

Исследование эффективности и безопасности периндоприла при лечении больных артериальной гипертонией в стационаре



Остроумова О.Д.¹, Барбараш О.Л.², Бондарева З.Г.³,
Мордвинова Н.И.⁴, Перекальская М.А.⁵, Яхонтов Д.А.³

¹ ГОУ ВПО РГМСУ Росздрава, г. Москва

² ГОУ ВПО Кемеровская ГМА Росздрава, г. Кемерово

³ ГОУ ВПО Новосибирская ГМА Росздрава, г. Новосибирск

⁴ Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

⁵ Областная клиническая больница, г. Новосибирск

Артериальная гипертония является главным ФР развития кардио- и цереброваскулярных осложнений. Исследование NOT продемонстрировало выгоды от снижения ДАД АД у больных с АГ: риск развития осложнений был самым низким при уровне АД меньше 90 мм рт.ст. [1]. Подтверждением важности контроля за уровнем АД для улучшения прогноза у больных с АГ стали результаты недавно завершившихся крупнейших исследований – ALLHAT [2] и VALUE [3]. В этих исследованиях было еще раз обращено внимание на необходимость контроля не только ДАД, но и САД, снижения которого менее 140 мм рт.ст. удалось достичь лишь у двух третей больных. Более выраженное, а самое главное – достаточно быстрое достижение целевого уровня АД приводит к увеличению профилактического эффекта, что особенно отчетливо было продемонстрировано в исследовании VALUE [3].

Для лечения АГ применяются такие классы антигипертензивных препаратов, как диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов АН [4]. Широкое применение иАПФ обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью, доказанными органопротективными свойствами и безопасностью. В целом ряде контролируемых клинических исследований было показано, что иАПФ периндоприл в монотерапии и в комбинации с другими препаратами является эффективным и хорошо переносимым антигипер-

тензивным средством. Учитывая высокую эффективность препарата, продемонстрированную ранее при амбулаторном лечении, было организовано исследование по изучению эффективности и переносимости периндоприла в стартовой дозе 8 мг у больных, поступивших в стационар для лечения АГ с повышением АД 2–3 степени.

Материал и методы

Исследование ДОМИНАНТА – рандомизированная многоцентровая программа оценки эффективности периндоприла у больных с АГ – было открытым исследованием, которое проходило в 5 центрах (3

центра в Новосибирске, 1 – в Кемерово и 1 – в Барнауле).

Первичной целью исследования была оценка эффективности лечения при применении периндоприла в дозе 8 мг у больных АГ 2–3 степени. Вторичными целями были такие параметры, как оценка уровня снижения АД, динамика самочувствия больных, потребность в назначении дополнительной антигипертензивной терапии, влияние антигипертензивной терапии на высшие психические функции (память, внимание), частота развития и спектр побочных эффектов.

В исследование включались больные АГ с САД

160–180 мм рт.ст. и/или ДАД 100–120 мм рт.ст. в возрасте от 30 до 70 лет, госпитализированные в стационар и не имеющие противопоказаний к назначению иАПФ и поражения почек (подтвержденная макроальбуминурия; почечная недостаточность с клиренсом креатинина по формуле Cockcroft <30 мл/мин. или креатинин сыворотки >150 мкмоль/л), сердца (острый ИМ, стабильная и нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, СН II – IV ФК, наличие электрокардиостимулятора), головного мозга (ишемический или геморрагический инсульт в настоящий момент либо в анамнезе) и сосудов (аневризма брюшной аорты или симптомы перемежающейся хромоты). Больные с гипертоническим кризом, неконтролируемым СД, анемией, бронхообструктивными заболеваниями, в течение первых 3 месяцев после инвазивного лечения ИБС, с нарушением функции печени в исследование также не включались (более детально критерии включения и исключения [5]).

