

И.Е. Чазова, ... Эффективность фиксированных комбинаций различных доз рамиприла и Гхт...

Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида

И.Е. Чазова¹, Т.В. Мартынюк¹, Д.В. Небиеридзе², Л.Г. Ратова¹, А.В. Аксенова¹,
О.О. Матвиенко¹, Е.А. Кобаль¹, А.С. Сафарян², Ш.Б. Гориева¹

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс; ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Comparative effectiveness of fixed combinations of various ramipril and hydrochlorothiazide doses

I.E. Chazova¹, T.V. Martynyuk¹, D.V. Nebieridze², L.G. Ratova¹, A.V. Aksenova¹,
O.O. Matvienko¹, E.A. Kobal¹, A.S. Safaryan², Sh.B. Gorieva¹

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии различными дозами ингибитора ангиотензин-превращающего фермента рамиприла и гидрохлоротиазида (Гхт) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени тяжести.

Материал и методы. В 3 клинических центрах Москвы были включены 70 пациентов (50 % мужчин и 50 % женщин), средний возраст $59 \pm 13,5$ лет, которые были рандомизированы на 2 группы (гр.): I гр. — больные, находящаяся на терапии рамиприлом 5 мг + Гхт 25 мг ($n=27$) и II гр. — на терапии рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг ($n=32$). Через 4 нед. лечения при недостижении больными целевых уровней артериального давления (АД) они переводились на терапию рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг. Таким образом, дальнейшее наблюдение на протяжении 16 нед. осуществлялось за больными, разделенными в 3 гр.: I гр. — в ней проводилось лечение рамиприлом 5 мг + Гхт 25 мг ($n=18$), II — рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг ($n=19$) и III — рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг ($n=22$). Эффективность лечения оценивалась по данным АД кл. через 4, 12 и 20 нед. лечения. Суточное мониторирование (СМ) АД, а также биохимический анализ крови и мочи проводились исходно и при завершении больными участия в исследовании.

Результаты. Через 20 нед. лечения в гр. больных, находящихся на терапии рамиприлом 5 мг + Гхт 25 мг АД кл. снизилось на $-18,9 \pm 8,2 / -10,8 \pm 7,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В группе больных, находящихся на терапии рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг, АД кл. снизилось на $-20,3 \pm 9,7 / -11,6 \pm 6,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг — на $-23,4 \pm 9,8 / -10,6 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). По данным СМ АД среднесуточное АД через 20 нед. лечения снизилось на $-9,9 \pm 7,9 / -5,9 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) в I гр., на $-15,8 \pm 13,2 / -9,5 \pm 6,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) во II гр. и на $-20,6 \pm 14,7 / -10,8 \pm 10,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) в III гр., соответственно.

Заключение. 92 % больных достигли целевого уровня АД, распределяясь следующим образом при делении на гр.: I — 100 %, II — 100 %, III — 86 %. 96 % пациентов отметили хорошую и отличную переносимость лечения. Отмечена нормализация уровня микроальбуминурии у 41 % больных с исходным ее повышением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, рамиприл, гидрохлоротиазид, хартил.

Aim. To assess effectiveness and tolerability of combined antihypertensive therapy with various doses of an ACE inhibitor ramipril and hydrochlorothiazide (HCT) in patients with Stage 1-2 arterial hypertension (AH).

Material and methods. In 3 clinical centres of Moscow City, 70 patients (50 % men, 50 % women; mean age $59 \pm 13,5$ years) were randomised into 2 groups: Group I ($n=27$), receiving ramipril (5 mg) and HCT (25 mg); and

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: lratova@mail.ru; lratova@gmail.com

Тел.: (495) 414 61 86

[¹Чазова И.Е. — руководитель отдела системных гипертензий, ¹Мартынюк Т.В. — с.н.с. отдела, ²Небиеридзе Д.В. — руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ¹Ратова Л.Г. (*контактное лицо) — с.н.с. отдела, ¹Аксенова А.В. — аспирант отдела, ¹Матвиенко О.О. — врач отдела, ¹Кобаль Е.А. — аспирант отдела, ²Сафарян А.С. — в.н.с. отдела метаболических нарушений, ¹Гориева Ш.Б. — н.с. отдела новых методов диагностики].

