

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, Ю.Н. Сиренко, д.м.н., профессор, Г.В. Дзяк, академик АМН Украины, д.м.н., профессор, С.А. Андриевская, д.м.н., профессор, И.П. Вакалюк, д.м.н., профессор, В.И. Целуйко, д.м.н., профессор, О.Н. Крючкова, д.м.н., профессор, О.А. Приколота, А.А. Ханюков, Е.А. Белостоцкая, Т.Д. Томенко, Е.В. Щукина, Г.А. Гончар, Н.В. Кононова, О.М. Питуляк

Антигипертензивная эффективность и переносимость фиксированной комбинации рамиприла с гидрохлоротиазидом

(многоцентровое проспективное исследование СТАРТ)

Лечение больных артериальными гипертензиями (АГ) имеет непреходящую актуальность: в современном обществе распространенность АГ и уровень связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений продолжают оставаться значительными. Несмотря на появление новых групп антигипертензивных препаратов, внедрение в практику лечения АГ статинов и ацетилсалициловой кислоты, постоянное обновление международных и отечественных рекомендаций, наши успехи в реальном улучшении прогноза при АГ остаются скромными, а степень риска в популяции лиц с АГ – неприемлемо высокой.

В числе подходов, которые могли бы способствовать улучшению ситуации, авторитетные специалисты называют применение современных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, состоящих их компонентов, которые обладают значимой «доказательной базой» в отношении благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз. Косвенным свидетельством перспективности и «успешности» этого подхода является высокая активность фармацевтических компаний, которые в последние годы активно разрабатывают и выводят в клиническое применение все большее число таких комбинаций. Лишь за несколько лет в Украине появилось немало достаточно авторитетных комбинированных антигипертензивных препаратов разного профиля: расширился спектр известных и пользующихся доверием врачей комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также сартанов с гидрохлоротиазидом (ГХТЗ); с успехом принята комбинация блокатора кальциевых каналов со статином; выводятся на рынок все новые комбинации ингибиторов АПФ с блокаторами кальциевых каналов.

В числе появившихся у нас новых фиксированных комбинаций заслуженно привлекает внимание сочетание рамиприла с ГХТЗ (в частности, представляемый венгерским фармацевтическим заводом Egis Хартил-Н в двух формах: по 5 мг рамиприла с 25 мг ГХТЗ и по 2,5 мг рамиприла с 12,5 мг ГХТЗ). Оба компонента этой комбинации хорошо известны клиницистам. Рамиприл во впечатляющей серии рандомизированных контролируемых исследований (AIRE, HOPE, MICRO-HOPE, HOPE-TOO, APRES, SECURE, REIN и др.) продемонстрировал возможности многоплановой органопротекции (кардио-, вазо-, рено-, церебропротекции) и, что особенно важно, отчетливые благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз. Результаты этих исследований сделали препарат одним из наиболее широко применяемых ингибиторов АПФ в различных сферах внутренних болезней: при АГ, острых и хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, хронических заболеваниях почек.

Кратко остановимся на рассмотрении второго составного элемента рассматриваемой комбинации — ГХТЗ. Здесь необходимо сказать несколько слов в пользу тиазидовых диуретиков, возможно, незаслуженно вытесняемых сейчас из поля зрения практикующего врача более «новыми» препаратами. Тиазидовые диуретики обладают данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) о благоприятном влиянии на прогноз при АГ. Так, с 1965 по 1992 год были проведены 17 крупных РКИ, включивших суммарно 47 653 пациента с АГ, где активная антигипертензивная терапия (чаще — тиазидовыми диуретиками, которые нередко были представлены ГХТЗ, β-адреноблокаторами, реже — препаратами центрального действия) сравнивалась с плацебо. Результаты этих исследований показали бесспорное улучшение сердечно-сосудистого прогноза как при АГ с повышением систолического и диастолического артериального давления (АД) (систо-диастолической АГ), так при изолированной систолической АГ/АГ у пожилых. И сейчас в недавно завершившихся

и продолжающихся РКИ при АГ тиазидовые диуретики продолжают оставаться «пробным камнем» — препаратами, с которыми как с эталоном сравниваются другие классы лекарственных средств. Диуретики сохраняют первенство среди антигипертензивных препаратов в американских рекомендациях по лечению АГ. В европейских рекомендациях эта группа составляет один из пяти базисных антигипертензивных классов. В рекомендациях многих национальных ассоциаций кардиологов звучит фраза о том, что «не назначение диуретиков — одна из наиболее частых причин развития резистентной АГ».

