

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА АПФ ТРАНДОЛАПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Таблюев К.И., Меметов К.А., Минникова Т.Н., Фомина К.А., Обухова М. П., Голышев И. С.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии № 2; Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва

В лечении гипертонической болезни в настоящее время важнейшую роль играют ингибиторы АПФ (иАПФ). По литературным данным, один из препаратов этой группы — трандолаприл — обладает рядом особенностей, выгодно отличающих его от других иАПФ. Так, есть сведения о том, что эффект одной дозы трандолаприла сохраняется дольше, чем у других иАПФ [1]. Согласно данным ряда исследований, препарат обладает преимуществами у больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с ожирением, сахарным диабетом II типа (СД II) [2, 3, 4]. Однако литературные сообщения, посвященные эффективности трандолаприла, немногочисленны, и в настоящее время этот препарат, на наш взгляд, недостаточно хорошо знаком отечественным кардиологам.

Целью работы явилось изучение эффективности трандолаприла при гипертонической болезни II стадии без сопутствующей патологии, а также при сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа.

### Задачи исследования:

1. Сравнение эффективности и безопасности терапии трандолаприлом и эналаприлом при ГБ II ст. без сочетанной патологии.
2. Определение длительности действия однократной дозы трандолаприла (2 мг) и эналаприла (10 мг) при ГБ II ст. без сочетанной патологии.
3. Сравнение эффективности трандолаприла и эналаприла при ГБ II ст. в сочетании с ожирением I — II ст., СД 2-го типа.

### Материал и методы

#### Характеристика больных и дизайн исследования

В исследование вошли пациенты с эссенциальной гипертонией. Дифференциальная диагностика со вторичной артериальной гипертонией (АГ) проводилась по двухэтапной схеме, рекомендованной ВНОК [5]. Набор больных производился на базе Главного клинического госпиталя МВД РФ.

В исследование включены 120 больных с ГБ II ст., АГ 1–2 степени по классификации ВОЗ/МОАГ [6]. Среди обследованных пациентов 62 мужчины и 58 женщин. Возраст больных — от 38 до 57 лет (средний возраст —  $46,2 \pm 1,7$  года).

Пациенты, вошедшие в исследование, составили две группы. В группу I вошли 75 больных, леченных трандолаприлом в дозе 2–4 мг/сут. Группу II состави-

ли 45 пациентов, получавших эналаприл в суточной дозе 10–20 мг/сут.

Обе обследованные группы пациентов были образованы из трех аналогичных подгрупп, каждая из которых соответствует определенной задаче исследования:

- 1) гипертоническая болезнь без сопутствующей патологии;
- 2) гипертоническая болезнь в сочетании с ожирением I–II ст.;
- 3) гипертоническая болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

Для решения второй задачи исследования — определения длительности действия однократной дозы исследуемых препаратов — у 15 из 25 больных с ГБ без сопутствующей патологии, получавших трандолаприл, и у 12 из 15 больных аналогичной подгруппы, получавших эналаприл, на 15-й день лечение было временно прервано с последующим тщательным контролем за их состоянием.

По всем основным показателям (соотношению мужчин и женщин, среднему возрасту, степени артериальной гипертонии, средним величинам индекса массы тела, показателю глюкозо-толерантного теста) изучаемые подгруппы были сопоставимы. Количество пациентов, вошедших в каждую подгруппу, приведено в табл. 1–6.

Эффективность 3-недельного курса лечения исследуемыми препаратами у всех пациентов оценивалась по динамике клинической картины заболевания и уровню средних показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

При оценке клинической картины заболевания учитывали распространенность в подгруппе таких типичных для ГБ жалоб, как головная боль, головокружение, боли в сердце нестенокардического характера, слабость и утомляемость.

Артериальное давление (АД) определялось методом суточного мониторирования (СМАД). Исследование осуществлялось до начала и по окончании лечения трандолаприлом и эналаприлом. Использован портативный прибор “PRESSURE TRAK” — Philips с регистрацией АД осциллометрическим методом.