Group II (n=32), receiving ramipril (10 mg) and HCT (12,5 mg). After 4 weeks of therapy, patients not achieving target blood pressure (BP) levels were administered ramipril in the dose of 10 mg and HCT in the dose of 25 mg. Therefore, the further 16-week follow-up was focused on 3 groups: Group I (n=18), receiving ramipril 5 mg and HCT 25 mg; Group II (n=19), receiving ramipril 10 mg and HCT 12,5 mg; and Group III (n=22), receiving ramipril 10 mg and HCT 25 mg. Treatment effectiveness was assessed by clinical BP levels after 4, 12 and 20 weeks. At baseline and in the end of the study, 24-hour BP monitoring (BPM), blood and urine biochemical assays were performed.

Results. After 20 weeks of the therapy, clinical BP levels were reduced by $-18,9 \pm 8,2 / -10,8 \pm 7,5$ mm Hg in patients receiving ramipril 5 mg and HCT 25 mg ($p < 0,001$). In participants receiving ramipril 10 mg and HCT 12,5 mg, clinical BP levels decreased by $-20,3 \pm 9,7 / -11,6 \pm 6,0$ mm Hg ($p < 0,001$). The therapy with ramipril 10 mg and HCT 25 mg was associated with a reduction in clinical BP by $-23,4 \pm 9,8 / -10,6 \pm 7,8$ mm Hg ($p < 0,001$). According to 24-hour BPM data after 20 weeks of the treatment, mean circadian BP levels were reduced by $-9,9 \pm 7,9 / -5,9 \pm 7,0$ mm Hg ($p < 0,01$) in Group I, by $-15,8 \pm 13,2 / -9,5 \pm 6,8$ mm Hg ($p < 0,001$) in Group II, and by $-20,6 \pm 14,7 / -10,8 \pm 10,8$ mm Hg ($p < 0,001$) in Group III, respectively.

Conclusion. In total, 92 % of the patients achieved target BP levels: 100 % in Group I, 100 % in Group II, and 86 % in Group III. Good and excellent therapy tolerability was observed in 96 %. Among patients with microalbuminuria at baseline, 41 % demonstrated its normalisation.

Key words: Arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, ramipril, hydrochlorothiazide, hartil.

В рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) 2008г отмечена необходимость использования комбинации двух препаратов в низких дозах у больных артериальной гипертензией (АГ) 2-3 степени (ст.) с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это больные, имеющие ≥ 3 фактора риска (ФР), поражение органов-мишеней (ПОМ), сахарный диабет (СД) или метаболический синдром (МС), а также те, у кого имеются ассоциированные клинические состояния (АКС) [1-3].

Сочетание ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков (Д), как одна из наиболее используемых рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП), отличает взаимное потенцирование эффектов входящих в него лекарственных веществ и снижение риска развития нежелательных явлений (НЯ) за счет воздействия на два основных патофизиологических механизма АГ.

За счет выраженного мочегонного и вазодилатирующего эффектов, Д обладают антигипертензивным действием, однако при этом активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что усиливает снижение артериального давления (АД) при совместном использовании с ИАПФ. Назначение ИАПФ предотвращает, в свою очередь, негативные метаболические эффекты Д [3].

Один из наиболее часто используемых в мире ИАПФ — рамиприл. Наличие доказанных положительных эффектов позволяет применять его у широкого круга пациентов. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) лечение ИАПФ рамиприлом привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском ССО. Благоприятный эффект препарата объясняли не только снижением АД,

но и другими механизмами, связанными с ингибированием АПФ [4,5]. Исследование REIN, на примере пациентов с недиабетической нефропатией и суточной протеинурией ≥ 3 г, показало нефропротективное действие рамиприла: зафиксировано замедление темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развития тяжелой почечной недостаточности, причем этот эффект не носил дозозависимого характера [6].

Согласно результатам клинических исследований, добавление небольших доз тиазидных и тиазидоподобных Д (тД и (тпД) значительно усиливает антигипертензивное действие ИАПФ, в т.ч. и рамиприла, позволяя достигнуть целевых уровней АД у ~половины больных АГ, у которых монотерапия была недостаточно эффективной [7].