ГХТЗ — это классика тиазидовых диуретиков. В ряде РКИ, где эта группа показала улучшение прогноза при АГ, использовался именно ГХТЗ, причем дозовые режимы для хронического применения составляли 25, 50 и более мг/сут с достижением устойчивого

и мягкого антигипертензивного эффекта при достаточно удовлетворительной переносимости. Позитивной характеристикой ГХТЗ является его доказанная способность уменьшать потери кальция с мочой, что представляется особенно ценным для пожилых лиц обоего пола, ведь в этом возрасте проблема предупреждения и коррекции остеопении и остеопороза чрезвычайно актуальна. Отдельно необходимо сказать о дозах ГХТЗ: веским возражением против постоянного использования средних и высоких доз тиазидовых диуретиков (для ГХТЗ — 50 и 100 мг/сут) служит увеличение риска развития электролитных нарушений, гиперурикемии, изменений липидного и углеводного баланса. С учетом этого приведенные дозы не рекомендованы сейчас для длительного применения. Что касается дозы 25 мг/сут ГХТЗ, то она при соблюдении



А.Э. Багрий

простых подходов к отбору больных представляется безопасной в метаболическом отношении. Так, в суммарном анализе РКИ с длительным использованием ГХТЗ (А.Е. Becker et al., 1998) не было получено данных о диабетогенном эффекте дозы 25 мг/сут при условии, что препарат назначался лицам с ненарушенной толерантностью к глюкозе и не имеющим родственников первой степени родства с сахарным диабетом. Естественно, что ГХТЗ не следует назначать и больным с клиническими проявлениями подагры. В остальных ситуациях ГХТЗ в дозах 25 мг/сут и менее представляет адекватный и современный подход к лечению многих больных с АГ.

Нами предпринято проспективное многоцентровое открытое исследование СТАРТ (Современная эффективная и органопротекторная Терапия Артериальной гипертензии), посвященное оценке эффективности, переносимости и органопротекторных свойств комбинированного препарата рамиприл с ГХТЗ (Хартил-Н компании «Egis Nyrt.», Венгрия) у больных с АГ с дополнительными факторами риска. В исследовании оценивались переносимость и влияние терапии фиксированной комбинацией рамиприла с ГХТЗ (при высоком и очень высоком уровнях сердечно-сосудистого риска) на клиническую картину, офисное АД, параметры суточного мониторирования АД, уровни микроальбуминурии, особенности комплекса интима-медиа каротидных артерий, биохимические показатели крови (гликемию, электролиты, липиды) и прогноз.

Пациенты и методы исследования

В исследование вошли 115 больных АГ (58 — 1 степени и 57 — 2 степени) в возрасте 54,2±11,3 года, среди которых были 61 женщина и 54 мужчины. Врачами-исследователями были сотрудники клиник Днепрпетровска, Донецка, Ивано-Франковска, Одессы, Симферополя и Харькова. Характеристика дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, данных о поражениях органов-мишеней и о сопутствующих заболеваниях у этих больных представлена в таблице 1.

У всех вошедших в исследование больных отсутствовали общепринятые противопоказания к назначению рамиприла и ГХТЗ. При отборе больных обращали внимание на отсутствие данных о нарушении толерантности к глюкозе и о родственниках первой степени родства с сахарным диабетом. Пациентам, вошедшим в исследование, рекомендовали принимать антитромботические препараты, статины. В соответствии с протоколом исследования СТАРТ, утвержденным локальным этическим комитетом, всем пациентам назначался фиксированный комбинированный препарат рамиприл с гидрохлоротиазидом («Egis Nyrt.», Венгрия). Стартовые дозировки препарата составляли

Таблица 1. Характеристика дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, данных о поражениях органов-мишеней и о сопутствующих заболеваниях у обследованных больных

Дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска	Количество больных (всего n=115)	
	Абс.	%*
Пульсовое АД ≥65 мм рт. ст.	20	17,4
Возраст (м >55, ж >65)	49	42,6
Курение	44	38,3
Устойчивая тахикардия >80 в минуту	27	23,5
Дислипидемии	32	27,8
Окружность талии >108 см (м), >88 см (ж)	40	34,8
Сердечно-сосудистые заболевания в семье (м <55 лет, ж <65 лет)	79	68,7
Гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка)	88	76,5
Дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска 125 г/м ² (м), ≥110 г/м ² (ж)		
Утолщение стенки каротид (толщина интимы-медии >0,9 мм) или бляшки	37	32,2
Креатинин плазмы 115-133 мкмоль/л (м), 107-124 (ж)	9	7,8
СКФ <60 мл/мин	8	6,9
Микроальбуминурия 30-300 мг/сут	17	14,8
Перенесенные инсульты (ишемические, геморрагические), транзиторные ишемические атаки	14	12,2
Перенесенные инфаркты миокарда	12	10,4
Перенесенные процедуры реваскуляризации миокарда	2	1,7
Стенокардия	28	24,3
Клинические проявления сердечной недостаточности	21	18,3
Хроническое заболевание почек	5	4,3
Поражения периферических артерий	5	4,3
Тяжелая ретинопатия	2	1,7

Таблица 2. Динамика параметров офисного АД и ЧСС, а также показателей суточного мониторирования АД в течение периода наблюдения (мм рт. ст., М ± стандартное отклонение)

Параметры	Периоды наблюдения		≈ % снижения параметра
	До начала лечения	6-й месяц лечения	
АД в кабинете врача:			
• Систолическое	160,8 ± 13,7	127,8 ± 14,4 *	20
• Диастолическое	96,3 ± 9,3	76,2 ± 12,7 *	21
ЧСС в кабинете врача	80,4 ± 12,9	75,3 ± 11,0	7
АД при суточном мониторировании:			
• Систолическое среднеедневное	149,1 ± 12,0	123,2 ± 13,6 *	18
• Диастолическое среднеедневное	91,3 ± 9,1	70,9 ± 8,9 *	24
• Систолическое средненочное	147,4 ± 10,1	119,0 ± 12,4 *	20
• Диастолическое средненочное	90,8 ± 11,9	72,3 ± 12,1 *	20

Примечание: * — различия между группами достоверны при p<0,05.

для лиц с 1 степенью АГ — 1/2 или 1 таблетка, содержащая 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг ГХТЗ; для лиц со 2 степенью АГ — 1 таблетка, которая содержит 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг ГХТЗ либо 1 таблетка, содержащая 5 мг рамиприла и 25 мг ГХТЗ. Последующий подбор дозировки осуществляли под контролем уровней офисного АД. При недостаточном контроле АД дополнительно назначали рамиприл в дозировке 5 мг/сут, в последующем при необходимости допускался прием блокаторов кальциевых каналов либо бета-адреноблокаторов.

На начальном этапе исследования, а также в динамике у больных выполнялись исследования: общеклинические, биохимические; исследование микроальбуминурии; эхокардиографические (эхоКГ) — двухмерная и доплерография; холтеровское мониторирование АД; оценка комплекса интимомедиа сонных артерий. Проводилась оценка динамики качества жизни, оценка переносимости исследуемого препарата. Длительность наблюдения за больными составляла 6 месяцев.

При статистической обработке в зависимости от характера распределения данных мы использовали параметрические или непараметрические методы. Средние значения сравнивали с помощью t-теста Student. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критериев χ^2 и точного критерия Fisher. Уровни $p < 0,05$ считали значимыми.

Результаты исследования

113 из 115 вошедших в исследование больных (98,3%) завершили запланированный период приема фиксированной комбинации рамиприла с ГХТЗ (6 месяцев). В ходе исследования наряду с приемом фиксированной комбинации рамиприла с ГХТЗ 77 (70%) больных принимали аспирин, 49 (43%) — статины, 28 (24%) — блокаторы кальциевых каналов, 22 (19%) — β -адреноблокаторы. Антигипертензивная монотерапия фиксированной комбинацией рамиприла с ГХТЗ использовалась у 81 (71%) пациента, в остальных случаях к ней добавлялись другие антигипертензивные препараты, предусмотренные протоколом.

Влияние лечения на уровни АД и ЧСС

Уже к первому месяцу терапии было достигнуто устойчивое, но плавное снижение как систолического, так и диастолического АД (офисные цифры АД соответственно: со $160,8 \pm 13,7$ до $132,9 \pm 12,4$ и с $96,3 \pm 9,3$ до $76,9 \pm 10,7$ мм рт. ст., все $p < 0,05$). В последующем снижение АД стойко удерживалось на достигнутых уровнях. В таблице 2 представлена динамика параметров офисного АД и ЧСС, а также показателей суточного мониторирования АД в течение периода наблюдения.

