

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С НЕБИВОЛОЛОМ

Чазова И.Е., Ратова Л.Г.

Российский кардиологический научно – производственный комплекс Росмедтехнологий; Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва.

Снижение артериального давления (АД) до целевого уровня ($\leq 140/90$ мм рт.ст. для всех категорий больных и $\leq 130/85$ мм рт.ст. при наличии СД [1]), обеспечение органопротекции и уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений – основная задача любого врача при лечении пациента с артериальной гипертензией (АГ). При обсуждении вопроса об органопротективном эффекте антигипертензивной терапии основное внимание уделяется поражению сердца, в то время как способность препаратов оказывать нефропротективное действие рассматривается гораздо реже. Для оценки функционального состояния почек в клинической практике чаще всего применяется определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время для выявления нефропатии используется определение альбумина в моче. Нефропатия диагностируется при наличии минимальной микроальбуминурии (МАУ) от 20 до 300 мг/сут, исключённом почечном генезе АГ и, что более важно, при нормальной функции почек [2–4]. Экскреция альбумина более 300 мг/сут расценивается как протеинурия. Нефропротективный эффект в виде способности уменьшать выделение альбумина с мочой у больных АГ доказан, прежде всего, для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Давно известно, что монотерапия любым классом антигипертензивных препаратов не способна обеспечить достижение целевого уровня АД у большинства больных. В таком случае пациенту назначается комбинированная терапия одной из рациональных комбинаций. Но есть еще возможные комбинации антигипертензивных препаратов, к которым относится сочетание иАПФ и β -адреноблокатора (БАБ). Применение этой комбинации в виде двухкомпонентной антигипертензивной терапии в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено.

Комбинация БАБ и иАПФ не входит в число рациональных, так как считается, что оба препарата действуют однонаправлено – снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Тем не менее, есть некоторые особенности действия препаратов, которые могут обуславливать синергизм

их антигипертензивного эффекта. Так, известно, что иАПФ не могут полностью подавить образование ангиотензина II. Гиперренинемия, возникающая вследствие ингибирования АПФ, может быть значительно снижена с помощью БАБ, которые подавляют секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек. Таким образом, снижается продукция ангиотензина I, субстрата для образования ангиотензина II. В свою очередь вазоконстрикция, возникающая при назначении БАБ, может быть заметно уменьшена при применении иАПФ, обладающими вазодилатирующими свойствами. И самое главное, что основной механизм антигипертензивного действия БАБ реализуется через воздействие на β -адренорецепторы симпатoadrenalовой системы, на которую ингибиторы АПФ оказывают очень слабое влияние.

Еще в 1981г. Staessen et al. обнаружили, что увеличение плазменной активности ренина и ангиотензина у больных АГ на фоне лечения каптоприлом значительно уменьшались при одновременном приеме атенолола [5]. Это наблюдение в дальнейшем было подтверждено и другими авторами [6,7]. Однако крупных клинических исследований по изучению эффективности комбинации БАБ и иАПФ не проводилось. Результаты же скромных по объему работ противоречивы.

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность терапии ингибитором АПФ зофеноприлом (Зокардис, Berlin-Chemie) и его комбинации с β -адреноблокатором небивололом (Небилет, Berlin-Chemie), их влияние на функцию почек и качество жизни у больных артериальной гипертензией.

Критерии включения: артериальная гипертензия I–II ст. – АД 140–179/90–109 мм рт.ст.; для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.

Критерии исключения: возраст < 18 лет; аллергическая реакция или побочные явления, возникавшие на фоне приёма иАПФ и/или БАБ (любой давности); участие пациента в другом исследовании в настоящее время; недостаточность кровообращения II и более ФК по NYHA; стенокардия II ФК и более; острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; симп-

томатическая артериальная гипертензия; почечная недостаточность; нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; сахарный диабет; регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов и транквилизаторов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания; онкологические заболевания в анамнезе менее 5 — летней давности.

Дизайн исследования: исследование было открытым, последовательным, рандомизированным. Длительность наблюдения составила 12–13 недель. Перед включением в исследование у всех больных собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего пациентам, предварительно соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, отменялась предшествующая антигипертензивная терапия (только для пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты). Через 3–7 дней “чистого фона” больные начинали лечение Зофеноприлом в дозе 15 мг в сутки однократно утром. Через 2 недели у больных, не достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст), доза Зофеноприла удваивалась (30 мг/сут). Спустя 4 недели лечения Зофеноприлом в дозе 30 мг/сут пациентов, не достигших целевого уровня АД, рандомизировали на две группы. Первой увеличивали дозу Зофеноприла до 60 мг/сут, а второй к лечению добавляли Небиволол в дозе 5 мг/сут. Таким образом, через 6 недель от начала лечения больные получали как монотерапию препаратом Зофеноприл в дозе 15, 30 или 60 мг/сут, так и комбинированную терапию Зофеноприлом с Небивололом в дозах 30/5 мг/сут соответственно.