Материал и методы

В исследовании ХАРИЗМА-2 (ХАРтил и его комбинация с ГИдрохлоротиазидом) у пациентов с Артериальной гипертензией и избыточной массой тела принимали участие 3 центра в Москве. Эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), включающей различные дозы ИАПФ рамиприла (Хартил®, ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия) и гидрохлоротиазида (Гхт) изучались у больных АГ 1-2 ст. тяжести.

Всего в исследование включены 70 пациентов: 50 % мужчин и 50 % женщин, средний возраст которых составил $48,1 \pm 13,5$ года. Критериями включения в исследование являлись: гипертоническая болезнь 1-2 стд. (АД 140-179/90-109 мм рт.ст.) и наличие ПОМ — сердца, сосудов, почек.

Критериями исключения: возраст < 18 лет, беременность или кормление грудью, аллергические реакции, связанные с приемом рамиприла или ИАПФ или Гхт, стенокардия III-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес., сахарный диабет 1 и 2 типа, вторичный генез АГ, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов			
	I гр. (n=27)	II гр. (n=32)	p между гр.
Возраст, годы	45,4±13,5	50,3±13,3	0,9
ИМТ, кг/м ²	30,4±5,0	29,7±4,9	0,9
Длит АГ, годы	6,7±5,5	8,0±7,5	0,1
САД1, мм рт.ст.	144,6±6,8	152,3±11,0	0,01
ДАД1, мм рт.ст.	91,4±8,9	93,4±7,1	0,2
ЧСС1, уд/мин	77,4±10,3	74,0±10,2	0,9
САД1-2, мм рт.ст.	-7,1±10,0	-8,9±9,2	0,7
ДАД1-2, мм рт.ст.	-3,1±6,7	-3,8±5,2	0,2
ЧСС1-2, уд/мин	-0,7±9,6	-1,8±5,5	0,003

Таблица 2

Исходная характеристика пациентов			
	гр. (n=18)	2 гр. (n=19)	3 гр. (n=22)
Возраст, годы	41,9±12,2	49,2±14,6	52,1±12,2
ИМТ, кг/м ²	31,3±5,6	29,4±4,6	29,7±4,6
Длит АГ, годы	5,6±4,2	7,1±5,6	9,1±8,6*
САД, мм рт.ст.	142,3±5,1	148,1±10,2	154,6±9,7*
ДАД, мм рт.ст.	91,9±5,7	91,4±5,7	93,9±10,9*
ЧСС, уд/мин	76,7±10,7	71,9±10,4	77,7±9,6

* - p<0,05 между гр. I, II и III.

Таблица 3

Динамика снижения АД кл. по группам				
	Гр. I (n=18)	Гр. II (n=19)	Гр. III (n=22)	p между гр.
Визит 1 АД, мм рт.ст.	142,3±5,1/91,9±5,7	148,1±10,2/91,4±5,7	154,6±9,7/93,9±10,9*	<0,05
ЧСС, уд/мин	76,7±10,7	71,9±10,4	77,7±9,6	нд
Визит 2 АД, мм рт.ст.	134,3±10,5/87,6±6,0	139,8±7,1/87,7±7,7	146,7±7,0/91,3±6,7	<0,05
ЧСС, уд/мин	76,9±11,3	70,6±10,9	75,2±8,9	нд
Визит 3 АД, мм рт.ст.	126,3±5,5/83,1±5,2	128,7±6,3/82,0±5,3	136,1±5,7/87,1±8,0	нд
ЧСС, уд/мин	75,2±9,4	70,5±10,0	75,5±7,7	нд
Визит 4 АД, мм рт.ст.	123,4±7,4/81,1±7,4	127,8±6,4/79,8±4,9	131,2±9,9/83,3±5,5	нд
ЧСС, уд/мин	74,1±9,9	71,4±9,3	75,2±7,6	нд

