

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА: «РЕНИПРИЛА ГТ» И «КО-РЕНИТЕКА» У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, А.Д. Деев, Н.С. Оганисян, Н.А. Дмитриева, Н.Ю. Иваненкова, А.А. Серажим, В.П. Воронина, М.П. Козырева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «Рениприла ГТ» и «Ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, А.Д. Деев, Н.С. Оганисян, Н.А. Дмитриева, Н.Ю. Иваненкова, А.А. Серажим, В.П. Воронина, М.П. Козырева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность нового комбинированного препарата эналаприла малеата и гидрохлортиазида «Рениприла ГТ» у больных мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертонией в сравнении с оригинальным комбинированным препаратом с теми же действующими веществами - «Ко-ренитеком», возможность достижения целевого уровня артериального давления (АД) при отдельном приеме каждого препарата и в комбинации с атенололом при необходимости.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 30 человек – 11 мужчин и 19 женщин, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ). Исследование было рандомизированным, открытым, перекрестным. Перед началом исследования всем пациентам отменялась ранее используемая гипотензивная терапия на 10-14 дней. Каждый из пациентов поочередно проходил 6-недельное лечение Рениприлом ГТ (РГ) и Ко-ренитеком (КР). Эффективность гипотензивной терапии оценивалась во время визитов к врачу каждые 2 недели на протяжении всего исследования. В течение первых двух недель пациенты лечились РГ в дозе 10/12,5 мг/сут. или Ко-ренитеком в дозе 10/6,25 мг/сут. В течение следующих двух недель дозы препаратов удваивались, если не достигался целевой уровень АД (<140/90 мм рт ст). При неэффективности удвоенных доз комбинированных препаратов в течение последних 2 недель лечения каждым препаратом к терапии добавляли атенолол в дозе 25 мг/сут. После 6-недельного лечения первым рандомизированным препаратом гипотензивная терапия отменялась на 7-14 дней в зависимости от добавления к терапии атенолола.

Результаты исследования. В результате 6-недельного лечения РГ средний уровень систолического АД снизился на 21,8 мм рт ст по сравнению с исходным, после 6-недельной терапии КР – на 23,8 мм рт ст. Средний уровень диастолического АД снизился на 10,8 и 13,5 мм рт ст соответственно (различия между препаратами по влиянию на АД статистически незначимы). Через 6 недель лечения с использованием РГ у 74% пациентов с АГ удалось достичь целевого уровня АД, при применении КР снижение АД <140/90 мм рт ст наблюдалось у 64% больных. Больше число побочных эффектов было зарегистрировано во время лечения РГ ($p=0,03$), однако большинство из них были слабой или умеренной степени выраженности.

Заключение. Новый комбинированный препарат эналаприла малеата и гидрохлортиазида – РГ является эффективным и достаточно безопасным гипотензивным препаратом, обладающим всеми преимуществами комбинированных препаратов и не уступающим по эффективности оригинальному препарату с аналогичными компонентами – КР при применении у больных мягкой и умеренной гипертонией. Удобство приема РГ – 1 раз в сутки – обеспечивает высокую приверженность лечению.

Ключевые слова: комбинированные препараты, эналаприл, гидрохлортиазид, артериальная гипертония, антигипертензивная терапия.

РФК 2005;3:29-34

Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitec» in patients with mild to moderate arterial hypertension

S.Y. Martsevich, J.V. Lukina, A.D. Deev, N.S. Oganisyan, N.A. Dmitrieva, N.Y. Ivanenkova, A.A. Serazhim, V.P. Voronina, M.P. Kozireva

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study efficiency and safety of new combined drug of enalapril maleate and hydrochlorothiazide “Renipril HT: in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) in comparison with the original combined drug with the same substances – “Co-renitec”, possibility of reaching target blood pressure (BP) level with separate treatment with each drug, and in combination with atenolol if necessary.