На всех визитах контролировали АД клиническое, ЧСС, регистрировали жалобы пациентов, отмечали нежелательные явления, если таковые имелись. Биохимический анализ крови (креатинин, общий холестерин, холестерин ЛПВП, триглицериды, С-реактивный белок), пробу Реберга для расчета скорости клу-

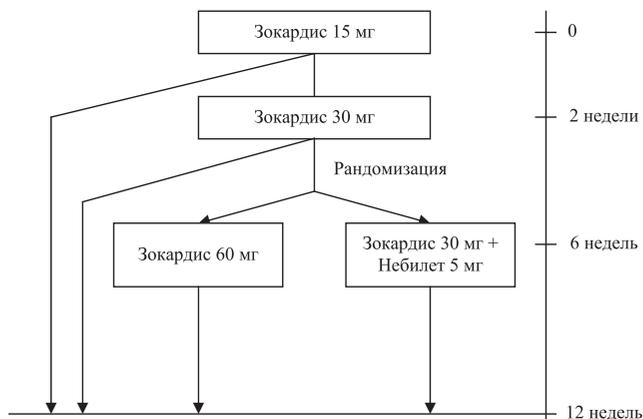


Рис. 1. Схема исследования.

бочковой фильтрации, определение уровня микроальбуминурии в суточной моче, ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД) и заполнение пациентами опросников по качеству жизни проводили исходно и через 12 недель лечения.

АД клиническое определялось как среднее 3-х измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 10–15 минут отдыха до приема препарата в день визита. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД клиническому принимали снижение ДАД клинического на 10 % или на 10 мм рт.ст. и САД клинического на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД клинического на фоне терапии считалось достижение АД<140/90 мм рт.ст. [1,8,9].

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью приборов SL 90207 (SpaceLabs Medical, США). Исследование начиналось в 10–12 часов с интервалами между измерениями АД 20 минут днём и 30 минут во время сна. При анализе СМАД проводился расчет показателей суточного профиля АД: средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), “нагрузка давлением” по индексу времени (ИВ) за 24 часа, день и ночь [8]. При проведении СМАД критерием эффективности терапии счи-

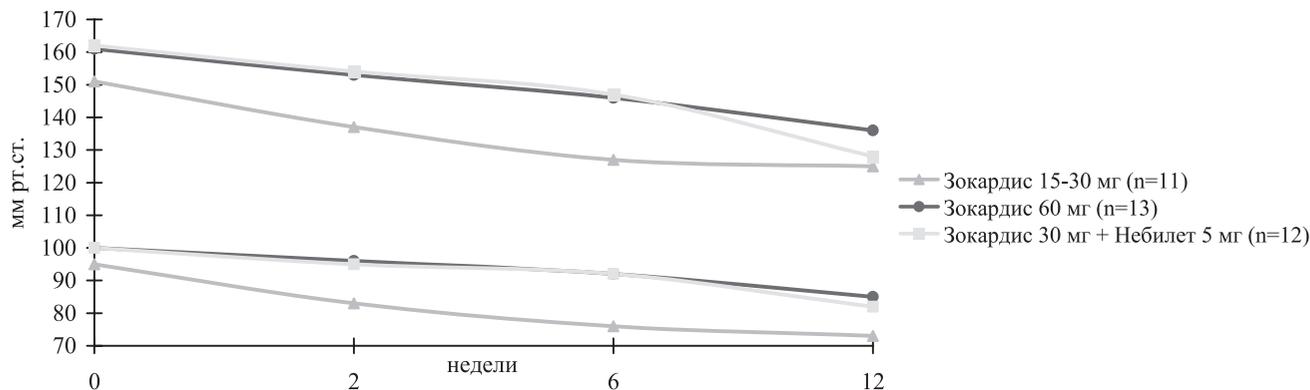


Рис. 2. Динамика АД на фоне лечения Зокардисом и Зокардисом с Небивололом.

Таблица 1

Динамика показателей суточного профиля АД на фоне лечения Зокардисом и Небилетом

Показатель	Исходно	12 недель	Дельта	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	150,3±7,5	128,0±7,1	-22,3±9,3	<0.0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	91,9±8,7	77,6±7,6	-14,3±8,1	<0.0001
САД _{день} , мм рт.ст.	154,9±7,7	131,6±8,6	-23,3±9,7	<0.0001
ДАД _{день} , мм рт.ст.	95,9±9,2	80,7±8,3	-15,2±9,5	<0.0001
САД _{ночь} , мм рт.ст.	140,3±12,3	120,4±7,3	-19,9±14,5	<0.0001
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	83,8±10,9	70,6±7,6	-13,2±11,7	<0.0001
ИВ САД, %	83,4±12,1	34,3±22,1	-49,1±22,3	<0.0001
ИВ ДАД, %	60,2±27,9	20,4±19,7	-39,8±25,1	<0.0001

талось снижение среднесуточного ДАД на 5 и более мм рт.ст. и САД на 10 мм рт.ст. и более от исходного [8,9], а в качестве целевого АД принимался уровень 135/85 мм рт.ст. для дневных и 120/70 мм рт.ст. для ночных часов [1].

Состояние функции почек, как органа-мишени при АГ и ее динамику оценивали при помощи пробы Реберга с расчетом скорости клубочковой фильтрации и определении микроальбуминурии в суточной моче. СКФ рассчитывали методом Реберга-Тареева [(С креат. мочи)/С креат. крови] * минутный диурез). Нормальными значениями СКФ считали 80–120 мл/мин. Для определения МАУ использовали спектрофотометрию на биохимическом анализаторе Express plus (Bayer). Суточную экскрецию альбумина рассчитывали по формуле МАУ₂₄= Са x Vпорц, где Са – концентрация альбумина в суточной моче (мг/л), Vпорц – объём мочи за 24 часа. Критерием МАУ считали величину экскреции альбумина с мочой – 20–300 мг/сут [3].