мл/ч), тяжелые нарушения функции печени — превышение уровня трансаминаз в 3 раза и более от верхней границы нормы, регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов, онкологические заболевания.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Исходно определялись: соответствие больного критериям включения в исследование, наличие ФР, длительность АГ, история приема других АГП, сопутствующие заболевания, АД измерялось 3 раза методом Короткова и отменялись АГП препараты на 5-10 дней, если пациент принимал АГП. При условии соответствия критериям включения больные приглашались на 1 визит, в ходе которого проводилось суточное мониторирование (СМ) АД, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), забирались образцы крови для проведения биохимического и общего анализа крови, проводился анализ мочи для определения микроальбуминурии (МАУ). Пациенты заполняли опросник для оценки качества жизни (КЖ) EQ5D. После этого больные были рандомизированы в 2 группы (гр.): гр. лечения рамиприлом 5 мг + Гхт 25 мг и рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг. Препараты назначали однократно в утренние часы. Через 4 нед. (визит 2) и через 12 нед.

(визит 3) определяли уровень АД кл. (таблица 1). На 3 визите пациенты, не достигшие целевого АД (<140/90 мм рт.ст.), были выделены в отдельную гр., в которой в дальнейшем проводилось лечение рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг. Визит 4 назначали через 20 нед. наблюдения. Всем больным измеряли АД кл., СМ АД, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи для определения МАУ. Заполнялись опросники. На каждом визите оценивались НЯ и переносимость терапии. При возникновении НЯ пациент прекращал участие в исследовании. Всего из исследования выбыли 11 пациентов: 2 — из-за отсутствия адекватного эффекта, 1 — из-за появления кашля, 2 достигли целевого уровня АД и прекратили прием препарата, 3 — без объяснения причин, 3 — по семейным обстоятельствам. Все они были исключены из статистического анализа. Эффективность терапии оценивалась по достижению целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст.

При статистическом анализе использовали стандартный пакет программ "Статистика 6.0", предусматривающий возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Данные представлены в виде $M \pm std$. Сравнительный анализ проводили

Таблица 4

Динамика изменений основных параметров суточного профиля АД

	I гр. (n=18)		II гр. (n=19)		III гр. (n=22)		р между гр. визит 4
	2 визит	4 визит	2 визит	4 визит	2 визит	4 визит	
САД ₂₄ , мм рт. ст.	131,3±7,6	121,4±7,8*	140,4±11,0	124,6±7,4**	145,9±15,7	125,3±7,3**	нд
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	85,7±5,4	79,8±4,8*	86,0±6,3	78,4±9,3**	90,5±10,9	79,7±7,6**	нд
ЧСС ₂₄ , уд/мин	78,0±14,2	73,9±12,4	72,2±10,0	75,6±13,3	76,8±10,6	78±10	нд
САДд, мм рт. ст.	136,0±8,7	126,4±10,3*	145,6±11,8	129,2±8,4**	151,1±16,5	129,9±7,4**	нд
ДАДд, мм рт. ст.	89,1±6,4	84,0±6,2*	90,0±6,1	81,2±7,0**	94,3±11,2	83,6±6,1**	нд
ЧССд, уд/мин	81,4±12,6	80,3±11,4	77,8±9,5	80,8±15,0	80,3±10,2	84,8±10,1	нд
САДн, мм рт. ст.	119,4±14,5	108,1±7,3*	125,0±9,7	112,5±7,2**	131,4±16,4	113,1±9,2**	нд
ДАДн, мм рт. ст.	77,9±8,8	68,3±5,1*	75,0±6,2	65,6±9,1**	79,4±11,4	69,4±8,2**	нд
ЧССн, уд/мин	69±16,3	63,1±11,6	67,2±8,2	63,1±8,9	66,5±12,7	64±7,8	нд

*- p<0,01; **- p<0,0001.