Material and methods. 30 patients (11 men and 19 women) with mild to moderate AH took part in randomized, open, cross over study. 10-14 days before the study started, previous antihypertensive treatment had been canceled for all the patients. Each patient by turns was treated during 6 weeks with Renipril HT (RH) and Co-renitec (CR). Efficiency of antihypertensive therapy was assessed at visits to physician every 2 weeks within the whole period of study. Within first 2 weeks patients were treated with RH 10/12,5 mg daily or CR 10/6,25 mg daily. Within next 2 weeks doses of drugs were doubled if target BP level (<140/90 mmHg) was not reached. If therapy with doubled doses of combined drugs was inefficient, atenolol 25 mg daily was added for the last 2 weeks of treatment with each drug. After 6-week treatment with the first randomized drug, antihypertensive therapy was canceled for 7-14 days depending on addition of atenolol to the therapy.

Results. After 6-week treatment with RH average level of systolic BP reduced by 21,8 mmHg compared to the initial level, after 6-week treatment with CR – by 23,8 mmHg. Average level of diastolic BP reduced by 10,8 and 13,5 mmHg respectively (differences between drugs in BP decrease are not significant). By the end of 6-week treatment with RH target BP level was reached in 74% of patients, with CR - in 64% of patients. Bigger number of side-effects was registered in treatment with RH ($p=0,03$), but most part of them were not severe and didn't demand therapy correction.

Conclusion. New combined drug of enalapril maleate and hydrochlorothiazide – RH is an efficient and safe antihypertensive drug with all advantages of combined drugs. It has no less efficiency than the original drug with the same active components – CR in patients with mild to moderate hypertension. Convenience of taking – once per day – provides high compliance with treatment with this drug.

Key words: fixed dose combination, enalapril, hydrochlorothiazide, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2005;3:29-34

Достижение целевого уровня артериального давления (АД), предупреждение поражения органов-мишеней, улучшение качества жизни являются одними из основных задач антигипертензивной терапии. Достижение целевого уровня АД, помимо этого, один из достоверных критериев эффективности проводимого лечения. К сожалению, снижения АД до целевого уровня не всегда возможно достичь с помощью монотерапии. Для решения этой проблемы были созданы фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов [1]. Одной из оптимальных комбинаций антигипертензивных средств является сочетание препаратов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретика [2]. Взаимное усиление антигипертензивного эффекта и уменьшение числа побочных эффектов, возможность снижения доз обоих препаратов при комбинированном использовании и удобство приема одной таблетки, содержащей два активных компонента, объясняет высокую эффективность и безопасность фиксированных комбинаций.

Оригинальным комбинированным препаратом ингибитора АПФ эналаприла малеата и диуретика гидрохлортиазида является «Ко-ренитек» (Merck Sharp & Dohme Idea, INC, США). За последние годы создано несколько дженериков, содержащих такую же комбинацию антигипертензивных средств. Одним из них является препарат «Рениприл ГТ» (Фармстандарт, Россия). Большим преимуществом препаратов дженериков по сравнению с оригинальными является меньшая стоимость и, соответственно, большая доступность для пациентов. Ограниченные, но грамотно спланированные сравнительные клинические исследования дженерического и оригинального препаратов помогают оценить эффективность и безопасность новых лекарственных средств.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности нового комбинированного препарата эналаприла малеата и гидрохлортиазида «Рениприла ГТ» у больных мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией в сравнении с оригинальным комбинированным препаратом с теми же действующими веществами («Ко-ренитеком»), возможность достижения целевого уровня АД при отдельном приеме каждого препарата и в комбинации с атенололом при необходимости.

Материал и методы

В исследовании принимали участие пациенты с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ): $140 < \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст., (САД-систолическое АД, ДАД-диастолическое АД) подписавшие форму информированного согла-

сия. В исследование не включали больных симптоматической гипертензией; тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца, эпизодами артериальной гипотонии; острым инфарктом миокарда; тяжелым поражением печени, почек; нестабильной стенокардией; с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД; атриовентрикулярной блокадой II-III степени; синоаурикулярной блокадой; брадикардией (ЧСС < 50 в мин); бронхиальной астмой; выраженными нарушениями периферического кровообращения; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов.

Всего в исследовании приняли участие 30 больных: 11 мужчин и 19 женщин в возрасте от 47 до 80 лет, средний возраст составил 62,5 года. Длительность диагностированной АГ колебалась от 0,5 года до 40 лет и составила в среднем 14 лет.