Для оценки качества жизни пациентов использовались общий (визуально аналоговая шкала EuroQol) и специализированный – качество жизни у больных гипертонической болезнью – (стандартизованная анкета, адаптированная с GQI – The Goteborg quality of life Instrument)) опросники. По анкете GQI наилучшему качеству жизни соответствовало количество баллов 0, наихудшему – 60. По шкале EuroQol наихудшее состояние здоровья оценивалось в 0 баллов, наилучшее – в 100 баллов [10]. Анкеты заполнялись

больными самостоятельно, без участия врача и других лиц.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли непарный непараметрический метод анализа по Манн-Уитни. Оценка динамики на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Линейный корреляционный анализа проводился с использованием критерия Спирмана. Различия считались достоверными при p<0,05. Результаты представлены в виде M ± std.

Материал и методы

В исследование включено 36 пациентов с АГ (14 мужчин и 22 женщины) в возрасте 27–72 лет (53 ± 12 лет), со средней длительностью АГ 10,1 ± 8,4 года. У 42 % больных имела место АГ I и у 58 % – АГ II степени тяжести согласно классификации ВНОК (2004) по уровню АД [1]. Исходно АД клиническое составило 158,1 ± 7,4/98,6 ± 4,5 мм рт.ст., ЧСС – 72,0 ± 7,4 удара в минуту; скорость клубочковой фильтрации – 86,7 ± 22,7 (56,3 – 160,8) мл/мин. Микроальбуминурия была выявлена у 67 % больных, средний уровень МАУ – 37,4 ± 26,0 мг/сутки (5 – 125 мг/сут). Поражение органов-мишеней выявлено у 78 %, ассоциированные клинические состояния – у 28 %, 3 и более факторов риска – у 81 % и 1–2 фактора риска – у 19

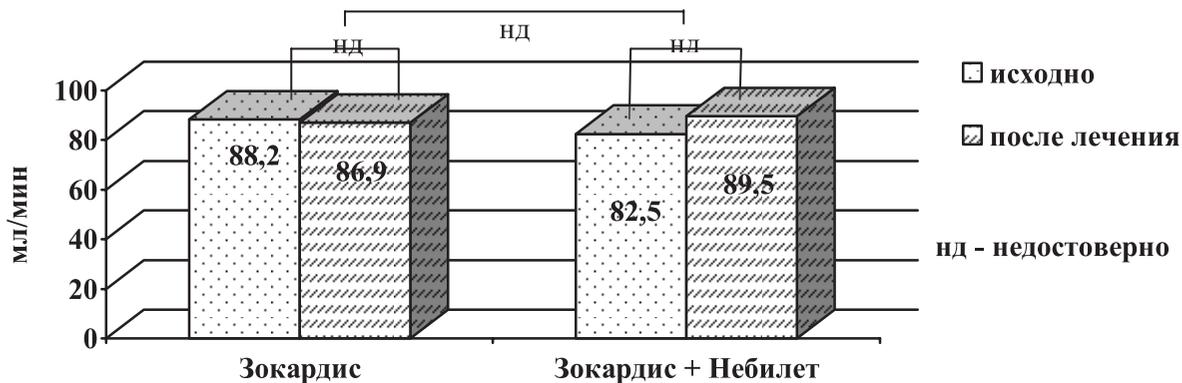


Рис. 3. Динамика скорости клубочковой фильтрации на фоне лечения Зокардисом и Зокардисом с Небилетом.

Таблица 2

Частота встречаемости симптомов, связанных с АГ, по данным опросника GQI

Показатель	Исходно (%)	После лечения Зокардисом и Небилетом (%)
Нарушение работоспособности	97	44
Повышенная утомляемость	97	72
Головная боль	94	67
Дневная соливость	92	36
Чувство тревоги, беспокойства	92	56
Нарушение ночного сна	92	64
Трудности на работе	81	44
Головокружение	81	50
Ухудшение памяти, внимания	81	56
Проблемы в сексуальной жизни	72	53
Депрессия	69	39
Невозможность заниматься любимым делом	67	31
Трудности общения с друзьями, родственниками	53	19
Чувство потери самоконтроля	50	28
Чувство обузы для родных	39	17

% пациентов. Повышение содержания С-реактивного белка в крови наблюдалось у 53 % больных. Средний уровень С-реактивного белка составил $0,5 \pm 0,3$ мг/дл, и за время лечения не изменился. При оценке риска по системе SCORE умеренный риск был только у 8 % пациентов, в то время как высокий – у 64 % и очень высокий – у 28 % больных.

Результаты

Лечение Зофеноприлом в дозе 15 мг/сут в течение 2 недель привело к снижению АД с $158,1 \pm 7,4/98,6 \pm 4,5$ до $148,2 \pm 11,1/91,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($\Delta = -9,9 \pm 7,3/-7,1 \pm 6,8$; $p < 0,0001$) (рис. 2). Целевого уровня АД достигли 14 % больных, остальным пациентам дозу Зофеноприла увеличили до 30 мг/сут на 4 недели. От 2-й к 6-й неделе монотерапии Зофеноприлом в дозе 15–30 мг/сут АД клинического снизилось с $148,2 \pm 11,1/91,5 \pm 8,5$ до $140,5 \pm 11,7/87,2 \pm 9,3$ ($\Delta = -7,7 \pm 5,8/-4,3 \pm 3,9$; $p < 0,001$). Нормализация АД клинического была достигнута у 11 (31 %) больных. Остальные пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пер-

вой (n=13) дозу Зофеноприла увеличили до 60 мг/сут, а второй (n=12) к Зофеноприлу в дозе 30 мг/сут добавили Небиволол 5 мг/сут.

