7	ns
СНС ДАД, %	6,4±4,4	6,1±3,7	ns
Величина утреннего подъема САД	59,0±25,6	43,6±16,6	ns
Величина утреннего подъема ДАД	43,3±14,5	37,6±15,7	**
Скорость утреннего подъема САД	43,4±31,8	26,7±15,8	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	19,6±13,7	30,7±49,1	ns

Таблица 8. Сравнение показателей профиля СМАД («нон-дипперы») в группе утреннего и вечернего приема препарата на визите 2

	Группа утреннего приема (n=8)	Группа вечернего приема (n=10)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	127,9±11,7	131,3±10,1	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	77,1±10,0	79,2±7,7	ns
ИВСАДдн, %	29,5±28,1	39,9±25,8	ns
ИВДАДдн, %	26,3±30,2	30,6±23,5	ns
ВарСАДдн	14,4±3,7	12,4±3,1	ns
ВарДАДдн	11,6±2,8	10,3±3,4	*
СрСАДн, мм рт. ст.	122,3±12,3	121,4±18,6	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	69,8±6,6	70,8±6,8	ns
ИВСАДн, %	50,1±36,3	43,0±35,4	ns
ИВДАДн, %	46,5±26,9	46,1±26,1	ns
ВарСАДн	12,3±2,9	11,2±2,8	ns
ВарДАДн	9,8±2,7	9,8±1,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	51,1±10,1	52,9±10,2	ns
СНС САД, %	4,1±11,1	7,8±7,9	ns
СНС ДАД, %	8,9±11,0	10,2±5,5	ns
Величина утреннего подъема САД	48,1±12,3	46,8±16,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	38,6±10,0	34,3±14,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	22,5±18,2	23,3±19,5	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	20,4±19,7	25,3±22,8	ns

Таблица 9. Сравнение показателей исходного профиля СМАД в группах «дипперов» и «нон-дипперов»

	Исходно (1-я точка), «дипперы» (n=12)	Исходно (1-я точка), «нон-дипперы» (n=18)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	146,3±9,2	149,4±11,7	*
СрДАДдн, мм рт. ст.	89,8±10,4	94,7±12,3	ns
ИВСАДдн, %	78,7±24,2	79,8±21,6	***
ИВДАДдн, %	64,1±29,2	71,3±25,0	*
ВарСАДдн	12,1±4,0	13,8±3,0	ns
ВарДАДдн	10,3±3,0	11,0±2,5	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	126,0±6,9	146,6±16,1	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	74,1±8,0	86,2±9,2	ns
ИВСАДн, %	65,2±22,3	93,9±9,0	ns
ИВДАДн, %	58,5±23,3	85,4±15,0	**
ВарСАДн	12,8±4,8	16,1±7,0	ns
ВарДАДн	11,1±3,0	11,7±4,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	54,8±8,5	58,6±8,7	ns
СНС САД, %	14,5±3,4	1,9±5,8	ns
СНС ДАД, %	18,5±3,6	6,2±3,9	ns
Величина утреннего подъема САД	49,2±15,8	50,4±21,8	ns
Величина утреннего подъема ДАД	34,5±8,2	40,1±15,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	19,5±9,8	34,1±24,9	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	13,2±6,9	25,8±37,2	ns

Таблица 10. Сравнение показателей профиля СМАД в группах «дипперов» и «нон-дипперов», 2-я точка

	2-я точка, «дипперы» (n=12)	2-я точка, «нон-дипперы» (n=18)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	132,8±8,8	129,8±10,6	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	81,5±7,3	78,3±8,6	ns
ИВСАДдн, %	44,3±25,6	35,3±26,6	ns
ИВДАДдн, %	33,1±27,5	28,7±25,9	ns
ВарСАДдн	13,2±3,5	13,3±3,4	ns
ВарДАДдн	10,8±2,5	10,9±3,1	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	116,5±10,9	121,8±15,7	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	69,5±9,0	70,3±6,5	ns
ИВСАДн, %	32,9±33,3	46,2±35,0	ns
ИВДАДн, %	37,3±29,2	46,3±25,7	ns
ВарСАДн	11,0±2,5	11,7±2,8	ns
ВарДАДн	9,5±3,1	9,8±2,2	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	49,9±5,9	52,1±9,9	ns
СНС САД, %	11,2±5,6	6,2±9,3	ns
СНС ДАД, %	13,5±8,4	9,6±8,2	ns
Величина утреннего подъема САД	49,3±17,6	47,4±14,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	41,8±18,4	36,2±12,2	ns
Скорость утреннего подъема САД	27,0±23,2	22,9±18,4	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	33,3±34,8	23,1±21,0	ns