Таблица 5

Динамика биохимических показателей крови, МАУ и СКФ

	I гр. (n=18)		II гр. (n=19)		III гр. (n=22)		р между гр. визит 4
	2 визит	4 визит	2 визит	4 визит	2 визит	4 визит	
МАУ, мг/сут.	16,4±15,2	11,8±13,3	21,4±17,2	13,2±11,7**	30,8±25,1	23,1±23**	<0,05
СКФ, мл/мин	83,1±22,9	85,1±25,8	77,9±21,0	83,7±14,2	73,2±24,4	75,7±25,8	<0,05
К, ммоль/л	4,7±0,4	4,8±0,4	4,7±0,4	4,7±0,4	4,7±0,5	4,6±0,3	нд
МК, ммоль/л	408,0±133,7	417,0±117,5	406,2±119,4	413,0±128,6	463,9±146,1	464,1±141,1	нд
Глю, ммоль/л	5,3±0,7	5,1±0,8	5,2±0,7	5,2±0,6	5,5±0,5	5,2±0,6**	нд
Креат, ммоль/л	83,5±14,0	82,6±15,5	89,5±18,6	82,5±16,3	93,8±24,1	90,3±20,4	нд
ОХС, ммоль/л	5,6±1,1	5,6±0,8	6,1±1,0	5,9±0,9	6,9±1,0	6,5±0,8	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±0,7	0,63±	3,6±0,7	3,5±0,6	3,8±0,9	3,5±0,8**	нд
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9	1,21,9±	1,7±0,8	1,5±0,7*	2,3±0,8	2,1±0,9	нд
АСТ, Ед/л	26,2±10,8	27,8±13,5	25,9±8,9	28,6±17,6	27,1±7,9	27±6,6	<0,05
АЛТ, Ед/л	32,2±13,3	31,4±21,1	27,9±10,2	27,7±9,9	31,4±9,6	31,7±8,8	нд
КФК, Ед/л	116,7±35,2	119,3±37,5	106,8±35,9	112,9±29,5	94,5±38,3	98,5±43,1	нд

*- p<0,05; **- p<0,01; ОХС — общий холестерин.

с помощью парного и непарного критерия ANOVA. Различия считались достоверными при p<0,05.

Характеристика пациентов: включены 70 пациентов с АГ (35 мужчин и 35 женщин) в возрасте 21-84 года (средний возраст 48±14), длительность АГ — 0-40 лет, в среднем 7,4±6,6, АД кл. — 148,8±10,0/92,5±8,0 мм рт.ст., у 31 % пациентов была обнаружена МАУ (среднее значение 23,7±20,8), дислипидемия (ДЛП) была у 86 %, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у 56 %; 37 % пациентов составили курильщики. АКС были выявлены у 54 % пациентов (рисунок 2). Опыт приема антигипертензивных препаратов был у 67 % пациентов (рисунок 3).

Исходно 45 % пациентов имели 1 или 2 ФР, 44 % ≥ 3, у 83 % — ПОМ, у 11 % — АКС (рисунок 4). Таким образом, 13 % больных были с низким и средним суммарным риском ССО, 78 % — с высоким и 9 % — с очень высоким риском ССО (рисунок 5).

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивались в трех гр.: I гр. (n=18) — лечение рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг, II гр. (n=19) — рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг, III гр. (n=22) рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг. I и II гр. исходно достоверно не отличались по возрасту, весу, индексу массы тела (ИМТ), систолическому и диастолическому АД (САД и ДАД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС). III гр. достоверно отличалась по уровню АД и длительности АГ (таблица 2).

Через 4 нед. лечения наблюдалось значимое снижение АД в I гр. больных на -8,0±12,1/-4,3±6,1 мм рт.ст. (p<0,01). От 4 к 12 нед. терапии АД в этой гр. дополнительно снизилось на -8,0±9,8/-4,5±3,7 мм рт.ст. (p<0,01). За последующие 8 нед. АД про-

Таблица 6

Изменение КЖ (баллы)			
	2 визит	5 визит	5 визит — 2 визит
Гр. I (n=18)	68,0±15,7	80,5±9,6	12,5±12,6*
Гр. II (n=19)	64,5±9,0	75,5±10,4	11,0±10,7*
Гр. III (n=22)	65,1±9,0	76,4±12,5	11,3±11,5*
p между гр.	нд	нд	нд

*- p<0,01.

должило снижаться на $-2,9 \pm 6,4 / -2,0 \pm 6,3$ мм рт.ст., однако это снижение не было статистически значимым (таблица 3). Таким образом, в I гр. произошло снижение АД на $-18,9 \pm 8,2 / -10,8 \pm 7,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) при отсутствии динамики ЧСС $-2,6 \pm 5,3$ уд/мин ($p = 0,07$).