Всем больным ежедневно проводили измерение АД по стандартной методике. В день поступления в стационар при соответствии критериям включения больным назначался периндоприл в дозе 8 мг один раз в сутки. Через 5 дней, если уровень АД превышал 140/90 мм рт.ст., к лечению присоединяли диуретик – индапамид ретард в дозе 1,5 мг. В дальнейшем, начиная с 9 дня госпитализации, при необходимости усилить антигипертензивную терапию можно было добавить по усмотрению лечащего врача антагонисты кальция или препараты центрального действия. Если больные до включения в исследование получали β-адреноблокаторы в связи с перенесенным ранее ИМ или нарушениями ритма сердца, их доза должна была оставаться без изменений весь период наблюде-

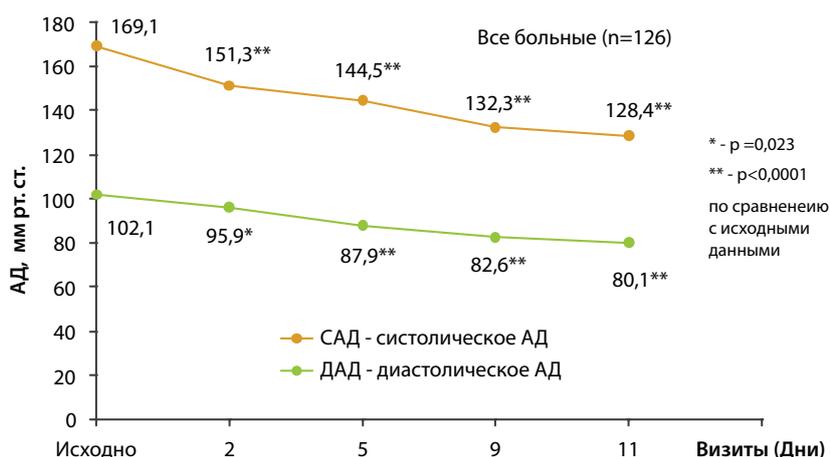


Рисунок 1. Исследование ДОМИНАНТА: динамика систолического и диастолического АД на фоне терапии периндоприлом

ния. Длительность исследования, проходившего в условиях стационара, составила 14 дней.

Обследование больных включало методы лабораторного и инструментального исследований (анализы крови, мочи, ЭКГ и др.), выполняемых в данном центре исходно (до начала лекарственной терапии) и на последнем визите.

Динамику самочувствия больных (качество жизни) определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (мм) – исходно, на 2, 5, 9 и завершающий (14) день исследования. Для оценки безопасности снижения АД оценивали также слухо-речевую память (тест «2 группы по 3 слова») и внимание (таблицы Шульге) больных. Изучали объем слухоречевой памяти и наличие замен слов. Проба выполнялась исходно и на 11 день. Внимание оценивалось по способности уложиться в возрастной норматив по времени, а также наличие разброса по времени выполнения 4 одинаковых заданий, входящих в данный тест.

В ходе исследования оценивалась эффективность терапии (достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. или снижение систолического и ДАД на 20 и 10 мм рт.ст. соответственно). Для оценки безопасности лечения периндоприлом (быстрого снижения АД) анализировалась дина-

мика лабораторных показателей, ЭКГ и клиническое течение заболевания во время пребывания в стационаре.

Статистический анализ

Все тесты выполнены при ошибке I типа в 5%. Для непрерывных переменных (уровень АД, доза препарата) определяли средние и стандартные отклонения, а также медиану, при отсутствии нормального распределения. Динамику анализировали с помощью метода Стьюдента.

Результаты исследования

В исследование были включены 126 больных (62 мужчины и 64 женщины), средний возраст составил 54,5 года (39 больных старше 60 лет). Индекс массы тела включенных больных составил 30,2 кг/м². До начала лечения периндоприлом АД было 169,1/102,1 мм рт.ст., ЧСС – 77,0 уд./мин.

Влияние периндоприла на уровень АД. Уже на 2 день лечения отмечено достоверное снижение как САД на 17,8±1,5 мм рт.ст., так и ДАД на 6,2±2,7 мм рт.ст., с дальнейшим увеличением антигипертензивного действия на 5 день – 24,6±1,5 мм рт.ст. и 14,2±1,5 мм рт.ст. соответственно САД и ДАД (рис. 1). В итоге монотерапия периндоприлом в дозе 8 мг оказалась эффективной у 46,8% больных. Не отмечено

достоверных различий эффективности антигипертензивной терапии периндоприлом в дозе 8 мг у больных старше и младше 60 лет, а также у лиц разного пола. У 53,2% больных для достижения целевого уровня АД потребовалось присоединение других антигипертензивных препаратов.

