

РАМИПРИЛ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Николаев Н.А., Редькин Ю.В., Остапенко В.А., Тюрина М.В.

Омская государственная медицинская академия; городской клинический кардиологический диспансер

Резюме

Оценена клиническая эффективность комбинированной терапии пожилых больных (80 человек) гипертонической болезнью с использованием рамиприла, рамиприла, эналаприла, небиволола, индапамида.

Изучена динамика артериального давления, клинических и лабораторных показателей на фоне лечения комбинациями рамиприла-индапамида-небиволола и эналаприла-индапамида-небиволола. Показана более высокая клиническая эффективность и безопасность комбинации с использованием рамиприла. Выявлено, что комбинация с титрованием рамиприла продемонстрировала большую способность регулировать показатели систолического и диастолического артериального давления, чем комбинация с титрованием эналаприла.

Заключение: использование титруемой по рамиприлу комбинации рамиприл-индапамид-небиволол является предпочтительной для хронической терапии пожилых больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: рамиприл, гипертоническая болезнь, комбинированная терапия, эффективность.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — крупнейшая неинфекционная пандемия в мире — является одной из главных проблем современной кардиологии, так как прогрессирование ГБ прямо коррелирует с увеличением риска развития ее тяжелых осложнений, а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества [1-3].

Наиболее часто ГБ осложняется развитием субкортикальной артериосклеротической (гипертензивной) энцефалопатии, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения [4-6]. гипертоническая болезнь является причиной развития хронической сердечной недостаточности у жителей Европы в 53% случаев, у россиян — в 78% [7]. Повышение АД ускоряет течение атеросклеротического процесса [8, 9].

Присоединение осложнений значительно ухудшает прогноз ГБ и увеличивает затраты на лечение, в первую очередь — за счет увеличения доз и расширения ассортимента используемых антигипертензивных средств. Продолжающийся процесс старения населения способствует расширению спектра клинических проявлений и осложнений ГБ, прогрессирующих на фоне снижения компенсаторных возможностей организма. Важным при этом становится снижение ксенобиотической лекарственной нагрузки за счет использования высокоактивных веществ на фоне повышении комплаентности фармакотерапии за счет уменьшения кратности их приема.

Осложненная ГБ в пожилом возрасте требует комбинированной терапии с использованием препаратов разных групп, с различным механизмом действия. В настоящем исследовании оценивали эффективность антигипертензивной трехкомпонентной терапии комбинациями липофильного β 1-блокатора небиво-

лола, хлорбензамидного диуретика индапамида и липофильного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла.

Материал и методы

В исследование методом рандомизации включено 80 пациентов (40 мужчин, 40 женщин) 50-65 лет (медиана — 59), больных ГБ, с недостаточной клинической эффективностью проводимой терапии. До включения в исследование пациенты получали комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) II поколения эналаприла (Ренитек, Merck Sharp & Dohme B.V.) и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (Гипотиазид, Chinoin). Всех пациентов распределили в 2 группы исследования, по 40 человек в каждой.

После 96 часов периода «отмывания» препаратов предшествующей терапии пациентам первой группы была назначена комбинация липофильного β 1-селективного адреноблокатора III поколения небиволола (Небилет, Berlin Chemie AG / Menarini Group / Janssen-Cilag S.p.A.) в постоянной дозе 5 мг, хлорбензамидного диуретика индапамида в форме медленно-освобождения (Арифон-ретард, Laboratories Servier, Manufactured by Les LS Industrie) в постоянной дозе 1,5 мг и иАПФ II поколения рамиприла (Хартил, EGIS pharmaceuticals Ltd.) в титруемой дозе. Пациентам второй группы были назначена комбинация небиволола и индапамида в тех же дозах, а в качестве иАПФ — эналаприл в титруемой дозе.

Исследование проводили на протяжении 12 недель. По степени изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления оценивали клиническую эффективность, а по величине и динамике среднесуточных суммарных эффектив-

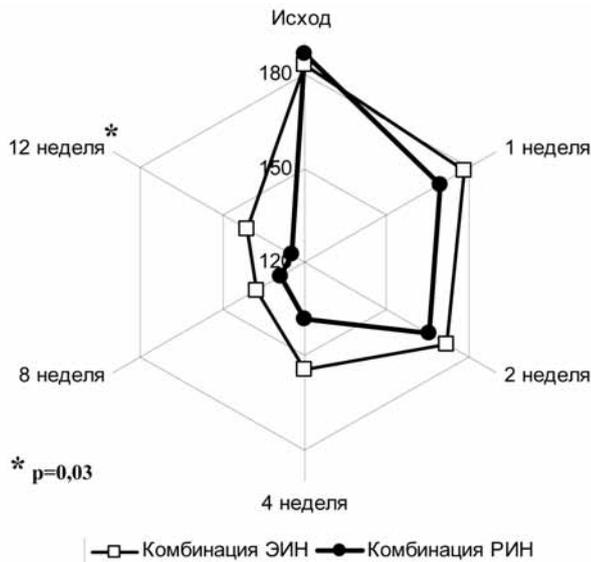


Рис. 1. Динамика систолического давления у больных на фоне проводимой терапии.