Используя данные СМАД, мы оценили также особенности суточного ритма АД на фоне проведенного лечения. С этой целью в обеих группах было определено количество “дипперов”, “нон-дипперов”, “Овер-дипперов” и “найт-пикеров” до начала лечения и по окончании его.

Таблица 1

## Динамика клинической картины заболевания

Клинические симптомы	Трандолаприл (Δ %)	Эналаприл (Δ %)
Головные боли	40	33,3
Головокружение	44	40
Боли в области сердца нестенокардического характера	32	33,3
Слабость, утомляемость	44	40
Отсутствие жалоб	76	73,3

**Примечание:** Δ % – уменьшение распространенности симптома.

Таблица 2

## Динамика артериального давления

Δ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	26,0 ± 3,9 (p < 0,01)	23,5 ± 2,2 (p < 0,01)
ДАД	11,6 ± 3,2 (p < 0,01)	11,8 ± 2,3 (p < 0,01)

**Примечание:** Δ мм рт. ст. – уменьшение средних показателей АД.

Для определения длительности действия однократной дозы исследуемые препараты на 15–й день лечения у части пациентов временно отменялись под тщательным контролем, включавшим оценку жалоб пациента и контроль АД каждые 2 ч (за исключением периода сна). При повышении АД на 10 мм рт. ст. и более от исходных цифр лечение возобновлялось. Критерием длительности действия однократной дозы препарата служило время, прошедшее от последнего приема препарата до повышения артериального давления на 10 мм рт. ст.

Оценка степени ожирения у пациентов соответствующих подгрупп проводилась по индексу массы тела (ИМТ). Увеличение ИМТ до  $27,5$ – $29,9$  кг/м<sup>2</sup> считалось ожирением 1 ст, до  $30,0$ – $34,9$  кг/м<sup>2</sup> – ожирением 2 ст.

Критериями диагностики сахарного диабета служили:

- 1) показатели глюкозы крови натощак, превышающие 6,1 ммоль/л;
- 2) показатели глюкозы крови более 11,1 ммоль/л через 2 ч после глюкозотолерантного теста или через 2 ч после приема пищи.

## Результаты и обсуждение

*Побочные эффекты трандолаприла и эналаприла*

Первоначально в группу больных, леченных трандолаприлом, вошли 78 пациента. Однако, на 4–5–й день приема препарата у 3 (3,8 %) из них появился навязчивый сухой кашель. В связи с этим трандолаприл был заменен на другой гипотензивный препарат, и пациенты выбыли из исследования. Таким образом, для продолжения исследования осталось 75 больных, леченных трандолаприлом. В группе больных, получавших эналаприл, изначально присутствовали 50 пациентов. У 3 (6,0 %) из них на 4–5 день приема препарата появился навязчивый сухой кашель. Кроме того, у 2 (4,0 %) пациентов отмечена аллергичес-

кая реакция в виде бронхоспазма. Во всех 6 случаях эналаприл был заменен на другой гипотензивный препарат, и пациенты исключены из исследования. Таким образом, в исследовании осталось 45 пациентов, леченных эналаприлом.

Согласно полученным данным, распространенность характерного для всех иАПФ побочного действия – кашля – среди пациентов, получавших трандолаприл, меньше, чем в группе, леченной эналаприлом – 3,8 % и 6,0 % соответственно. Кроме того, среди пациентов, получавших эналаприл, в 4,0 % случаев отмечена аллергическая реакция в виде бронхоспазма.

Полученные результаты совпадают с имеющимися в литературе данными, согласно которым побочные действия и аллергические реакции при использовании трандолаприла встречаются реже, чем при применении других иАПФ [2].

**Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии без сопутствующей патологии.**

Очевидно, что оба исследуемых препарата оказывают благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания и средние показатели АД. При этом выраженность гипотензивного эффекта трандолаприла и эналаприла одинаковы, что совпадает с литературными данными, согласно которым по силе гипотензивного эффекта трандолаприл сравним с эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом и фозиноприлом [7, 8].