Влияние на память, концентрацию внимания и качество жизни. На рисунке 2 представлены данные, характеризующие влияние антигипертензивной терапии на объем слухо-речевой памяти (количество запоминаемых слов) у больных АГ. Видно, что независимо от возраста снижение АД на фоне лечения сопровождалось достоверным увеличением количества больных с нормальным объемом памяти. Аналогичная благоприятная тенденция была продемонстрирована и при выполнении теста на точность запоминания. Количество больных в возрастной группе младше 60 лет с нарушением памяти по данному тесту (замена слов) сократилось с 82,8% исходно до 10,3% на 11 день лечения, среди больных старше 60 лет – с 71,8 до 20,5% соответственно.

С заданием на внимание в день поступления не справились 72,9% больных моложе 60 лет и 52,6% больных старшей возрастной группы. На фоне антигипертензивной терапии через 11 дней лечения доля больных, не уложившихся во временной норматив, достоверно уменьшилась до 55,4% ($p < 0,01$) и до 37,5% ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) в соответствующей возрастной группе. Исходно наличие разброса времени при выполнении тестового задания в 2 раза чаще встречалось у больных старшей возрастной группы (22,0% в младшей возрастной группе и 42,1% в старшей возрастной группе). При снижении АД этот показатель достоверно улучшился в обеих возрастных группах – уменьшился до 8,9 и 6,3% соответственно (рис. 3).

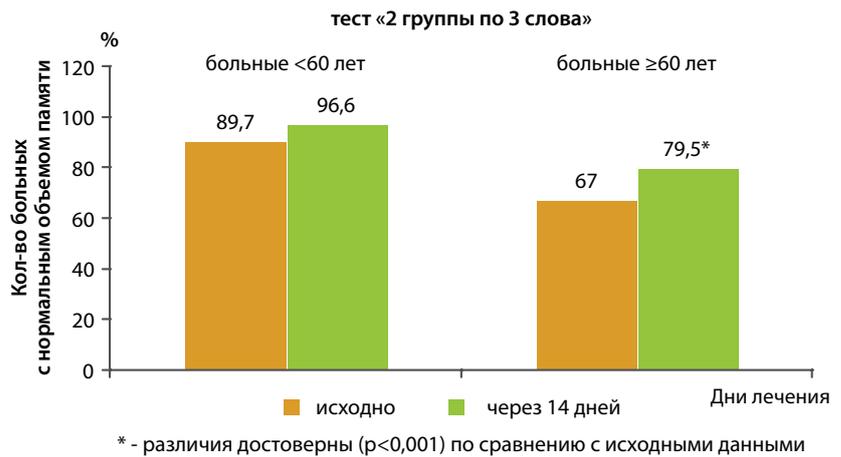


Рисунок 2. Изменения объема слухо-речевой памяти у больных АГ под влиянием лечения периндоприлом

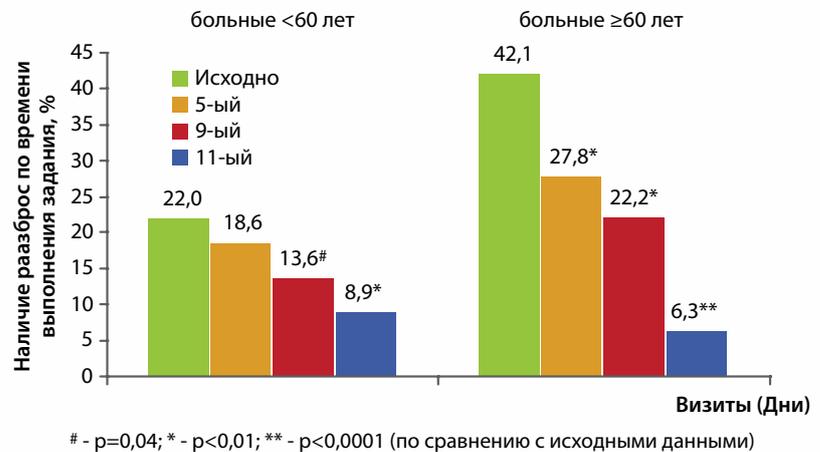


Рисунок 3. Влияние периндоприла на внимание больных АГ

По визуально-аналоговой шкале отмечено улучшение общего самочувствия больных, начиная со 2-го дня лечения (2 визит), и дальнейшее его улучшение к концу пребывания в стационаре.