Во II гр. больных наблюдалась похожая динамика АД, которое снизилось на $-8,3 \pm 9,3 / -3,7 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p < 0,01 / 0,01$) на 1 визите. При терапии от 1 ко 2 визиту АД снизилось на $-11,1 \pm 6,6 / -5,7 \pm 4,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); к 4 визиту АД снизилось на $-0,9 \pm 5,2 / -2,2 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p = 0,08 / < 0,01$). Однако в этой гр. от 12 к 20 нед. лечения снижение ДАД продолжало оставаться статистически значимым, а САД нет (таблица 3). Таким образом, во II гр. зарегистрировано снижение АД на $-20,3 \pm 9,7 / -11,6 \pm 6,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) при отсутствии динамики ЧСС $-0,5 \pm 5,3$ уд/мин ($p = 0,3$).

В III гр. наблюдалось статистически значимое изменение величины АД на всех визитах. Исходно АД в этой гр. составило $154,6 \pm 9,7 / 93,9 \pm 10,9$ мм рт.ст., что было выше, чем в предыдущих гр. Через 4 нед. лечения у этих больных также наблюдалось значимое снижение АД на $-7,9 \pm 7,6 / -2,6 \pm 5,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), однако этого оказалось недостаточно для достижения его целевого уровня. Поэтому пациенты были переведены на лечение рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг. За счет увеличения доз принимаемых препаратов от 4 к 12 нед. терапии у этих больных произошло большее снижение АД, чем в I и II гр., которое составило $-10,6 \pm 7,7 / -4,2 \pm 5,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В последующие 8 нед. АД продолжило достоверно снижаться на $-4,9 \pm 3,6 / -3,8 \pm 4,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Таким образом, снижение АД составило $-23,4 \pm 9,8 / -10,6 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) при отсутствии динамики ЧСС $-2,5 \pm 5,4$ уд/мин ($p = 0,06$) (таблица 3), и не отличалось от пациентов I и II гр. Целевого уровня АД достигли и сохранили 86 % пациентов.

Исходно САД и ДАД у пациентов I и II гр. было сопоставимым, однако у больных, которым потребовалось увеличение доз рамиприла или Гхт, АД было достоверно выше (таблица 4). Оценка динамики основных показателей СМ АД показала клинически значимое достоверное снижение как САД, так и ДАД за сутки (24 часа), в дневные (д) и ночные (н) часы у пациентов всех 3 гр. При

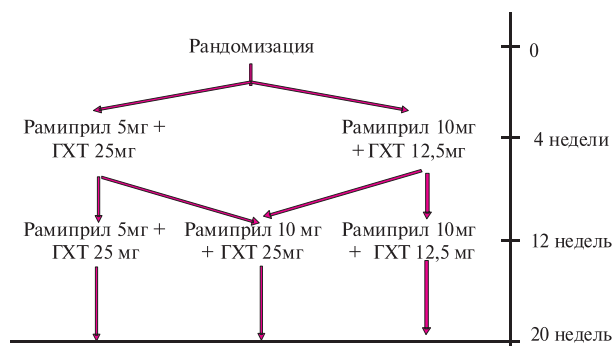
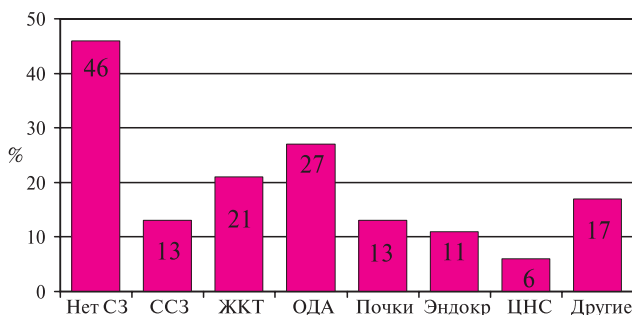
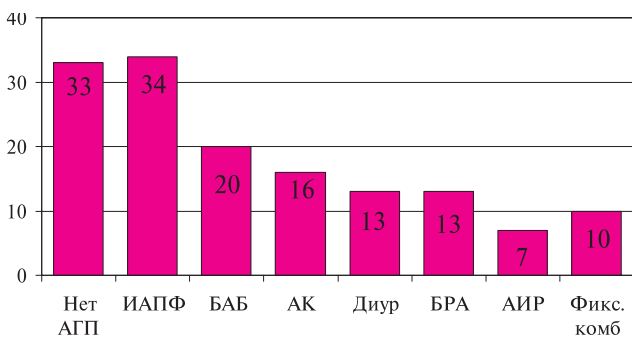


Рис. 1 Схема исследования ХАРИЗМА-2.