Увеличение дозы Зофеноприла до 60 мг/сут привело к дополнительному снижению АД клинического с $146,2 \pm 5,6/92,3 \pm 2,3$ до $135,7 \pm 7,2/84,5 \pm 7,3$ мм рт.ст., Δ АД клинического = $-10,5 \pm 6,3/-7,8 \pm 6,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (рис. 2). Целевого уровня АД достигли 54 % пациентов этой группы. Перевод пациентов на комбинированную терапию путем присоединения Небиволола в дозе 5 мг/сут оказался более эффективным для снижения АД ($p < 0,01$). За это же время у пациентов, получавших комбинированную терапию, АД клиническое снизилось с $146,7 \pm 4,6/92,0 \pm 2,1$ до $128,0 \pm 8,0/81,8 \pm 5,7$ мм рт.ст. ($\Delta = -18,7 \pm 7,3/-10,2 \pm 4,6$ мм рт.ст. $p < 0,001$) (рис. 2). Нормализация АД клинического была достигнута у 92 % больных. Необходимо отметить, что у пациентов этой группы также наблюдалось достоверное уменьшение ЧСС с $73,0 \pm 6,1$ до $64,5 \pm 3,7$ уд в мин. ($\Delta = -8,5 \pm 3,4$ уд в мин, $p = 0,002$). Ни у одного паци-

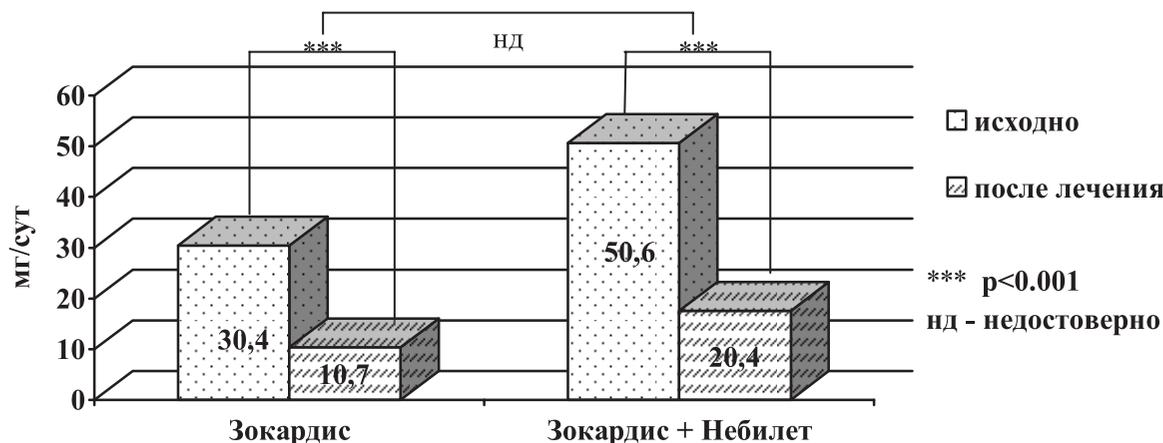


Рис. 4. Динамика МАУ на фоне лечения Зокардисом и Зокардисом с Небилетом.

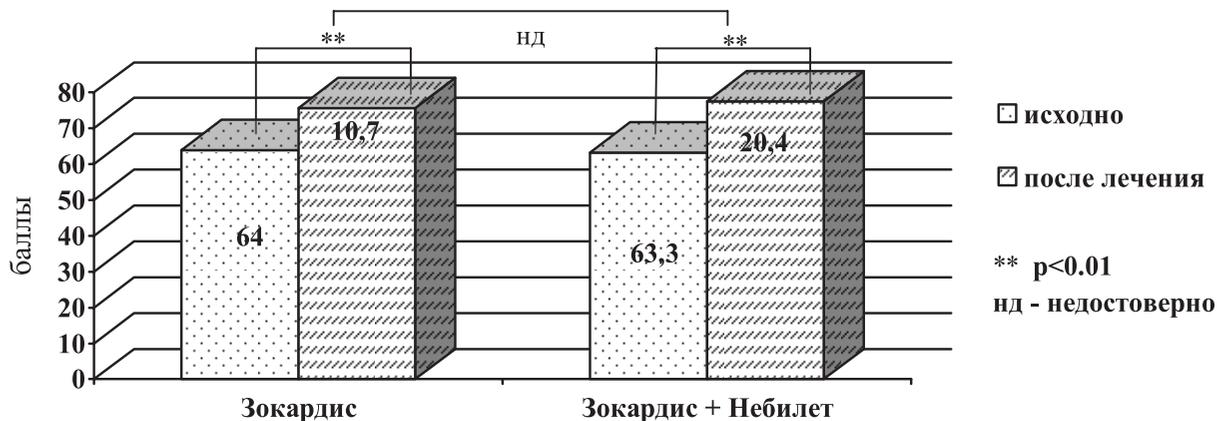


Рис. 5 Изменение качества жизни на фоне лечения Зокардисом и Зокардисом с Небилетом (EQ5D).

ента ЧСС не была менее 50 уд в мин, отмены препарата не требовалось.