Переносимость и безопасность лечения

Терапия, основанная на применении периндоприла 8 мг, продемонстрировала высокую безопасность. Зафиксированы только 2 побочные реакции (у одного больного на 5-м и у второго – на 9 визите) в виде периодически возникающего незначительно выраженного сухого кашля, которые купировались самостоятельно. Доза препаратов в связи с кашлем не менялась.

Не отмечено каких-либо достоверных изменений анализируемых лабораторных параметров, в том числе калия, креатинина,

глюкозы. Никто из больных не был исключен из исследования из-за побочных реакций.

Обсуждение результатов

Новыми доказательствами клинической эффективности и АПФ периндоприла стали результаты двух клинических исследований у больных с АГ, завершившихся в 2004 г. В настоящей статье представлены результаты исследования ДОМИНАНТА, в котором в нескольких российских клиниках изучалась антигипертензивная эффективность и безопасность применения периндоприла у госпитализированных по поводу обострения заболевания больных АГ. В стационаре необходимо не только достаточно быстро нормализовать цифры АД, но и подобрать антигипер-

тензивное средство, обладающее хорошей переносимостью, которое больной будет принимать в амбулаторных условиях. Однако в литературе до последнего времени не было данных о применении периндоприла у больных, госпитализированных с обострением течения АГ. Это связано с представлениями о медленно развивающихся АД-снижающих эффектах длительно действующих антигипертензивных препаратов, включая периндоприл. В клинической практике чаще использовалась доза препарата 4 мг, а затем при недостаточной ее эффективности присоединялись другие препараты.

Анализ полученных результатов исследования ДОМИНАНТА позволяет говорить о высокой антигипертензивной эффективности монотерапии периндоприлом в дозе 8 мг. Используемая схема агрессивного лечения позволила уже на 2 день достичь достоверного снижения, как САД, так и ДАД (снижение АД составило 18 мм рт.ст. для САД, и 6 мм рт.ст. для ДАД). К 5 дню лечения отмечалось дальнейшее снижение АД – на 25/14 мм рт.ст. Анализируемая тактика стационарного ведения больных с АГ 2–3 степени (начало с монотерапии периндоприлом в дозе 8 мг, с присоединением при необходимости других антигипертензивных препаратов) показала высокую эффективность: АД на 14 день лечения (день выписки) было в среднем 128/80 мм рт.ст., т.е. по сравнению с днем поступления в стационар АД снизилось в среднем на 41/22 мм рт.ст.

Исследование ДОМИНАНТА включало изучение слухоречевой памяти и внимания обследуемых пациентов. Это связано с тем, что высказываются опасения о возможности ухудшения перфузии головного

мозга и ухудшения высших психических функций на фоне быстрого снижения АД. Исходно снижение объема слухоречевой памяти (количество запоминаемых слов меньше нормы) выявлено у 10% в группе больных моложе 60 лет и у 33% лиц старшей возрастной группы. На завершающем визите не только не отмечено увеличения количества больных со сниженным объемом памяти, но, напротив, в старшей возрастной группе выявлено достоверное их уменьшение – до 20,5%. В группе более молодых больных обнаружена такая же закономерность.

На фоне снижения АД с помощью периндоприла достоверно возросла точность запоминания в обеих возрастных группах. Нарушение точности запоминания (наличие замен слов) свидетельствует о нарушении функционирования лобных долей головного мозга, поэтому выявленное улучшение по данному показателю имеет важнейшее клиническое и социальное значение, ведь адекватное функционирование лобных долей – это контроль и регуляция деятельности человека, а значит, его адаптация в обществе.

При высоких цифрах АД практически всегда отмечается нарушение концентрации внимания. В день поступления с заданием на внимание не справилось большинство больных независимо от возраста. На заключительном визите зафиксировано достоверное уменьшение количества больных, не уложившихся во временной норматив, в обеих возрастных группах. Задание на изучение внимания включало в себя 4 очень похожих части, и разброс во времени выполнения этих частей может свидетельствовать о более длительно существующем поражении сосудов головного

мозга. Наличие разброса во времени исходно в 2 раза чаще выявлялось у лиц старшей возрастной группы. В дальнейшем зафиксировано достоверное улучшение данного показателя в обеих возрастных группах.