**Эффект кратковременной отмены трандолаприла (n=15) и эналаприла (n=12) у пациентов с гипертонической болезнью**

На фоне отмены трандолаприла АД практически не изменилось в течение 36 ч. В то же время при лечении эналаприлом через 12 ч после приема последней дозы препарата средние показатели АД с исход-

Таблица 3

## Динамика клинической картины заболевания

Клинические симптомы	Трандолаприл (Δ %)	Эналаприл (Δ %)
Головные боли	48	33,3
Головокружение	48	33,3
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	26,7
Слабость, утомляемость	60	40
Отсутствие жалоб	80	66,7

**Примечание:** Δ % – уменьшение распространенности симптома.

Таблица 4

## Динамика артериального давления

Δ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	24,5 ± 3,9 (p < 0,01)	18,7 ± 2,5 (p < 0,05)
ДАД	10,4 ± 1,6 (p < 0,01)	8,1 ± 2,4 (p < 0,05)

**Примечание:** Δ % – уменьшение распространенности симптома.

ного уровня – 130,1/81,4 мм рт. ст. – повысились до 135/85,7 мм рт. ст.. Еще через 6 ч наблюдения средние показатели АД были уже на уровне 148,4/90,2 мм рт. ст.; у 4 больных появились головные боли. В связи с этим лечение эналаприлом было возобновлено.

Таким образом, согласно полученным данным, длительность действия однократной дозы трандолаприла не менее 36 ч, эналаприла – не более 16 ч, что согласуется с данными литературы. Известно, что концентрация трандолаприла в плазме достигает максимума через 6 ч после приема препарата внутрь. Терминальный период полувыведения трандолаприлата, который отражает его элиминацию после диссоциации из комплекса с мембранными АПФ, превышает 100 ч [2]. По длительности эффективного периода полувыведения трандолаприл значительно превосходит большинство ингибиторов АПФ, поэтому антигипертензивный эффект трандолаприла более длителен [9]. Отношение “остаточный эффект/максимальный эффект” у трандолаприла значительно выше, чем у других ингибиторов АПФ [10]. Следовательно, трандолаприл обеспечивает более равномерное снижение АД в течение суток, чем все другие иАПФ.

Хорошо известно, что многие больные ГБ забывают или не хотят ежедневно принимать антигипертензивные препараты, т.е. для них характерна очень низкая комплаентность.

Подобным больным крайне важно назначать препараты со сверхдлительным действием, которые позволяют контролировать АД даже в тех случаях, когда больной пропускает прием очередной дозы препарата.

Полученные нами результаты в совокупности с данными литературы позволяют рекомендовать в качестве такого препарата трандолаприл.

**Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с**

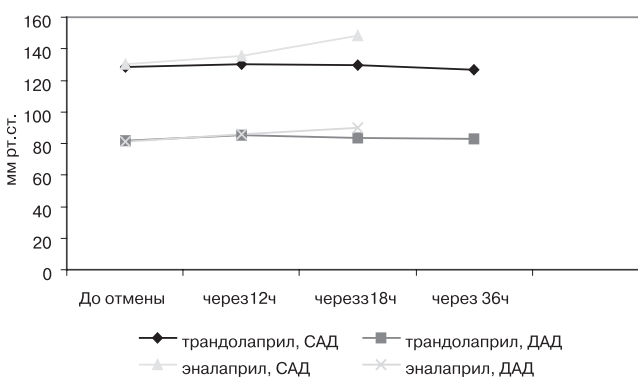
**гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ожирением.**

В обеих подгруппах отмечены благоприятные изменения клинической картины заболевания. Однако среди пациентов, получавших трандолаприл, эти изменения более выражены, чем у больных, леченных эналаприлом (табл. 3). Более выраженным было воздействие трандолаприла и на средние показатели АД (табл. 4).

