ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 2–3 СТЕПЕНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ЭНАЛАПРИЛА ИЛИ ЛОЗАРТАНА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

А.А. Кудрявцев¹, А.С. Рязанов¹, Н.Н. Еременко^{1*}, С.А. Киреев²

¹ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова.
119991 Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

² Эндокринологический научный центр. 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Достижение целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией 2–3 степени при применении фиксированных комбинаций эналаприла или лозартана с гидрохлортиазидом

А.А. Кудрявцев¹, А.С. Рязанов¹, Н.Н. Еременко^{1*}, С.А. Киреев²

¹ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

² Эндокринологический научный центр. 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Цель. Сравнить влияние фиксированных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) или антагониста рецепторов ангиотензина II (лозартан) с диуретиком (гидрохлортиазид; ГХТ) на уровень «офисного» артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 2–3 степени.

Материал и методы. В исследование включены 73 больных (34 мужчины и 39 женщин) АГ 2–3 степени в возрасте 45–55 лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1 группы (n=34) получали фиксированную комбинацию эналаприла с ГХТ; пациенты 2 группы (n=39) – фиксированную комбинацию лозартана с ГХТ. Длительность исследования 24 нед. Всем больным проводили измерение «офисного» АД по Короткову исходно и на фоне терапии.

Результаты. Комбинация лозартана с ГХТ имела более выраженное влияние на уровень систолического АД (снижение со 176,1±2,77 до 122,3±1,54 мм рт.ст.) по сравнению с комбинацией эналаприла с ГХТ (снижение со 172,4±1,62 до 129,8±3,4 мм рт.ст.) через 12 нед лечения (p<0,05). Отмечена высокая частота достижения целевого АД у пациентов 1 и 2 групп (83% и 86%, соответственно).

Заключение. Фиксированные комбинации эналаприла или лозартана с ГХТ имеют высокую эффективность и могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии у пациентов с АГ 2–3 ст.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированная комбинация, эналаприл, лозартан, гидрохлортиазид.

РФК 2010;6(6):832–836

Achievement of target blood pressure level in patients with arterial hypertension of 2–3 degree with fixed combination of enalapril or losartan with hydrochlorothiazide

A.A. Kudryavtsev¹, A.S. Ryzanov¹, N.N. Eremenko^{1*}, S.A. Kireev²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

² Endocrinology Research Center. Ul. Dmitry Ulyanov 11, Moscow, 117036 Russia

Aim. To compare the effects of fixed combinations of angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril) or angiotensin II receptor antagonist (losartan) with diuretic (hydrochlorothiazide, HCT) on the "office" blood pressure (BP) level in patients with arterial hypertension (HT) of 2–3 degrees.

Materials and methods. Patients (n=73; 34 men and 39 women; aged 50.5±5.8) with HT of 2–3 degrees were included in the study. Patients were randomized into 2 groups: patients of group 1 (n=34) received a fixed combination of enalapril with HCT; patients (n=39) of group 2 – a fixed combination of losartan with HCT. The study duration was 24 weeks. "Office" BP levels (Korotkov method) were evaluated.

Results. Combination of losartan with HCT shown more prominent effect on systolic BP (reduction from 176.1±2.77 to 122.3±1.54 mm Hg) in comparison with combination enalapril with HCT (reduction from 172.4±1.62 to 129.8±3.4 mm Hg) after 12 weeks of treatment (p<0.05). High frequency of target BP level achievement was observed in patients of groups 1 and 2 (83% and 86% respectively).

Conclusion. The fixed combination of enalapril or losartan with HCT has high efficacy and can be recommended as initial therapy in patients with HT of 2–3 degree.

Key words: arterial hypertension, a fixed combination, enalapril, losartan, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):832–836

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ernat@mail.ru

Введение

Артериальная гипертония (АГ) – заболевание, характеризующееся повышением систолического (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) от 140/90 мм рт.ст. и более. АГ является актуальной проблемой современной медицины.

Сведения об авторах:

Кудрявцев Алексей Афанасьевич – старший лаборант курса кардиологии кафедры семейной медицины ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Рязанов Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, зав. курсом кардиологии той же кафедры

Еременко Наталья Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропаганды внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Киреев Сергей Анатольевич – заместитель директора ЭНЦ по развитию и инновациям

В ряде крупных международных исследований, в которых принимали участие десятки тысяч больных АГ, показано, что снижение артериального давления (АД) приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1–6]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) определен целевой уровень АД, при котором риск осложнений сведен к минимальному [1].