Протокол исследования. Всем больным, принявшим участие в исследовании, поочередно назначалась терапия РГ и КР. Последовательность назначения препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Лечению каждым препаратом предшествовал контрольный период продолжительностью 10 - 14 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных средств. Длительность лечения каждым препаратом составляла 6 недель (рис. 1).

Контроль эффективности и корректировка дозы осуществлялись каждые 2 недели. АД и ЧСС (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) оценивали через 24 ч после приема комбинированного препарата, до приема очередной дозы РГ или КР. При недостаточной эффективности препарата в течение первых 2 недель лечения дозы удваивались.

Если при приеме комбинированных препаратов эналаприла и гидрохлортиазида в течение 4 недель не был достигнут целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.), к терапии добавляли атенолол (Фармстандарт, Россия). Препараты назначались 1 раз в день утром. Начальная доза РГ составляла 10/12,5 мг/сут., КР – 10/6,25 мг/сут. Удвоенные дозы комбинированных препаратов составили 20/25 мг и 20/12,5 мг соответственно. Атенолол применялся в дозе 25 мг.

Во время визитов к врачу проводили регистрацию побочных эффектов проводимой терапии и определяли приверженность лечению.

Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 6-недельной терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение

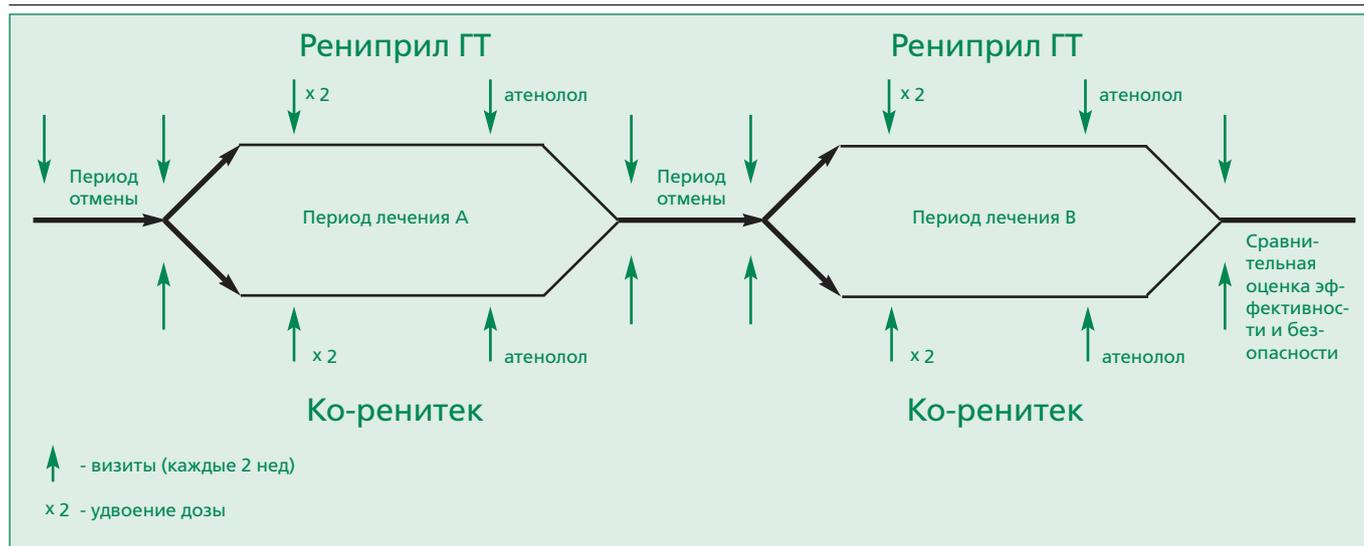


Рис. 1. Схема исследования.

АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст.

В начале исследования и на фоне лечения атенололом, особенно при возникновении побочных эффектов, которые могли быть обусловлены приемом бета-адреноблокаторов, регистрировали ЭКГ.

При обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0. Методы описательной статистики включали вычисление средних значений и их стандартных отклонений ($M+\sigma$).

Оценка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений), так и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Фишера и др.).

Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Из 30 человек, принимавших участие в исследовании, полностью завершили терапию 27 человек. 3 человека завершили 6-недельное лечение первым, определенным по таблице рандомизации, препаратом: 2 получали терапию КР, а 1 – РГ.