Как видно из таблицы 2, динамика как офисных показателей АД, так и параметров, полученных при его мониторировании, была статистически значимой. Еще раз следует подчеркнуть, что снижение АД у наблюдавшихся пациентов было плавным и постепенным, ни в одном из случаев не отмечено чрезмерно быстрого снижения (падения) АД. Значимой динамики ЧСС в ходе лечения нами не отмечено. При индивидуальном анализе динамики параметров АД, полученных при его мониторировании, средняя степень снижения среднесуточного систолического АД за время лечения составила

Таблица 4. Побочные эффекты лечения, основанного на Хартиле-Н		
Побочный эффект	Количество	%
Кашель	3	3
Слабость	2	3
Сонливость	2	2
Высыпания на коже	1	0,75
Зуд кожи	1	0,75
Тошнота	1	0,75
Вздутие живота	1	0,75
Головная боль	1	0,75
Сухость во рту	1	0,75
Дискомфорт в эпигастрии	1	0,75
Всего	12	10,4

$30,2 \pm 8,4$ мм рт. ст., среднесуточного диастолического АД — $23,4 \pm 6,6$ мм рт. ст., среднесуточного систолического АД — $34,7 \pm 10,6$ мм рт. ст., среднесуточного диастолического АД — $24,8 \pm 8,1$ мм рт. ст.

Целевые цифры АД в ходе 6-месячной терапии достигнуты: по данным измерения в кабинете врача (цель — менее 140/90 мм рт. ст.) — у 93,9%; по данным мониторирования АД (цель — менее 125/80 мм рт. ст.) — 87,8% больных.

Влияние лечения на индекс массы миокарда левого желудочка, толщину интимы-медиа сонных артерий, микроальбуминурию

В ходе лечения имело место существенное снижение средних величин индекса массы миокарда левого желудочка (со $129,6 \pm 17,2$ до $120,8 \pm 11,3$ г/м², $p < 0,05$; среднее снижение на $8,4 \pm 1,2$ г/м²). Отмечена также достаточно отчетливая тенденция к уменьшению толщины интимы-медиа сонных артерий (с $0,97 \pm 0,12$ до $0,92 \pm 0,11$, $p = 0,057$; среднее снижение на $0,05 \pm 0,02$ мм), не достигшая, однако, степени статистической значимости. Показано также положительное влияние лечения, основанного на Хартиле-Н, на микроальбуминурию: если до начала лечения она отмечалась у 14,8% больных, то спустя 6 месяцев — лишь у 7,8% пациентов.

Влияние лечения на лабораторные параметры

В таблице 3 представлена динамика некоторых изучавшихся лабораторных показателей в течение 6 месяцев лечения.

Как видно из таблицы 3, проводимое лечение не оказывало негативного влияния на показатели гликемии, уровни мочевой кислоты, липидный профиль. Положительная динамика параметров липидного спектра, отмеченная нами, вероятно, связана с более жестким контролем терапии статинами, который проводился по ходу исследования.

Переносимость лечения и влияние на качество жизни

Переносимость фиксированной комбинации рамиприла с ГХТЗ в течение периода наблюдения была хорошей. В таблице 4 представлены все отмеченные больными побочные эффекты лечения. Развитие кашля отмечено у 3 больных, он во всех случаях был умеренным по выраженности. Все эти пациенты продолжали прием препарата до завершения исследования. У них было

отмечено уменьшение кашля на фоне снижения дозировки Хартила-Н, для сохранения контроля АД при этом требовалось добавление к лечению блокаторов кальциевых каналов. Лишь в 2 случаях имела место преждевременная отмена Хартила-Н (в 1 случае — из-за головной боли, еще в 1 случае больной отменил препарат самостоятельно без указания причины отмены). Лечение также способствовало улучшению качества жизни пациентов (с уменьшением индекса балльной оценки с уровня $33,2 \pm 8,4$ до $26,6 \pm 6,3$; $p < 0,05$).