В настоящее время возможно использование 2 стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или дозы лекарственного средства при необходимости [7]. Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетиче-

ские механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;

- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;

- обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [7].

В исследовании HOT, которое включало 18790 пациентов с АГ из 26 стран в возрасте 50-80 лет, на момент включения монотерапию получали 59% исследуемых, а через 3,2 года - только 32% [1]. Кроме того, в этом исследовании была продемонстрирована большая частота достижения целевого уровня ДАД на фоне применения комбинированной терапии. В крупных клинических исследованиях добиться целевого снижения АД у больных с АГ удавалось лишь при использовании у многих из них комбинации двух и более препаратов [2-6]. В исследовании SHER число таких больных составило 45% [2], ALLHAT – 62% [3], STOP-Hypertension – 66% [4], INVEST – 80% [5], LIFE – 92% [6]. Поэтому в настоящее время изменилась тактика ведения пациентов с АГ 2-3 степени. По рекомендациям Седьмого американского объединенного комитета (2003), Европейского общества по артериальной гипертензии (2003, 2007), Всероссийского научного общества кардиологов (2008), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2008), лечение АГ 2-3 степени следует начинать с комбинированной терапии, предпочтительнее с фиксированных комбинаций [7]. По данным одной из крупнейших российских фармакоэпидемиологических программ ПИФАГОР, комбинированную терапию получают 82% пациентов с АГ [8].

Все большую популярность приобретают так называемые фиксированные комбинации, содержащие два компонента в одной таблетке. Ведущие позиции занимают комбинации диуретик и ингибитор АПФ, а также диуретик и антагонист рецепторов ангиотензина II. Они усиливают антигипертензивный эффект за счет суммации действия, нейтрализуют побочные эффекты, позволяют блокировать так называемые контррегуляторные механизмы подъема АД. Установлено, что в ответ на увеличение диуреза под действием диуретиков происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Назначение комбинации диуретика с ингибитором АПФ или антагонистом ангиотензиновых рецепторов позволяют нейтрализовать данный контррегуляторный механизм и усилить антигипертензивный эффект комбинаций [9].

Целью исследования было сравнить влияние фиксированных комбинаций диуретика (гидрохлорти-

азид; ГХТ) с ингибитором АПФ (эналаприл) или антагонистом рецепторов ангиотензина II (лозартан) на уровень «офисного» АД у пациентов с эссенциальной АГ 2-3 степени.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе терапевтических отделений ГКБ №23 г. Москвы в соответствии с Хельсинской декларацией. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты были информированы о проведении исследования и подписали информированное согласие.

В исследование были включены 73 больных (34 мужчины и 39 женщин) АГ 2-3 степени в возрасте 45-55 лет. Предшествующая антигипертензивная терапия не обеспечивала адекватный контроль АД. Всем пациентам применяемые до исследования антигипертензивные препараты были отменены за 7 дней до исследования.

Помимо стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, сывороточный креатинин, печеночные трансаминазы, билирубин, мочевиная кислота, глюкоза, калий, натрий) проводилось измерение «офисного» АД по Короткову (Н.С. Коротков, 1905). Измерение уровня АД проводили в положении сидя трижды с интервалом 5 минут с расчетом среднего показателя.

Пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы в зависимости от принимаемого антигипертензивного препарата. Пациенты первой группы (n=34) получали фиксированную комбинацию эналаприла малеата 20 мг и ГХТ 12,5 мг (Ко-ренитек, MSD), а пациенты второй группы (n=39) – комбинацию лозартана 50 мг и ГХТ 12,5 мг (Гизаар, MSD). Все пациенты были обеспечены дневниками самоконтроля для регистрации АД и побочных эффектов. Продолжительность наблюдения составила 24 недели. Лечение начиналось с приема 1 таблетки однократно в сутки утром. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась путем измерения «офисного» АД через 4 недели терапии. При недостижении целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.) дозу увеличивали до 2 таблеток один раз в день. Если еще через 4 недели АД не достигало целевых значений или же отмечалась непереносимость препарата, пациенты выбывали из исследования.

В течение 24 недель продолжили наблюдаться 59 пациентов, достигшие целевых значений «офисного» АД на 8-й неделе терапии (80,8% из обследованных больных).

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.), предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При оценке динамики по-

казателей на фоне лечения различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Обе группы были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям.

Вторую степень АГ имели 52 (71,2%) пациента, а третью 21 (28,8%). Перед включением в исследование антигипертензивную терапию получали 81%, из них ингибиторы АПФ — 31% пациентов, диуретики — 21%, бета-адреноблокаторы — 16%; антагонисты кальция — 7%, препараты центрального действия — 1% и другие препараты — 4,5% пациентов. Комбинированную антигипертензивную терапию принимали 51% пациентов.