ОДА — опорно-двигательный аппарат; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЦНС — центральная нервная система.

Рис. 2 Сопутствующие заболевания.



β-АБ — β-адреноблокаторы; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, АИР — агонисты имидазолиновых рецепторов, Фикс.комб — фиксированная комбинация, АК — антагонисты кальция.

Рис. 3 Предшествующая АГТ.

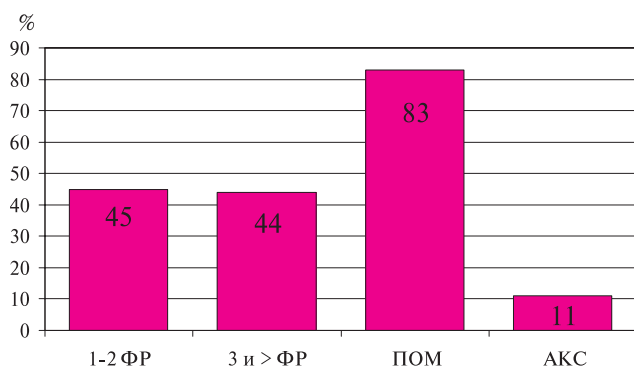


Рис. 4 Факторы риска, ПОМ, АКС.

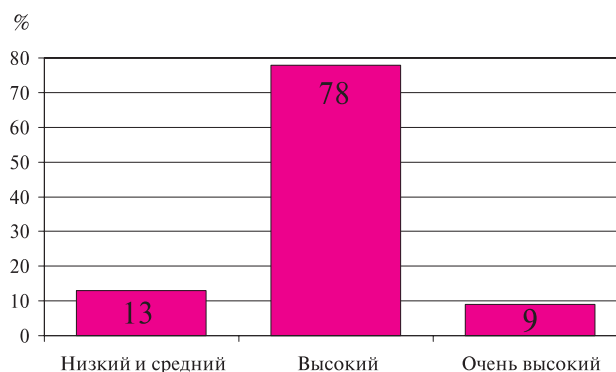


Рис. 5 Общий (суммарный) риск ССО.

сравнении величины показателей АД за 24 ч (АД₂₄) между I и II гр. через 20 нед. лечения статистически значимые различия отсутствовали. Но в III гр. произошло достоверно большее снижение АД₂₄, что связано с исходно большей его величиной у этих пациентов ($p < 0,01$). В I гр. АД₂₄ исходно было $131,3 \pm 7,6 / 85,7 \pm 5,4$ мм рт.ст., ЧСС₂₄ — $78 \pm 14,2$ уд/мин. Во II гр. АД₂₄ — $140,4 \pm 11,0 / 86,0 \pm 6,3$ мм рт.ст. и ЧСС₂₄ — $72,2 \pm 10,0$ уд/мин. В III гр. АД₂₄ было $145,9 \pm 15,7 / 90,5 \pm 10,9$ мм рт.ст. и ЧСС₂₄ — $76,8 \pm 10,6$ уд/мин.