ных доз – прямую ксенобиотическую нагрузку изучаемых комбинаций.

Критериями клинической эффективности (Kkrit) для настоящего исследования установили достижение показателей САД и ДАД, соответствующих европейским рекомендациям [10], с учетом результатов лабораторного исследования маркерных показателей (билирубин, мочеви́на, креатинин, общий холестерин, липополипротеиды низкой плотности, глюкоза) и частотой развития нежелательных эффектов.

На всех этапах исследования статистическую значимость промежуточных и конечных результатов оценивали методами непараметрической статистики.

Результаты исследования

В первой группе исходная доза препаратов составила для рамиприла 1,25 мг/сутки, для индапамида – 1,5 мг/сутки и для небиволола – 5 мг/сутки, все в один прием (комбинация РИН), суммарная – 7,75 мг/сутки. Во второй группе (ЭИН) исходная доза препаратов составила для эналаприла 10 мг/сутки в 2 приема, для индапамида – 1,5 мг/сутки и для небиволола – 5 мг/сутки в один прием (комбинация ЭИН), суммарная – 16,5 мг/сутки. По уровню АД оценивали эффективность проводимого лечения и, при необходимости, дозу титровали по рамиприлу и эналаприлу до максимально эффективной, но не более 10 мг/сутки для рамиприла и 40 мг/сутки для эналаприла.

К 12 неделе исследования целевой уровень АД был достигнут у 38 пациентов в первой группе и у 31 пациента – во второй. Снижение САД (рис.1) у больных, получавших комбинацию РИН, составило 33,3%, ДАД – 30,6% (рис. 2), в то время как у больных, получавших комбинацию ЭИН, снижение САД составило

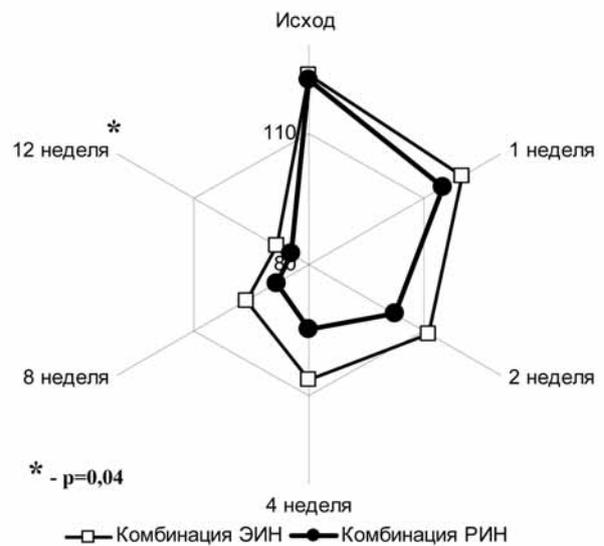


Рис. 2. Динамика диастолического давления у больных на фоне проводимой терапии.

22,9%, ДАД – 28,4% (во всех случаях: Wilcoxon; $p < 0,001$). В группе больных, получающих рамиприл, к завершению исследования был достигнут целевой уровень как САД, так и ДАД (полное соответствие Kkrit настоящего исследования). В группе больных, получающих эналаприл, при достаточном снижении ДАД целевые значения САД достигнуты не были (частичное соответствие Kkrit).

У больных, получавших комбинацию РИН, при лабораторном исследовании крови (билирубин, мочеви́на, креатинин, общий холестерин, ЛПНП, глюкоза) не было зафиксировано значимых изменений контролируемых параметров (Wilcoxon, $p > 0,05$ во всех случаях), что свидетельствует об исключительно низкой метаболической активности данной комбинации у обследуемых пациентов. Развитие нежелательных эффектов, зарегистрированное у 1 мужчины при повышении дозы рамиприла до 6,25 мг/сутки, проявлялось болью в эпигастральной области, сухостью во рту, жаждой, снижением аппетита. Указанные явления прекратились при уменьшении дозы рамиприла до 5 мг/сутки.