По результатам данного исследования, оба препарата оказали выраженный антигипертензивный эффект (рисунок 1).

В 1-й группе больных к 4 неделе целевой уровень АД достигнут у 21 (61,8%) больных. Больным, не достигшим целевого уровня АД ($n=13$), доза препарата была увеличена вдвое. К 8-й неделе терапии целевой уровень АД был достигнут у 27 (79,4%) больных. Больные, не достигшие целевого уровня АД 6 (17,6%), были из исследования. У 1 пациента первой группы на 10-й день терапии был отмечен непродуктивный кашель, не проходящий в течение недели, что послужило поводом отмены изучаемого препарата, и больной выбыл из исследования. Через 24 недели в первой группе исходную дозу препарата получал 21 пациент, а 6 больных получали удвоенную дозу препарата. За 24 недели терапии в 1-й группе целевой уровень АД достигнут у 27 (79,4%) больных.

Во 2-й группе больных к 4 неделе лечения целевой уровень АД достигнут у 26 (66,7%) больных. Больным, не достигшим целевого уровня АД ($n=13$), доза препарата была увеличена вдвое. К 8-ой неделе терапии целевой уровень АД был достигнут у 32 (82%) больных. Больные, не достигшие целевого уровня АД 7 (17,9%) были из исследования. Через 24 недели исходную дозу препарата принимали 26 пациентов, а удвоенную дозу — 6 больных. Целевой уровень АД к концу исследования достигнут у 32 (82%) больных второй группы.

Безопасность и переносимость изучаемых препаратов (Ко-ренитек и Гизаар) оценивалась клинически и по результатам лабораторных исследований. Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии изучаемыми препаратами. Частота возникновения несущественных побочных эффектов, не требовавших отмены препарата (слабость, головная боль,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов с АГ 2-3 степени

Параметр	Группа 1 ($n=34$)	Группа 2 ($n=39$)
Средний возраст, лет*	52,3±2,8	50,8±4,7
Пол		
Муж, %	23,5%	23%
Жен, %	28%	26,5%
Степень АГ		
2-я, %	73,5%	61,5%
3-я, %	26,5%	38,5%
Длительность АГ, лет*	11,2±3,3	12,85±1,3
Курение, %	17%	21%
Абдоминальное ожирение, %	32%	28,8%
ИМТ, кг/м²*	28,4±3,4	29,3±1,4
САД, мм рт.ст.*	172,4±8,3	176,1±4,2
ДАД, мм рт.ст.*	98,2±6,1	99,4±4,1
Умеренная ГЛЖ (150 г < ММЛЖ < 200 г), %	25,3%	24,7%
Выраженная ГЛЖ (ММЛЖ > 200 г), %	22,4%	24,2%
СД 2 типа, %	5,1%	4,7%
Дисциркуляторная энцефалопатия, %	16,5%	18%
Креатинин, мкмоль/л*	120,3±4,7	122,4±1,9
Общий холестерин, ммоль/л*	5,76±0,22	6,11±0,17
ХС-ЛНП, ммоль/л*	3,59±0,19	3,92±0,3
ХС-ЛВП, ммоль/л*	0,99±0,04	1,19±0,07
ТГ, ммоль/л*	2,01±0,18	2,31±0,22
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л*	5,83±0,19	6,10±0,17
Мочевая кислота, мкмоль/л*	357,4±19,1	363,4±21,1
Калий, ммоль/л*	4,35±0,08	4,43±0,09

*Данные представлены в виде $M \pm m$; ИМТ — индекс массы тела, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СД — сахарный диабет, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды

потливость, кашель, диспепсия), не превышала 3% (2 пациента). В первой группе у 1 (3%) пациента был отмечен непродуктивный кашель на 10-й день терапии, не проходящий в течение недели, что послужило поводом отмены препарата, и пациент выбыл из исследования.

Достоверной динамики лабораторных показателей за время исследования не отмечено.

Концентрация ионов калия в крови в исследуемых группах пациентов с АГ 2-3 степени исходно была сопоставима и находилась в пределах референсных значений. После проведенной терапии уровень калия не подвергался достоверным изменениям.

Исходно у 67% пациентов отмечено небольшое повышение сывороточного креатинина до $120 \pm 5,3$

Рисунок 1. Динамика показателей «офисного» АД в исследуемых группах на фоне терапии в течение 24 недель (M±m)

мкмоль/л. После 24-недельной терапии исследуемыми препаратами не было отмечено статистически значимого изменения уровня креатинина.