Выводы

1. Применение фиксированного комбинированного препарата рамиприл с гидрохлоротиазидом Хартил Н (компания «Egis Nyrt.», Венгрия) в течение 6 месяцев у больных с АГ 1 и 2 степени при наличии дополнительного сердечно-сосудистого риска от умеренного до очень высокого обеспечивает устойчивый и плавный антигипертензивный эффект.

2. Антигипертензивная эффективность Хартила-Н была сравнима у пациентов с 1 и 2 степенью АГ.

3. Лечение, основанное на Хартиле-Н (в 71% случаев использовался в качестве антигипертензивной терапии без дополнения другими антигипертензивными препаратами) способствовало достижению целевых цифр АД при оценке в кабинете врача в 93,9% случаев, при мониторировании АД — в 87,8% наблюдений.

4. Лечение обеспечивало положительные эффекты на индекс массы миокарда левого желудочка, толщину интимы-медиа сонных артерий и на микроальбуминурию, что может рассматриваться как демонстрация органопротекторных эффектов препарата.

5. Использование фиксированной комбинации рамиприла с ГХТЗ в течение 6 месяцев не сопровождалось негативным влиянием на показатели гликемии, уровни мочевой кислоты и параметры липидного баланса.

6. Лечение хорошо переносилось, лишь в 2 случаях имела место преждевременная

отмена препарата. В 3 наблюдениях отмечено появление умеренного кашля, имеющего тенденцию к уменьшению в динамике. Лечение способствовало улучшению качества жизни больных.

7. Фиксированная комбинация рамиприла с ГХТЗ (Хартил-Н) может рассматриваться как эффективное и безопасное средство лечения широкого контингента больных АГ с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (аналогичными тем, что представлены в протоколе исследования). Препарат обладает плавным и стабильным антигипертензивным действием, обеспечивает органопротекторные эффекты, имеет хорошую переносимость. Эти характеристики позволяют говорить о хорошей перспективе расширения использования этого препарата в работе практикующих врачей различного профиля.

Литература

1. Долженко М.Н. Принципы доказательной медицины в лечении артериальной гипертензии: анализ результатов исследований ASCOT-BPLA и ALLHAT / М.Н. Долженко // Практик. ангиология. — 2005. — № 1. — С. 38-43.
2. Дядык А.И., Багрий А.Э. Артериальные гипертензии в современной клинической практике. — Донецк: «НОРД-ПРЕСС», 2006. — 322 с.
3. Клиническая значимость степени снижения артериального давления при применении эффективных доз антиангинальных препаратов / Е.В. Бочкарева, Е.В. Кокурина, В.П. Воронина [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 43-48.
4. Консенсус щодо застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту при серцево-судинних захворюваннях. Робоча група Європейського товариства кардіологів. // Укр. кардіол. журн. — 2005. — Додаток 2. — С. 16-29.
5. Національна програма «Попередження смертності та інвалідності населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань» // Нова медицина. — 2005. — № 3. — 4 с.
6. Effects of Normal, Pre-Hypertensive, and Hypertensive Blood Pressure Levels on Progression of Coronary Atherosclerosis / I. Sipahi, E.M. Tuzcu, P. Schoenbagen [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48, № 4. — P. 833-838.
7. Ferrario C.M. Role of angiotensin II in cardiovascular disease — therapeutic implication of more than a century of research / C.M. Ferrario // J. Renin Angiotensin Aldosterone System. — 2006. — Vol. 7. — P. 3-14.
8. Greenberg B.H. The renin-angiotensin system // Congestive heart failure / Ed. by J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. — 3rd Ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. — P. 167-177.
9. Messerli F.H. Essential hypertension / F.H. Messerli, B. Williams, E. Ritz // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 591-603.
10. Weber M.A. Inhibiting the rennin-angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a more comprehensive strategy? / M.A. Weber, T.D. Giles // Rev. Cardiovasc. Med. — 2006. — Vol. 7, № 2. — P. 45-54.



«Спаси более **1 000 000** жизней каждый год можно, если рамиприл будет широко использоваться у больных высокого риска»

Научный комитет исследования HOPE

Максимальное снижение риска сердечно-сосудистой смертности

Надежный контроль АД

Хартил 10 мг — лучший ингибитор АПФ для спасения жизни и предотвращения сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с высоким риском;

Хартил-Н еще надежнее для 24-часового контроля АД у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф

Представительство «ЭГИС Нюрт.» в Украине
03680, г. Киев, ул. Машиностроительная, 446, тел./факс: (044) 247-41-01