В целом по группе за 12 недель лечения произошло значительное снижение АД с $158,1 \pm 7,4/98,6 \pm 4,5$ до $129,8 \pm 9,9/80,1 \pm 9,0$ мм рт.ст. ($\Delta = -28,3 \pm 9,7/-18,5 \pm 8,3$; $p < 0,0001$). Оценка антигипертензивной эффективности через 12 недель монотерапии Зофеноприлом и комбинированной терапии Зофеноприлом с Небивололом показала, что у всех пациентов наблюдалось снижение АД более чем на 10 % от исходного уровня. Целевого уровня АД в целом по группе достигли 78 % пациентов. Пациенты с I ст. тяжести АГ достоверно чаще достигали целевого уровня АД по сравнению с больными, имевшими II ст. тяжести АГ (100 % против 67 % соответственно; $p = 0,01$).

По данным СМАД, через 12 недель лечения Зофеноприлом в виде монотерапии и в комбинации с Небивололом у всех больных отмечен хороший антигипертензивный эффект. Среднесуточное АД снизилось с $150,3 \pm 7,5/91,9 \pm 8,7$ до $128,0 \pm 7,1/77,6 \pm 7,6$ мм рт.ст., Δ АД клинического = $-22,3 \pm 9,3/-14,3 \pm 8,1$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). В дневные и ночные часы АД также достоверно снижалось (табл. 1). Нормализация АД по данным СМАД была достигнута у 94 % больных по САД, у 83 % – по ДАД и у 81 % – по обоим показателям. Показатели “нагрузки давлением” по ИВ статистически достоверно уменьшились за сутки, дневное и ночное время (табл.1). Средняя по группе степень ночного снижения АД исходно составила $9,1 \pm 8,1/12,6 \pm 9,0$ мм рт.ст. и на фоне лечения практически не изменилась.

Мы проанализировали исходные характеристики больных, которым потребовалось увеличение суточной дозы Зофеноприла до максимально допустимой или присоединение Небиволола. Пациенты, не достигшие целевого уровня АД на фоне монотерапии Зофеноприлом в среднетерапевтических дозах, исходно имели более высокий уровень АД ($161,2 \pm 6,3/100,2 \pm 4,3$ против $150,9 \pm 4,3/95,1 \pm 3,0$ мм рт.ст.; $p = 0,001$), ЧСС ($74,4 \pm 7,0$ против $66,5 \pm 5,2$ уд в мин; $p = 0,002$),

креатинина ($101,2 \pm 21,3$ против $83,4 \pm 14,5$ мкмоль/л; $p = 0,002$) и МАУ ($42,5 \pm 9,3$ против $25,6 \pm 9,5$ мг/сут; $p = 0,01$). Также у них наблюдалось достоверно меньшее снижение АД клинического к 6 неделе лечения ($\Delta = -14,8 \pm 4,2/-8,0 \pm 3,4$ против $\Delta = -25,8 \pm 9,1/-20,7 \pm 6,9$ $p = 0,001/0,01$).

Поскольку больные с почечной недостаточностью не включались в исследование, уровень креатинина крови у всех больных был в пределах нормальных значений – $95,7 \pm 21,0$ ($63,7-140$ мкмоль/л). СКФ колебалась от 56,3 до 160,8 ($86,7 \pm 22,7$) мл/мин. При корреляционном анализе была выявлена зависимость исходного уровня креатинина от систолического АД ($R = 0,44$; $p = 0,01$), доказанная в фундаментальных исследованиях [11,12]. Зависимости СКФ от уровня АД клинического выявлено не было, однако имелась отрицательная корреляция с уровнем креатинина плазмы ($R = -0,46$; $p = 0,005$), что свидетельствует о компенсаторном характере гиперфльтрации, направленном на уменьшение объема циркулирующей крови и увеличение экскреции натрия. Гиперфльтрация является основным неиммунным механизмом прогрессирования гипертонической нефропатии, ведущей со временем к снижению СКФ и повышению уровня азотистых шлаков крови [13], что подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости уровня креатинина крови от СКФ. Микроальбуминурия была выявлена у 67 % больных. Суточная экскреция альбумина составила $37,4 \pm 26,0$ (5,0-125) мг/сут. Выраженность МАУ не зависела от тяжести АГ и клиренса креатинина, что соответствует данным, полученным Lozance et al. (1996) [14], но противоречит данным Cerasola G. et al. (1996), выявивших корреляцию МАУ и СКФ в группе больных с наиболее высоким уровнем МАУ [15].

Монотерапия Зофеноприлом и комбинированная терапия Зофеноприлом с Небивололом не привела к изменению исходно нормального уровня креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации

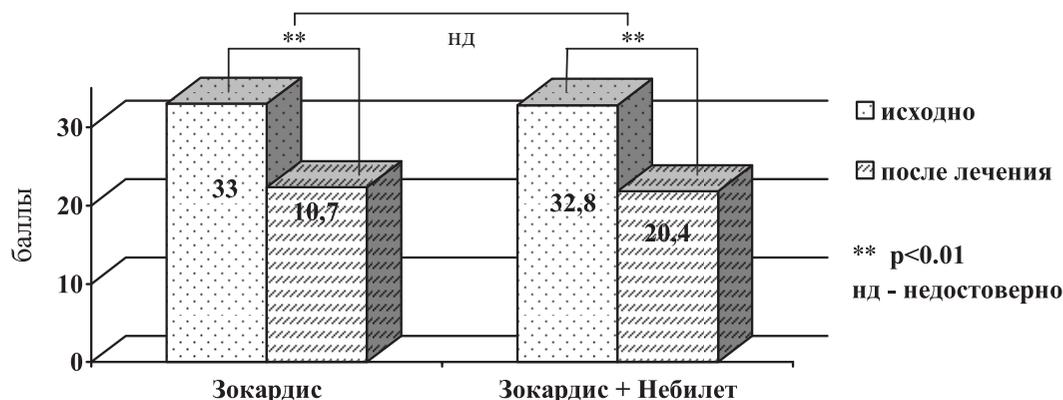


Рис. 6. Изменение качества жизни на фоне лечения Зокардисом и Зокардисом с Небилетом (GQI).