Полученные результаты согласуются и с данными литературы. Известно, что индекс липофильности трандолаприла очень высок [2, 9, 10]. Метаболит трандолаприла – трандолаприлат – легко проникает в ткани и подавляет активность не только циркулирующей ренин-ангиотензиновой системы, но и тканевых РААС, играющих большую роль в возникновении артериальной гипертонии [2, 9].

**Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с СД II типа.**

Очевидно, что оба изученных препарата в данных подгруппах оказывают благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания, однако эффективность трандолаприла у исследуемого контингента



**Рис. 1.** Изменения АД у пациентов с ГБ до и после отмены трандолаприла и эналаприла.

Таблица 5

## Динамика клинической картины заболевания

Клинические симптомы	Трандолаприл ( $\Delta$ %)	Эналаприл ( $\Delta$ %)
Головные боли	48	26,7
Головокружение	48	40
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	26,7
Слабость, утомляемость	60	40
Отсутствие жалоб	68	66,7

**Примечание:**  $\Delta$  % – уменьшение распространенности симптома.

Таблица 6

## Динамика артериального давления

$\Delta$ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	29,5 $\pm$ 3,5 (p < 0,01)	20,4 $\pm$ 2,1 (p < 0,05)
ДАД	13,6 $\pm$ 3,7 (p < 0,01)	9,1 $\pm$ 2,0 (p < 0,05)

**Примечание:**  $\Delta$  мм рт. ст. – уменьшение средних показателей АД.

больных выше (табл. 5). Воздействие на средние показатели АД у трандолаприла также выше, чем у эналаприла (табл. 6).

Судя по данным литературы, у трандолаприла есть основания для преимущества перед эналаприлом у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа. Результаты двух рандомизированных сравнительных исследований с использованием эугликемического клэмпинг – теста свидетельствуют о том, что у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2-го типа трандолаприл значительно увеличивает чувствительность тканей к инсулину, причем выраженность данного эффекта сохраняется в течение достаточно длительного периода [3, 4]. Повышение чувствительности тканей к инсулину с последующим снижением содержания его в крови может реализоваться в гемодинамический эффект за счет прямой вазодилатации в тканях, чувствительных к инсулину, и, в первую очередь, в мышечной ткани [3, 11, 12], замедления распада брадикинина с увеличением его концентрации в крови, снижения уровня катехоламинов в крови, уменьшения реабсорбции

натрия в проксимальных канальцах почек, уменьшения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [2, 7, 13].

Кроме того, мы обратили внимание на следующее обстоятельство. Средняя величина ИМТ в обеих подгруппах меньше, чем при ожирении, но больше, чем в норме, т.е. соответствует определению “избыточный вес”. Средняя величина ИМТ в подгруппе, леченной трандолаприлом – 25,5, а в подгруппе, леченной эналаприлом, – 24,5. Увеличение количества жировой ткани, повышенное сродство к которой, как известно, имеет трандолаприл, можно считать еще одним из объяснений более выраженной гипотензивной эффективности трандолаприла по сравнению с эналаприлом у пациентов данной подгруппы [2, 9, 10].

**Влияние трандолаприла и эналаприла на степень ночного снижения АД (СНС.)**

В результате 3-недельного лечения трандолаприлом и эналаприлом наряду с уменьшением средних показателей произошла нормализация степени ночного снижения АД, что проявляется увеличением

Таблица 7

## Разделение пациентов (n = 75) в зависимости от СНС в группе I (трандолаприл) до начала и по окончании 3-недельного курса лечения

Степень ночного снижения АД	До начала лечения	По окончании лечения
дипперы	56 %	68 % (+12 %)
нон-дипперы	26,7 %	24 % (-2,7 %)
овер-дипперы	16 %	8 % (- 8 %)
найт-пикеры	1,3 %	0 (- 1,3 %)

Таблица 8

## Разделение пациентов (n = 45) в зависимости от СНС в группе II (эналаприл) до начала и по окончании 3-недельного курса лечения

Степень ночного снижения АД	До начала лечения	По окончании лечения
дипперы	51,1 %	62,2 % (+11,1 %)
нон-дипперы	28,9 %	24,4 % (- 4,5 %)
овер-дипперы	17,8 %	13,3 % (-4,5 %)
найт-пикеры	2,2 %	0 (- 2,2 %)

количества “дипперов” в обеих группах и расценивается как дополнительный критерий эффективности гипертонической болезни. По влиянию на этот показатель трандолаприл и эналаприл не различались.