Лечение КР было назначено 29 пациентам (по таблице рандомизации), 1 человек выбыл из исследования после приема РГ и КР этому больному не назначался. Полностью 6-недельную терапию КР завершили 27 человек.

Терапия РГ была назначена 28 пациентам (2 выбыли на этапе лечения КР). Один человек выбыл из-за побочного эффекта РГ. Лечение РГ полностью за-

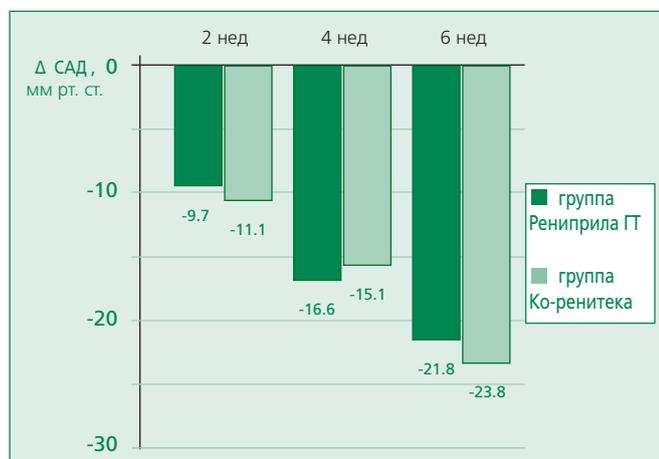


Рис. 2. Изменение показателей САД в результате терапии (Δ САД) (различия между группами статистически незначимы).

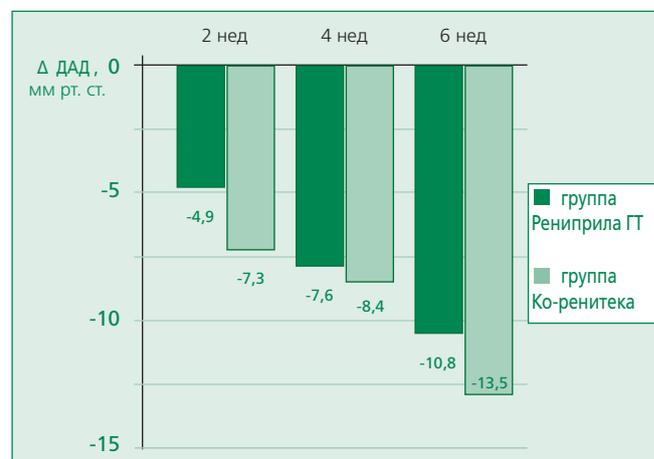


Рис.3. Изменение показателей ДАД в результате терапии (Δ ДАД) (различия между группами статистически незначимы).

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации (M±σ).

Показатель	Рениприл ГТ	Ко-ренитек	p
Возраст, лет	61,0±9,2	63,9±8,8	0,38
Длительность АГ, лет	9,7±9,2	18,3±11,5	0,03*
САД, мм рт.ст.	151,7±11,3	155,3±13,8	0,45
ДАД, мм рт.ст.	90,8±4,9	94,2±6,6	0,12
ЧСС, уд/мин	72,3±8,5	71,6±10,2	0,84

* p < 0.05, M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение

вершили 27 человек.

В результате рандомизации было сформировано 2 группы пациентов, в одной первым получали РГ, в другой – КР. Статистически значимых отличий по возрастному критерию и гемодинамическим параметрам между группами выявлено не было (табл. 1).

Оба исследуемых препарата вызывали выраженный гипотензивный эффект.

Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень САД и ДАД не было (рис. 2,3).

По данным индивидуального анализа РГ чаще был эффективен в 1-й дозе – 10/12,5 мг/сут. У 11 пациентов удалось достичь целевого уровня давления при назначении такой дозы препарата. 5 больным потребовалось удвоение дозы РГ, а еще 4 паци-

ентам для достижения целевого уровня АД потребовалось добавление к терапии 25 мг ателолола. При лечении КР первая доза препарата – 10/6,25 мг/сут позволила достичь целевого уровня АД у 4 пациентов, 8 потребовалось удвоение дозы, а 6, помимо удвоения дозы препарата, понадобилось назначение ателолола (табл. 2).