Обсуждение результатов

Таким образом, результаты исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность изучаемых препаратов у пациентов с АГ 2-3 степени, что доказано в многочисленных плацебо-контролируемых и открытых клинических исследованиях [10-12]. Схожие результаты были получены в исследовании КЛИП-АККОРД, где аналогичная комбинация эналаприла с ГХТ показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у пациентов с АГ, целевых значений АД достигли 77% больных [11]. Высокую антигипертензивную активность комбинации лозартана с ГХТ отметили в своем исследовании Ратова Л.Г. и соавт. [12], где целевые уровни АД были достигнуты у 50% больных по САД и у 45% больных по ДАД на 6 неделе лечения. А в исследовании ЭЛЛА, проведенном в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, было отмечено, что целевой уровень АД при приеме послед-

ней комбинации достигнут в 76% случаев [13].

Скорость наступления стабильного антигипертензивного эффекта была сопоставима при применении обоих препаратов. Отмечено более выраженное влияние на уровень САД Гизаара (со $176,1 \pm 2,77$ до $122,3 \pm 1,54$ мм рт.ст.) по сравнению с Ко-ренитеком (со $172,4 \pm 1,62$ до $129,8 \pm 3,4$ мм рт.ст.) через 12 недель лечения ($p < 0,05$). Это заслуживает внимания, поскольку именно САД рассматривается как более сильный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ДАД [14]. Подобный результат был получен в исследовании ЭЛЛА, где было отмечено, что при приеме комбинации лозартана с ГХТ у больных умеренной АГ САД нормализовалось у 96% больных [13].

Заключение

У пациентов с АГ 2-3 степени на фоне 24-недельной терапии фиксированными комбинациями Ко-ренитек и Гизаар отмечен высокий процент достижения целевых значений «офисного» АД (79,4% и 82%, соответственно). Данные препараты могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии у пациентов с АГ 2-3 ст.

Литература

1. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
3. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
4. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778): 1281-5.
5. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks P. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32(5): 1228–37.
6. Dahlöf B., Devereux RB, Kjeldsen SE et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
7. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskuljarna terapija i profilaktika* 2008; 7(6) *Prilozhenie* 2; 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2; 1-32).
8. Leonova M.V., Belousov D.Ju., Analysis Group study PIFAGOR. The first Russian Pharmacoepidemiological study of hypertension. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika* 2002; 3: 47-53. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. Качественная клиническая практика 2002; 3: 47-53).
9. Ostroumova O.D., Golovina O.V. When should I start treatment of hypertension with fixed combinations? New trends. *Consilium Medicum* 2005; 7(1): 28-31. Russian (Остроумова О.Д., Головина О.В. Когда необходимо начинать лечение артериальной гипертонии с фиксированных комбинаций? Новые тенденции. *Consilium Medicum* 2005; 7(1): 28-31).
10. Afaunov R.H., Krutikov A.N., Kirienkov I.S. et al. Antihypertensive activity and effect on cardiac remodeling of long-term therapy by Renitec / Co-Renitec according to the study of RU-003. *Consilium Medicum* 2002; 8(5):173-176. Russian (Афаунов Р.Х., Крутиков А.Н., Кириенков И.С., и др. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренитеком/ко-ренитеком по данным исследования RU-003. *Consilium Medicum* 2002; 8(5):173-176).
11. Chazova I.E., Ratova L.G. Combined treatment of arterial hypertension (results of the international program CLIP-ACCORD). *Ter Arkh* 2009;81(5):60-4. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии (итоги международной программы КЛИП-АККОРД). *Тер архив* 2009;81(5): 60-63).
12. Ratova L.G., Ataullahanova D.M., Tolpygina S.N., Chazova I.E. Comparative assessment of antihypertensive and cardioprotective effects of losartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide. *Consilium Medicum* 2004; 6(2): 26-32. Russian (Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Сравнительная оценка антигипертензивного и кардиопротективного эффектов лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом. *Consilium Medicum* 2004; 6(2): 26-32).
13. Chihladze N.M., Sivakova O.A., Samedova H.F. et al. Comparative analysis of losatan and enalapril antihypertensive efficacy (ELLA trial). *Rational Pharmacother. Card.* 2008;1:44-48. Russian (Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Самедова Х.Ф. и др. Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА). *РФК* 2008; 1: 44-48).
14. Papademetriou V., Devereux R.B., Narayan P. et al. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1):768-74.

Поступила 04.12.2010

Принята в печать 05.12.2010