у наших пациентов (рис.3). Реабсорбция на фоне лечения значимо не изменялась. Снижение уровня МАУ за 12 недель терапии произошло у всех больных с нормализацией его у 88 % пациентов с исходно повышенной МАУ. Лечение Зофеноприлом и Зофеноприлом с Небивололом привело к сопоставимому уменьшению экскреции микроальбуминов (рис.4) в 2,5–3 раза по сравнению с исходным уровнем. В настоящее время доказано, что наиболее эффективно способна уменьшить МАУ терапия иАПФ при сохранении или повышении исходного уровня скорости клубочковой фильтрации [16–18].

При оценке данных визуально-аналоговой шкалы EuroQoL и специализированного опросника по качеству жизни у больных гипертонической болезнью (GQI), выявлено, что пациенты, принимавшие Зофеноприл в виде моно- и комбинированной терапии одинаково оценивали состояние своего здоровья. Через 12 недель лечения по данным шкалы EuroQoL пациенты отметили значительное улучшение своего самочувствия, что выразилось в росте среднего балла с $64,0 \pm 11,6$ до $76,4 \pm 10,9$ ($\Delta = -12,4 \pm 10,3$; $p < 0,0001$) в целом по группе. Выраженность и частота встречаемости симптомов снизилась у всех пациентов. Изменение общего балла опросника GQI свидетельствовало об уменьшении частоты встречаемости и выраженности симптомов, связанных с повышением АД (табл. 2). За время лечения количество баллов по этой анкете уменьшилось с $17,9 \pm 6,8$ до $7,6 \pm 5,5$ ($\Delta = -10,3 \pm 6,3$; $p < 0,0001$). Однако наибольший эффект отмечен в виде повышения работоспособности, уменьшения частоты встречаемости дневной сонливости, трудностей на работе, тревоги, депрессии, головокружения и головной боли. Динамика данных по шкале EuroQoL и опроснику GQI была сопоставима у пациентов, принимавших Зофеноприл и Зофеноприл в комбинации с Небивололом (рис. 5–6).

Важным аспектом при проведении антигипертензивной терапии является ее метаболическая

нейтральность. Это особенно актуально у пациентов молодого и среднего возраста, когда АД часто ассоциируется с метаболическим синдромом. Однако отсутствие влияния на метаболические показатели не менее значимо и в старших возрастных группах. Метаболическая нейтральность лечения Зофеноприлом в виде монотерапии и в комбинации с Небивололом подтверждается отсутствием отрицательных изменений показателей липидного спектра (рис.7). Более того, через 3 месяца терапии, Зокардис достоверно снижал уровень общего холестерина. Переносимость лечения Зофеноприлом и Небивололом была хорошей, различий по переносимости выявлено не было. Нежелательные явления не возникали.

Обсуждение

Монотерапия Зофеноприлом в среднетерапевтических дозах привела к достижению целевого уровня АД у 31 % больных, что согласуется с данными других авторов. Остальных пациентов рандомизировали в 2 группы, в первой из которых ($n=13$) дозу Зофеноприла увеличили до 60 мг/сут, а во второй ($n=12$) к Зофеноприлу в дозе 30 мг/сут добавили Небиволол 5 мг/сут. Через 12 недель лечения монотерапия Зофеноприлом в дозе 15–60 мг/сут позволила достигнуть целевого АД у 75 % пациентов. Комбинированная терапия Зофеноприлом с Небивололом у пациентов, не достигших целевого АД на фоне приема средних доз Зофеноприла, оказалась более эффективной. Использование этой комбинации позволило достигнуть целевого уровня АД у 92 % пациентов. Однако способность комбинации БАБ с иАПФ оказывать аддитивный антигипертензивный эффект обсуждается до сих пор. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. Например Franz et al. сравнили антигипертензивную эффективность монотерапии ателололом в дозе 100 мг/сут, эналаприлом в дозе 20 мг/сут и их комбинации в дозе 50/10 мг/сут. Через 4 недели лечения АД снизилось на 6,2 % от исходного