У больных, получавших комбинацию ЭИН, выявлено статистически значимое повышение уровня общего билирубина крови на 13,9% (Wilcoxon; $p = 0,0024$). Развитие нежелательных эффектов (сухой кашель) отмечали у 3 женщин при повышении дозы эналаприла выше 30 мг/сутки. В одном случае это потребовало снижения дозы эналаприла до 10 мг/сутки, после чего клинические проявления значительно уменьшились. В остальных случаях сухой кашель доставлял больным незначительное беспокойство, что не требовало коррекции лечения. Ни в одном случае развитие нежелательных реакций не привело к прекращению лечения.

Ксенобиотическую нагрузку оценивали по изменению средней суточной дозы титруемых препаратов (динамика отражена на рис.3). Исходно суммарная суточная доза действующих веществ в комбинации ЭИН в 2,13 раза превосходила суммарную суточную дозу комбинации РИН. При титровании доз, в соответствии с условиями исследования, увеличение ксенобиотической нагрузки в группе больных, получавших комбинацию РИН, прекратилось с 4-й недели исследования и в дальнейшем оставалось неизменным (коэффициент увеличения дозы составил 1,19). В группе больных, получавших комбинацию ЭИН, увеличение суммарной суточной дозы продолжалось до завершения исследования, при этом коэффициент увеличения составил 2,61, а итоговая суммарная суточная доза оказалась в 4,63 раза большей, чем в группе больных, получавших комбинацию РИН.

Обсуждение

Высокая клиническая эффективность терапии во многом объясняется многомерностью эффектов и эксклюзивными свойствами использованных лекарственных средств. Небиволол представляет собой равную рацемическую смесь двух стереоизомеров (D- и L-небиволола), при этом D-изомер обладает β 1-блокирующей активностью, а L-изомер стимулирует синтез NO эндотелиоцитами [11]. Как β 1-селективный агент, небиволол существенно превосходит все известные β 1-блокаторы [12], что позволяет использовать его в соответствии с показаниями у максимально широкого круга кардиологических пациентов. Физиологическими сосудистыми эффектами генерации небивололом NO являются вазодилатация, подавление пролиферации клеток, угнетение процессов активации и агрегации тромбоцитов, адгезии, активации и миграции лейкоцитов.

Хлорбензамидный диуретик индапамид в дозах до 2,5 мг/сутки действует, в основном, как артериальный вазодилататор за счет блокады кальциевых каналов, а также стимуляции синтеза простагландинов I₂ и E₂ и агонизма молекулы в отношении калиевых каналов [13]. Индапамид оказывает минимальное влияние на содержание калия и мочевой кислоты, практически не изменяет плазменные концентрации глюкозы и не нарушает чувствительность периферических тканей к действию инсулина; не оказывает влияния на уровни общего холестерина и триглицеридов и несколько увеличивает содержание в крови липопротеидов высокой плотности [14].

Рамиприл, являясь активным ангиотензивным средством, в печени метаболизируется с образованием метаболита рамиприлата, ингибирующая АПФ активность которого в 6 раз больше активности предшественника. Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. в со-

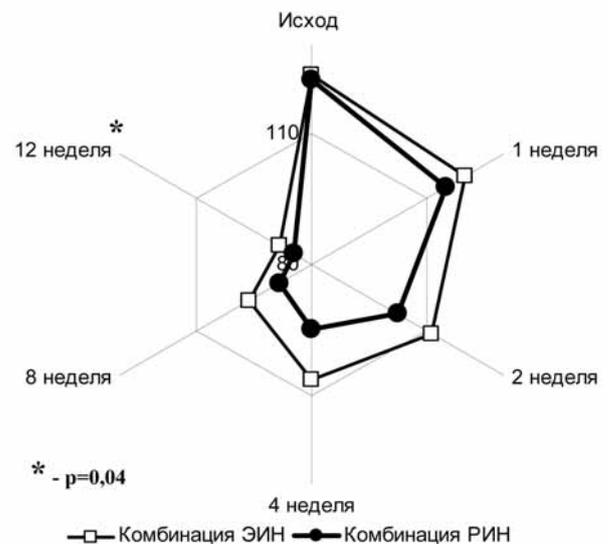


Рис. 3. Динамика ксенобиотической нагрузки проводимой антигипертензивной терапии.

судистой стенке; уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и давление в легочных капиллярах; повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к нагрузке, предотвращает изменения эндотелия сосудов, связанные с гиперхолестеринемией. Кардиопротективный эффект рамиприла связан с влиянием на синтез простагландинов и стимуляцией образования NO в эндотелии. Рамиприл активирует калликреин-кининовую систему, препятствует распаду брадикинина, усиливает почечный кровоток, снижает агрегацию тромбоцитов. Антигипертензивная эффективность рамиприла не зависит от пола, возраста и массы тела пациента.