Во время исследования было зарегистрировано 12 случаев побочных эффектов: 9 – на фоне приема Рениприла ГТ и 3 при лечении Ко-ренитеком. При лечении РГ наиболее частой побочной реакцией был сухой кашель – характерный для препаратов группы ингибиторов АПФ побочный эффект. Также на фоне лечения РГ чаще регистрировались аллергические кожные реакции, расцененные лечащими врачами как симптомы аллергического дерматита (табл.3).

При анализе согласованности побочных реакций на комбинированные гипотензивные препараты критерий Фишера превысил критическое значение, соответствующее уровню значимости p < 0,05, что свидетельствует о большей безопасности КР по сравнению с РГ (рис. 4).

В двух случаях (1 – при лечении РГ, 1 – при лечении КР) развилась гипотония - снижение АД < 100/70 мм рт.ст., сопровождавшееся клинической симптоматикой: слабостью, сердцебиением, повышенным потоотделением, шумом в ушах, что послужило основанием для отмены гипотензивной терапии и вывода больных из исследования. В ос-

Таблица 2. Оценка эффективности препаратов по достижению целевого АД (по визитам)

Препарат	Пациенты, достигшие целевого уровня АД			Больные, не достигшие целевого АД
	Визит 2 нед	Визит 4 нед	Визит 6 нед	
Рениприл ГТ	11 (41%)	+5 (18,5 %) (всего 16 (59,5%))	+4 (14,5%) (всего 20 (74%))	7 (26%)
Ко-ренитек	4 (14%)	+8 (29%) (всего 12 (43%))	+6 (21%) (всего 18 (64%))	10 (36%)

Таблица 3. Побочные эффекты исследуемых препаратов

Побочные эффекты	Рениприл ГТ	Ко-ренитек
Кашель	5	2
Артериальная гипотония	3	1
Аллергический дерматит	1	0
Всего побочных эффектов	9	3

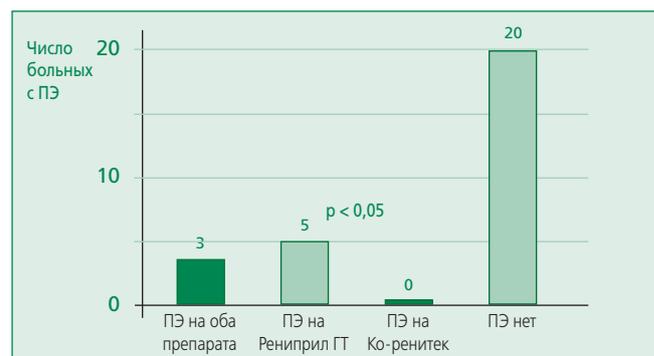


Рис. 4. Число больных с побочными эффектами (ПЭ) при приеме Рениприла ГТ и Ко-ренитека.

тальных случаях побочные эффекты были слабой или умеренной степени выраженности и не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии.

Обсуждение

Результаты второго цикла мета-анализа, выполненного Объединением исследователей гипотензивной терапии, выявили, что применение основных современных гипотензивных препаратов – ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, диуретиков – в одинаковой степени влияет на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Как правило, только при комбинированной терапии двумя и более гипотензивными препаратами можно достичь целевого уровня АД у большинства пациентов, особенно у больных умеренной и тяжелой артериальной гипертонией [4]. Поэтому в качестве лекарств выбора для таких пациентов на ведущие позиции выходят средства с фиксированными комбинациями, как правило, двух препаратов синергичного действия [4-6].

Одной из самых известных и часто назначаемых комбинаций является сочетание ингибитора АПФ и диуретика [5]. Хорошая переносимость и высокая безопасность таких комбинированных препаратов объясняется разнонаправленностью ряда эффектов ингибитора АПФ и диуретика, нивелирующей побочные реакции данных лекарственных средств. Так, препараты группы диуретиков выводят калий, вызывают гиперурикемию, могут повышать инсулинорезистентность, провоцируя нарушение толерантности к глюкозе. Снижение объема циркулирующей жидкости при использовании диуретиков активирует ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ оказывают противоположное действие на перечисленные процессы, предупреждая возникновение побочных эффектов диуретиков. Кроме того, было показано, что при использовании комбинированной терапии пролонгируется гипотензивный эффект используемых средств [7]. Это позволило рекомендовать однократный прием фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика Американской ассоциацией FDA (Food & Drug Administration), Европейским обществом по гипертонии в качестве начальной терапии больных неосложненной АГ [4,8].