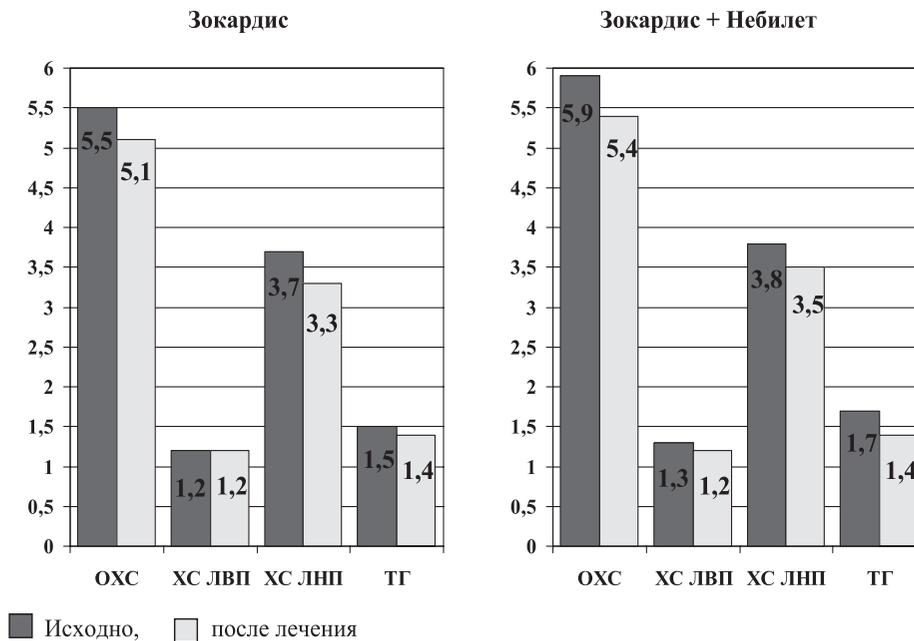


Рис. 7. Изменение показателей липидного обмена на фоне лечения Зокардисом и Зокардисом с Небилетом).

при лечении эналаприлом, на 15,8 % – при лечении ателололом и на 18,4 % – при использовании их комбинации [19]. В двойном слепом исследовании у 100 пациентов при недостаточной эффективности монотерапии ателололом 50 мг/сут к нему добавляли лизиноприл или плацебо. Присоединение иАПФ позволило дополнительно снизить АД на 7,1 мм рт.ст. по сравнению с 5,4 мм рт.ст. на фоне плацебо ($p < 0,01$) [20]. Подобное исследование было проведено Bursztyn et al. У 127 пациентов, не достигших целевого уровня АД на монотерапии ателололом, был дополнительно назначен беназеприл или плацебо. В группе беназеприла целевого уровня АД дополнительно достигли 46 % больных, тогда как в группе плацебо – только 14 % пациентов [21]. Финские ученые сравнили эффективность и переносимость комбинации ателолола 50 мг/сут с лизиноприлом 10–20 мг/сут или с гидрохлоротиазидом 12,5–25 мг/сут. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании авторы не выявили различий в антигипертензивной эффективности и переносимости лечения между комбинациями β -адреноблокатора с тиазидным диуретиком или ингибитором АПФ. Обе комбинации обеспечивали лучший контроль АД по сравнению с монотерапией ателололом [22]. Шведские ученые провели большое рандомизированное контролируемое исследование у 340 пациентов с АГ. Исходно все больные начинали терапию с ателолола. Через 4 недели лечения пациентам, не достигшим целевого АД, добавляли плацебо или лизиноприл еще на 8 недель. Прием плацебо не вызвал дополнительного снижения АД, в то время как лизиноприл уменьшил АД ($p=0,01$). Авторы особо указали, что комбинация БАБ с иАПФ была особенно эф-

фективна у пациентов младше 50 лет, т. к. АД снижалось у них значительно больше, чем в среднем по группе. Переносимость лечения этой комбинацией была хорошей, нежелательные явления возникали редко. Авторы рекомендуют рассматривать возможность применения комбинации β -адреноблокатора с ингибитором АПФ у молодых пациентов [23]. В других исследованиях не наблюдалось усиления антигипертензивного эффекта при применении комбинации иАПФ и БАБ [24–26]. Однако эти исследования проводились в очень маленьких группах больных, в них использовались “старые” препараты – каптоприл и ателолол – и они были плохо спланированы.

Клиническая ценность использования комбинации β -адреноблокатора и ингибитора АПФ у больных АГ до сих пор остается спорной, хотя в большинстве клинических исследований доказана ее высокая эффективность и безопасность. Несмотря на наличие некоторых общих механизмов реализации антигипертензивного эффекта препаратов, можно объяснить аддитивность их совместного применения. Особенно эффективно применение этой комбинации у больных младше 50 лет при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца и застойной сердечной недостаточности. В настоящее время необходимость применения иАПФ в сочетании с БАБ у пациентов с застойной ХСН не вызывает сомнения, а у больных АГ возможность широкого использования этой комбинации пока еще обсуждается.

Не мене важным, чем снижение АД, явилось улучшение состояния почек как органа-мишени на фоне лечения Зофеноприлом и Небивололом. К настоящему времени способность значительно ухудшать прог-

ноз у больных АГ, независимо от уровня АД, таких факторов, как гипертрофия миокарда и МАУ, доказана настолько убедительно, что они рассматриваются в качестве отдельной цели антигипертензивной терапии. Доказана высокая нефропротективная эффективность иАПФ у больных АГ независимо от наличия или отсутствия СД [27]. Наше исследование также подтвердило наличие у Зофеноприла и Небиволола нефропротективных свойств, несмотря на относительно короткий срок наблюдения. Необходимо особо отметить факт отсутствия нарастания концентрации креатинина в крови, т. к. это достаточно часто встречается на фоне лечения ингибиторами АПФ.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении качества жизни пациентов АГ по сравнению со здоровыми людьми независимо от места проживания [28–30]. В то же время не все антигипертензивные препараты способны улучшить качество жизни пациента даже при адекватном снижении АД. Например показана отрицательная связь между качеством жизни и приемом тиазидных диуретиков. По результатам нашего исследования, лечение Зофеноприлом в виде монотерапии и в комбинации с Небивололом позволяет не только снизить АД, но и существенно улучшить качество жизни пациентов.

Выводы

1. Зофеноприл, в том числе при комбинации с Небивололом является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, позволяющим достичь

целевого уровня АД клинического у 78 % больных АГ I-II степени тяжести.