Использованный в альтернативной комбинации эналаприл является неактивной малеиновокислой солью эналаприлата. Активный эналаприлат образуется в результате первичной печеночной биотрансформации эналаприла. Он угнетает активность преимущественно тканевой АПФ, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, повышает сердечный выброс, уменьшает конечно-диастолическое давление в левом желудочке, снижает давление в легочных венах и артериях и правом предсердии. Обладает диуретическим эффектом. Эналаприл понижает внутриклубочковую гипертензию, замедляя развитие гломерулосклероза и снижая риск развития ХПН.

Таким образом, сочетание небиволола, индапамида и рамиприла/эналаприла сформировало комбинацию средств, способных воздействовать практически на все известные звенья патогенеза ГБ и взаимно усиливать изолированные антигипертензивные эффекты каждого препарата. Вместе с тем, большая клиническая эффективность комбинации РИН свидетельствует, что полученные статистически значимые различия по сравнению с комбинацией ЭИН (Wald-Wolfowitz

runs test; $p=0,03$) обусловлены различиями фармакокинетических и фармакодинамических свойств рамиприла и эналаприла. В частности, не только метаболиты, но и сам рамиприл обладает первично активным антигипертензивным действием, в то время как эналаприл клинически инертен. Эналаприл менее специфичен к периферическому АПФ, его активность ниже у больных с избыточной массой тела. Не менее важен суточный профиль действия веществ — если клиническая эффективность рамиприла превышает 24 часа, то у эналаприла она редко достигает 16 часов, что требует двукратного его приема в течение суток и снижение комплаентности комбинациями препаратов с его участием.

В пожилом возрасте существенно снижаются резервные возможности всех органов, в первую очередь — печени и почек, отвечающих за метаболизм и экскрецию лекарственных средств, поэтому мы считаем минимизацию суммарной ксенобиотической нагрузки лекарственной терапии столь важной. Помимо четырехкратно уменьшенных суммарных суточных доз препаратов в комбинации РИН, заслуживает внимания отсутствие изменений контролируе-

мых лабораторных параметров у этих больных, в то время как у больных, получавших комбинацию ЭИН, было отмечено статистически значимое ухудшение пигментного обмена.

Заключение

Оценка клинической эффективности изучаемых комбинаций антигипертензивных препаратов продемонстрировала большую способность комбинации с рамиприлом регулировать показатели систолического и диастолического артериального давления, чем комбинации с эналаприлом. Заслуживает внимания низкая метаболическая активность комбинации рамиприл-индапамид-небиволол, при применении которой не было зарегистрировано негативных изменений пигментного, липидного, белкового и углеводного обменов, а в ряде случаев отмечено улучшение контролируемых лабораторных показателей. Таким образом, использование титруемой по рамиприлу комбинации рамиприл-индапамид-небиволол является предпочтительной для хронической терапии пожилых больных гипертонической болезнью.

Литература

- Профилактика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ-1)// *Клин. фармакология и терапия* 2000; 3; 5-30.
- Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР)// *Кардиология* 2003; 11; 23-26.
- Маколкин В.И., Полозков В.И. Гипертоническая болезнь. М.: Русский врач, 2000. — 96 с.
- АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МИА, 2002. — 448 с.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: Медицина, 1997. — 400 с.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения / Под ред. В.С. Моисеева. М.: Вита, 2001. — 208 с.
- Агеев Ф.Т., Арбалишвили Г.Н. Применение ингибиторов АПФ для профилактики сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией (теоретические предпосылки и клинические данные)// *Сердце* 2003; 2; 3; 19-23.
- Маколкин В.И. Принципы и пути органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// *Гедеон Рихтер в СНГ* 2001; 4; 10-12.
- Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость// *Неврол. журнал* 2000; 3; 47-53.
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике// *Рацион. фармакогер. в кардиологии* 2005; 3; 57-65.
- Borchard U. Clinical pharmacology of new vasodilating beta-blockers/ In: Role of beta-blockers in cardiovascular therapy — focus on new beta-blockers. — Van Zuiden Comm. B.V., 1998. — P. 3-5.
- Cleophas T. J., Niemeyer M. G., Kalmansohn R. B. et al. Drug therapy, nebivolol// *Cardiology* 2000; 7; 179-184.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов// *Consilium-medicum* 2000; 3; 3-56.
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. — М.: Мед.книга 2000. — 256 с.

Поступила 16.10.06