Изучение фиксированных комбинаций проводилось и в ряде российских исследований [9,10]. Подтвержденные хорошие эффективность и переносимость фиксированных комбинаций, выраженный гипотензивный эффект, мощное органопротективное действие, возможность назначения один раз в сутки позволили рекомендовать такие препараты в качестве лекарств первого ряда для лечения пациентов с

умеренной и тяжелой АГ [2,5].

Лечение новым комбинированным препаратом эналаприла малеата и гидрохлортиазида – РГ, по данным нашего исследования, позволило достичь целевого уровня АД более чем у половины больных, а при добавлении атенолола в дозе 25 мг - почти у 3/4 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (в 74 % случаев). Это подтверждает высокую гипотензивную эффективность фиксированной комбинации препаратов группы ингибиторов АПФ и диуретика.

Оригинальный препарат КР с такой же комбинацией действующих веществ, но с меньшим содержанием гидрохлортиазида (в пересчете на эквивалентное количество эналаприла в РГ в пересчете на эквивалентное количество эналаприла в РГ (6,25 мг гидрохлортиазида на 10 мг эналаприла), был несколько менее эффективным по критерию достижения уровня АД < 140/90 мм рт ст. Для повышения эффективности к терапии КР чаще требовалось добавление атенолола, что привело к достижению целевого уровня АД почти у 2/3 больных (64%).

Гидрохлортиазид в составе фиксированных комбинаций чаще всего используется в дозе 12,5 мг, хотя встречаются комбинированные препараты, в которых доза диуретика достигает 25 мг [1,7]. Вероятно, более выраженный гипотензивный эффект РГ обусловлен именно более высокой дозой гидрохлортиазида в РГ по сравнению с КР, особенно при использовании удвоенной дозы РГ, где содержание мочегонного препарата достигало 25 мг. При приеме РГ побочные эффекты (кашель, гипотония) отмечались несколько чаще, однако они являются характерными для ингибиторов АПФ побочными эффектами и обусловлены механизмом их действия (гипотензивный эффект, замедление инактивации брадикинина). При этом, частота отказа от приема препарата вследствие развития побочных эффектов была одинаковой в обеих группах.

Заключение

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что новый комбинированный препарат эналаприла малеата и гидрохлортиазида – Рениприл ГТ является эффективным гипотензивным средством. Более чем у трети пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией препарат был эффективен в дозе 10/12,5 мг/сут – 1 таблетка в сутки. Удобство приема и хорошая эффективность Рениприла ГТ обеспечивали высокую приверженность лечению пациентов, страдающих АГ.

По данным кратковременного наблюдения, эффективность Ко-ренитека была несколько ниже, чем Рениприла ГТ, для достижения целевого уровня АД

чаще требовалось добавление к терапии бета-адреноблокатора атенолола. Рениприл ГТ несколько чаще, чем оригинальный препарат, вызвал побочные эффекты. Следует отметить, что большинство побочных

реакций не носили серьезного характера и были слабо или умеренно выраженными и не требовали отмены препарата.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в вопросах и ответах. Справочник для практикующих врачей. М., 2002, 100.
2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (секция артериальной гипертонии ВНОК). М., 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
3. Neal B., MacMahon S., Chapman N. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000;355:1955-1964.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension *J Hypertension* 2003;21:1011.
5. Messerli FH Clinician's manual on combination therapy and hypertension SP, 2003, pp.62
6. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Контроль артериальной гипертонии: комбинированная терапия или фиксированная комбинация? *Атмосфера. Кардиология* 2003;3:10-13
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.- 2-е изд., перераб. и доп. М., Изд-во "БИНОМ" – СПб.: Невский диалект, 2002:394-397.
8. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1997;157:2413
9. Е.В. Ощепкова, Л.Г. Исаева Низкая приверженность больных артериальной гипертонией к лечению: подходы к ее улучшению. *Атмосфера. Кардиология* 2003;3:33-36
10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Ко-Ренитек при лечении больных с умеренной и тяжелой формами гипертонической болезни. *Тер. арх.* 2003;8:21–26.