2. По результатам СМАД, лечение Зофеноприлом в качестве монотерапии и в комбинации с Небивололом характеризуется стабильным антигипертензивным эффектом в течение всех суток с достижением целевого уровня АД у 81 % пациентов.

3. При недостижении целевого уровня АД на фоне монотерапии Зофеноприлом в среднетерапевтических дозах перевод на комбинированную терапию путем присоединения Небиволола является более эффективным, чем увеличение дозы Зофеноприла до максимально допустимой.

4. Больные, оказавшиеся “нечувствительными” к монотерапии Зофеноприлом в средних дозах, характеризовались более высоким уровнем АД и более выраженными функциональными изменениями почек (большой уровень креатинина крови и МАУ).

5. Лечение Зофеноприлом, в том числе в сочетании с Небивололом, оказывает нефропротективный эффект, что проявляется в уменьшении степени гипертрофии миокарда, микроальбуминурии и отсутствии повышения уровня креатинина.

6. Повышенное АД приводит к снижению качества жизни пациентов с АГ, которое может быть значительно улучшено на фоне лечения Зофеноприлом в виде монотерапии и его комбинации с Небивололом.

7. Лечение препаратами Зофеноприл и Небиволол характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных явлений.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертонии ВНОК. Москва 2004г. Приложение к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.
2. Титов В.Н., Тарасов А.В. Микроальбуминурия: патофизиология, диагностическое значение и методы исследования // Тер. Архив 1988; 134–140.
3. Mogensen CE, Keane WF, Bennett IH et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria // Lancet 1995; 346:1080–1084.
4. Schlessinger SD, Tankersey MR, Crtis JJ. Clinical documentation or end-stage renal disease due to hypertension // Am J Kidney Dis 1994; 23:655–660.
5. Staessen J, Fagard R, Lijnen P et al. The hypotensive effect of propranolol in captopril-treated patients does not involve the plasma renin-angiotensin-aldosterone system // Clin Sci 1981; 61: 441–444.
6. Pickering TG, Case DB, Sullivan PA, Laragh JH. Comparison of antihypertensive and hormonal effects of captopril and propranolol at rest and during exercise // Am J Cardiol 1982; 49: 1566–1568.
7. Sullivan PA, Daly B, O'Connor R. Enalapril versus combined enalapril and nadolol treatment: effects on blood pressure, heart rate, humoral variables, and plasma potassium at rest and during exercise in hypertensive patients // Cardiovasc Drugs Ther 1992; 6: 261–265.
8. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Консилиум, приложение “Артериальная гипертензия” 2001: 3–14.
9. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ошечкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М. 1997.
10. The EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health related quality of life // Health Policy 1990; 16: 199–208.
11. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease // Kidney Int. 1983; 23: 647–655.
12. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов: пер. с англ. М.: Медицина, 1986.
13. Sommers SC, Melamed J. Renal pathology of essential hypertension // Am J Hypertens. 1990; 3(7): 583–587.
14. Lozance L, Zafirovska K, Bogdanovska S. Renal dysfunction and early differences in 24-hour ABPM in subjects predisposed for essential hypertension // Srp Arh Celok Lek 1996; 124: 197–199.
15. Cerasola G, Cottone S, Mule G et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension // J of hypertension 1996; 14: 915–920.
16. Redon J, Miralles A, Pascual JM et al. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hypertension // J Hypertens 1997; 15: 79–86.
17. Toto R, Shultz P, Raji L. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment // Hypertension 1998; 31: 684–691.
18. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B et al. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study // Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 19–22.

19. Franz IW, Behr U, Ketelhut R. Resting and exercise blood pressure with atenolol, enalapril and a low-dose combination // *J Hypertens* 1987; 5(Suppl 3): 37–41.
20. Soininen K, Gerlin-Piira L, Suihkonen J et al. A study of the effects of lisinopril when used in addition to atenolol // *J Hum Hypertens* 1992; 6: 321–324.
21. Bursztyn M, Gavras I, Gourley L et al. Effect of combination therapy with atenolol and the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril // *Clin Ther* 1994; 16: 429–436.
22. Huttunen M, Lampainen E, Lilja M et al. Which anti-hypertensive to add to a beta-blocker: ACE inhibitor or diuretic? // *J Hum Hypertens* 1992; 6: 121–125.
23. MacConnachie AM, Maclean D. Low dose combination. Antihypertensive therapy: additional efficacy without additional adverse effects? // *Drug Safety* 1995; 12: 85–90.
24. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease // *Lancet* 1990; 335: 827–838.
25. MacGregor GA, Markandu ND, Smith SJ. et al. Captopril: contrasting effects of adding hydrochlorothiazide, propranolol, or nifedipine // *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 82–87.
26. Ferguson RK, Vlasses PH, Koffer H et al. Effect of captopril and propranolol, alone and in combination, on the response to isometric and dynamic exercise in normotensive and hypertensive men // *Pharmacotherapy* 1983; 3: 125–130.
27. Giatras I., Lau J., Levey A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials // *Ann Intern Med* 1997; 127:337–345.
28. Wood WG, Elias MF, Schultz NR. Anxiety and depression in young and middle aged hypertensive and normotensive subjects // *Exp Aging Res* 1979; 1 (15): 15–30.
29. Battersby C, Hartley K, Fletcher AF. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study // *J Hum Hypertens* 1995; 12 (19): 981–986.
30. Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. The effect of socio-demographic and clinical factors // *Przegl Lek* 2003; 60 (2): 92–100.

Поступила 12/12-2007