На фоне лечения в I гр. снижение АД₂₄ составило $-9,9 \pm 7,9 / -5,9 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), во II гр. за это же время произошло достоверно большее снижение АД₂₄ — на $-15,8 \pm 13,2 / -9,5 \pm 6,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В III гр. снижение АД₂₄ составило $-20,6 \pm 14,7 / -10,8 \pm 10,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). АДд в I гр. снизилось на $-9,6 \pm 10,1 / -5,1 \pm 8,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), во II гр. на $-16,4 \pm 14,8 / -8,8 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и в III гр. на $-21,2 \pm 15,7 / -10,7 \pm 11,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Показатели АДн изменялись следующим образом: в I гр. наблюдалось снижение АД на $-11,3 \pm 17,4 / -9,6 \pm 11,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), во II гр. на $-12,5 \pm 11,6 / -9,4 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и на $-18,3 \pm 18,4 / -10,0 \pm 12,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) в III гр. ЧСС₂₄, в дневные и в ночные часы во всех 3 гр. статистически значимо не изменилась. Таким образом, лечение рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг более эффективно снижало АД в среднем за сутки ($p < 0,05$) и в дневные часы ($p < 0,05$) по сравнению с терапией рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг при сопоставимом снижении АДн ($p = \text{нд}$). Достижение целевого уровня АД₂₄ по данным СМАД отмечено у всех пациентов I и II групп и у 91 % больных III гр.

Снижение МАУ как раннего маркера поражения почек у больных АГ на $-7 \pm 15,3$ ($p < 0,01$) наблюдалось у всех больных. При сравнении исходных значений МАУ достоверного различия между гр. выявлено не было. В последующем, лечение рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг (I гр.) не привело к достоверному изменению величины МАУ. Однако во II гр. больных (лечение рамиприлом 10 мг и Гхт 12,5) наблюдалось его снижение на $-8,2 \pm 17,2$ ($p < 0,01$).

В III гр. больных МАУ также уменьшилась на $-7,7 \pm 16,4$ ($p < 0,01$). Проведенный анализ этого показателя позволяет говорить о наличии нефропротективного эффекта сочетаний рамиприла в дозе 10 мг с Гхт 12,5 мг и 25 мг у данной категории больных. СКФ, рассчитываемая по формуле Кокрофта-Гаулта, достоверно не изменялась на фоне всех лечебных режимов (таблица 5). Клинически незначимые, но статистически достоверные снижения уровней некоторых биохимических показателей крови наблюдались во II и III гр. лечения. Отмечалось снижение содержания триглицеридов (ТГ) во II гр., глюкозы, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПН) у больных из III гр. Величина калия (К), мочевой кислоты (МК), креатинина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатининфосфокиназы (КФК) достоверно не изменялись (таблица 5).

КЖ оценивали, используя шкалы EQ5D исходно и через 20 нед. лечения. Данный опросник, заполняемый больными самостоятельно при включении в исследование и во время последнего визита, позволил оценить состояние здоровья пациентов в режиме реального времени. За время участия в исследовании больные всех гр. отметили улучшение КЖ (таблица 6), которое носило достоверный характер.

Переносимость лечения практически все пациенты отметили как “отличную” и “очень хорошую”. Прекратили участие в исследовании досрочно 11 больных: 3 — по семейным обстоятельствам, 3 — без объяснения причин, 2 — самостоятельно прекратили прием препарата в связи с достижением целевого уровня АД. Побочный эффект (кашель) отметил один пациент (1,4 %), который был исключен из исследования. Также 2 больных (2,8 %) выбыли из исследования из-за недостаточной антигипертензивной эффективности.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о сопоставимой по скорости нарастания и степени выраженности антигипертензивной эффективности лечения в I

(рамиприл 5 мг и Гхт 25 мг) и II (рамиприл 10 мг и Гхт 12,5 мг) гр. Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) достигнут через 20 нед. лечения у всех больных I и II гр. и у 86 % больных III гр. Целевой уровень АД в целом был достигнут у 92 % больных. Оценка нефропротективного эффекта по изменению экскреции МАУ с мочей

показала большую эффективность применения рамиприла 10 мг в сочетании с Гхт 12,5 мг и 25 мг по сравнению с меньшей дозой рамиприла 5 мг с Гхт 25 мг ($p < 0,01$). Нормализация величины МАУ наблюдалась у 41 % больных с исходным ее повышением. Все три комбинации препаратов характеризовались хорошей и отличной переносимостью.

Литература

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2009; 6 (Приложение 2).
2. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Cons Med (Прилож Артериальная Гипертензия) 2001; 22-6.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Москва 2007.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
5. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994; 90: 2056-69.
6. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with nonnephrotic proteinuria. Lancet 1999; 354: 359-64.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527-45.

Поступила 30/03-2010