него приема и  $121,4 \pm 18,6$  и  $70,8 \pm 6,6$  мм рт. ст. соответственно в группе вечернего приема. ВарАД ночью между группами статистически достоверно не различалась и была в пределах нормальных значений: в группе утреннего приема ВарСАДн  $12,3 \pm 2,9$ , ВарДАДн  $9,8 \pm 2,7$ ; в группе вечернего приема  $11,2 \pm 2,8$  и  $9,8 \pm 1,9$  соответственно. Среднее пульсовое АД также не различалось между двумя группами:  $51,1 \pm 10,1$  мм рт. ст. в группе утреннего приема,  $52,9 \pm 10,2$  мм рт. ст. в группе вечернего приема. Интересные цифры СНС АД. Несмотря на отсутствие статистической значимости, и СНС САД, и СНС ДАД были выше в группе вечернего приема препарата (СНС САД  $7,8 \pm 7,9\%$  и СНС ДАД  $10,2 \pm 5,5\%$  против СНС САД  $4,1 \pm 1,1\%$  и СНС ДАД  $8,9 \pm 1,0\%$  в группе утреннего приема). Величина утреннего подъема АД не различалась в обеих группах: величина утреннего подъема САД  $48,1 \pm 12,3$  мм рт. ст., ДАД –  $38,6 \pm 10,0$  мм рт. ст. в группе утреннего приема, в группе вечернего приема – величина утреннего подъема САД  $46,8 \pm 16,2$  мм рт. ст., ДАД  $34,3 \pm 14,0$  мм рт. ст. Скорость утреннего подъема АД также не отличалась: САД/ДАД –  $22,5 \pm 18,2/20,4 \pm 19,7$  мм рт. ст. в группе утреннего приема,  $23,3 \pm 19,5/25,3 \pm 22,8$  – в группе вечернего приема.

Исходные параметры СМАД групп пациентов, составивших группу «дипперов» и «нон-дипперов» (табл. 9), статистически достоверно различались по ряду параметров: СрСАДдн («дипперы»/«нон-дипперы»  $146,3 \pm 9,2/149,4 \pm 11,7$  мм рт. ст.), ИВСАДдн ( $78,7 \pm 24,2/79,8 \pm 21,6\%$ ), ИВДАДн ( $64,1 \pm 29,2/71,3 \pm 25,0$ ). СНС САД/ДАД составила  $14,5 \pm 3,4/18,5 \pm 3,6$  в группе «дипперов»,  $1,9 \pm 5,8/6,2 \pm 3,9$  в группе «нон-дипперов».

Через 2 мес терапии (2-я точка; табл. 10) значения СМАД в обеих группах статистически достоверно не отличались друг от друга. Средние значения САД и ДАД в дневные и ночные часы были близки к целевым значениям АД:  $135/85$  мм рт. ст. (день) и  $120/75$  (ночь). СрСАДдн/СрДАДдн –  $132,8 \pm 8,8/69,5 \pm 9,0$  мм рт. ст. («дипперы»),  $129,8 \pm 10,6/70,3 \pm 6,5$  мм рт. ст. («нон-дипперы»); СрСАДн/СрДАДн –  $116,5 \pm 10,9/69,5 \pm 9,0$  мм рт. ст. («дипперы»),  $121,8 \pm 15,7/70,3 \pm 6,5$  («нон-дипперы»).

### Безопасность и переносимость терапии

При включении в исследование и через 8 нед показатели общего и биохимического анализов крови статистически достоверно не изменялись и оставались в пределах нормальных значений, что свидетельствует о безопасности лечения.

### Выводы

Через 8 нед приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) в обеих группах «нон-дипперов»: и вечернего, и утреннего приема – отмечалась положительная динамика практически всех параметров СМАД. При этом в группе вечернего приема препарата более выраженными и статистически значимыми были изменения ДАДдн, тогда как в группе утреннего приема, напротив, в показателях САДдн; в этой группе в ночные часы статистически значимо снижались СрСАДн и СНС САД. Небольшое число пациентов в исследуемых группах могло привести к недостижению статистической значимости остальных показателей. Был отмечен равнозначно хороший эффект с достижением целевых цифр АД вне зависимости от времени приема препарата. СНС АД (как систолического, так и диастолического) была более выражена (статистически недостоверно) в группе вечернего приема лекарств. При исходном сравнении характеристик групп «нон-дипперов» и «дипперов» был выявлен статистически значимо более низкий показатель психологического компонента здоровья (МН) опросника SF-36 в группе «нон-дипперов». Через 8 нед приема отмечалось его статистически достоверное повышение. Разница значений параметров физического и психологического здоровья между группами на 2-м визите была статистически недостоверной.

Комбинированный препарат Нолипрел А Би-Форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) может быть рекомендован как для утреннего, так и для вечернего назначения пациентам как с нормальным суточным профилем АД, так и с исходно недостаточно выраженным снижением АД в ночные часы.

### Литература/References

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–9.
- Palmas W, Pickering TG, Teresi J et al. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension* 2009; 53: 120–7.
- Hill L. Arterial pressure in man while sleeping, resting, waking, bathing. *J Physiol (London)* 1898; 22: xxvi–xxix.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med* 2007; 65 (4): 127–31.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13: 325–32.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1090–8.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645–53.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–70.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 69–76.
- Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 125–33.
- Zannad F. Practical relevance of the 24-hour trough: peak ratio of antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl* 1995; 13 (2): S109–S112.
- Meredith PA, Elliott HL. FDA guidelines on trough: peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl. 5): S26–S30.
- Meredith PA. New FDA guidelines on the treatment of hypertension: comparison of different therapeutic classes according to trough/peak blood pressure responses. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87 (11): 1423–9.
- Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (4): 673–8.
- Guez D, Mallion JM, Degaute JP et al. Treatment of hypertension with indapamide 1.5 mg sustained-release form: synthesis of results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89 (Spec 4): 17–25.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. 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. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH et al; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine-versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54 (4): 724–30.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
- Dolan E, Stanton AV, Thom S et al. ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patient – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 876–85.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3). / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3). [in Russian]

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com