#### Выводы

1. При ГБ II ст. без сопутствующей патологии трандолаприл и эналаприл обладают достаточной и

одинаково выраженной гипотензивной активностью.

2. Длительность действия однократной дозы трандолаприла — не менее 36 ч, эналаприла — не более 16 ч.

3. При ГБ II ст. в сочетании с ожирением I-II ст. и СД 2 типа эффективность трандолаприла выше, чем эффективность эналаприла.

4. Побочные действия, при использовании трандолаприла встречаются реже.

#### Литература

1. Bouvier O'Yvoire M., Caplain H., Stepniewski J. P. Comparison of plasma ACE activity after discontinuation of repeated doses of trandolapril or enalapril [abstract] //Am. J. Hypertension. 1994. № 7 (Pt 2). P. 35 A.
2. Con Duc L., Brunner H. Trandolapril in hypertension: overview of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor //Amer. J. Cardiol. 1992. № 70 P. 27 D–34D.
3. Aranda P., Aranda F.J., Frutos M, et al. Amlodipine versus trandolapril in type 2 diabetic essential hypertensives: a long-term comparison study [abstract] //Am. J. Hypertension. 1996. № 9 (Pt 2). P.143 A.
4. Schneider M., Lerch M., Papari M. et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker -low dose chlortalidone treatment in hypetensive type 2 diabetes //J. Hypertension. 1996. № 14. P. 669–677.
5. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии// Consilium medicum. Приложение “Артериальная гипертония”. 2001. С.3–11.
6. Рекомендации 1999г. по лечению артериальной гипертензии международного общества по вопросам артериальной гипертензии и всемирной организации здравоохранения //Артериальная гипертензия. 1999. 5, № 2. С.10.
7. Richer C., Mulder P., Fornes P. et al. Long-term treatment with trandolapril opposes cardiac remodeling and myocardial infarction in rats //J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. № 20. P.147–156.
8. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dalocchino M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy //J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990. V.16. Suppl 5. P. 145–150.
9. Cohen H., Brunner H. Pharmacologic profile of trandolapril, a new angiotensinconverting enzyme inhibitor //Amer. Heart. J. 1993. № 125. P. 1525–1531.
10. Brown N., Badel M., Benzoni F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, antihypertensive activity and hemodynamic profile of trandolapril (RU 44570) //Eur. J. Pharmacol. 1988. № 148. P.79–91.
11. Bauduceau B, Vaur L, Rezvani Y, et al. Action of trandolapril on the blood glucose balance and microalbuminuria in hypertensive diabetics [in French] //Ann. Cardiol. Angeiol. 1994. № 43. P.84–88
12. Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H. et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study //Hypertension. 2004. V.44, № 5. P.637–642.

Поступила 25/01-2008

## ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU — ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии о препаратах
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Доклады на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии ведущих специалистов — полный текст в электронном виде.

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!  
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

**Справочник MEDI.RU на компакт-диске можно получить бесплатно, отправив нам запрос:**

- по электронной почте 1@medi.ru
- по почте 119136, Москва, 2-й Сетуньский проезд, 13-2-118
- по факсу / телефону (495) 780-0420, (495) 507-5502

**Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:**

Фамилию ИО, точный почтовый адрес с индексом для высылки CD, специальность, место работы, должность, телефон, e-mail (если есть)

**Запрос может содержать список лиц.**

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

**Справочник MEDI.RU доступен в сети Интернет на сайте: [www.medi.ru](http://www.medi.ru)**