Результаты исследования ДОМИНАНТА по влиянию на некоторые высшие психические функции полностью соответствуют данным другого исследования с применением периндоприла – PROGRESS [7]. В этом исследовании по профилактике повторного инсульта у больных с анамнезом цереброваскулярного заболевания было показано, что значительное снижение АД с помощью основанной на периндоприле терапии (монотерапия 4 мг и/или в комбинации с индапамидом) не только не ухудшает ситуации, но способствует улучшению когнитивных функций и уменьшает риск развития деменции.

Другое исследование – изучение антигипертензивной эффективности периндоприла в условиях общей практики в США [6]. В это исследование были включены 13 220 больных АГ, которым в амбулаторных условиях был назначен периндоприл 4 мг один раз в день в течение 6 недель. В зависимости от представлений врача о достаточности снижения АД через 6 недель лечения больной либо оставался на дозе 4 мг периндоприла, либо доза увеличивалась до 8 мг, после чего наблюдение продолжалось еще 6 недель. Через 12 недель лечения АД снизилось со 156/94 до 139/84 мм рт.ст. Дальнейшая титрация дозы периндоприла привела к клинически значимому снижению АД у всех больных с неадекватным ответом на 4 мг периндоприла через 6 недель лечения. Контроль за уровнем АД (<140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 49% больных. Препарат был безопасен и хо-

рошо переносился всеми больными, включая лиц с высоким риском развития осложнений. Исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность периндоприла в дозах 4 и 8 мг.

Таким образом, исследование ДОМИНАНТА и американское амбулаторное исследование периндоприла демонстрируют большие терапевтические возможности применения этого антигипертензивного препарата в различных дозах, как в амбулаторных условиях, так и при ведении этой категории больных в условиях стационара (быстрое и безопасное снижение АД).

Заключение

Применение периндоприла в стартовой дозе 8 мг с последующим присоединением при необходимости других антигипертензивных препаратов обеспечивает достижение быстрого и безопасного контроля за уровнем АД у больных с АГ 2–3 ст. повышения АД, госпитализированных в стационар в связи с ухудшением течения заболевания. Препарат положительно влияет на память и внимание больных АГ всех возрастов уже через 2 недели лечения. Данная схема демонстрирует эффективность и безопасность независимо от возраста и пола больных АГ.

Список литературы

1. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351 (9118):1755–1762.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288 (23):2981–2997.
3. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipin based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet*. 2004; 363 (19):2022–2031.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. М., 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
5. Остроумова О.Д., Барбараш О.Л., Бондарева З.Г. и др. Новые возможности в лечении больных артериальной гипертензией в условиях стационара: результаты исследования ДОМИНАНТА. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (5):16–20
6. Julius S., Cohn J.N., Neutel J. et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin. Hypertens*. 2004; 6 (1):10–17.
7. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358 (9287):1033–1041.

Впервые опубликовано в журнале «Сердце», Том 5, №3, стр. 126–128.

В 2006 году компанией «Сервье» была создана новая аргининовая соль периндоприла вместо терт-бутиламиновой соли, которая позволила значительно повысить стабильность периндоприла и увеличить срок его хранения. В связи с большим молекулярным весом аргининовой соли по сравнению с терт-бутиламиновой изменилась дозировка: вместо периндоприл терт-бутиламиновой соли 2, 4 или 8 мг – периндоприл аргининовая соль 2,5, 5 и 10 мг. Новая соль обеспечивает лучшую стабильность к воздействию температуры и влажности независимо от условий хранения и транспортировки.

Высокая стабильность Престариума 5-10 мг подтверждена лабораторными и клиническими исследованиями. Препараты, содержащие прочие соли периндоприла, накапливают в себе продукты распада периндоприла, что может увеличивать риск развития побочных и нежелательных явлений, в том числе серьезных. Так по данным сравнительного исследования периндоприла аргинина 10 мг и периндоприла терт-бутиламиновой соли 8 мг, аргининовая соль периндоприла гарантирует на 60% меньшее число побочных эффектов (головная боль, слабость, кашель, рвота, головокружение и др.).

«Фармакокинетические свойства двух солей периндоприла сравнивались в эксперименте с демонстрацией одинаковой биодоступности, а затем биоэквивалентность изучалась в открытом рандомизированном перекрестном фармакокинетическом исследовании. Была продемонстрирована полная биоэквивалентность двух солей периндоприла с одинаковым АД-снижающим действием и без клинических изменений других показателей.

Следовательно, все благоприятные эффекты, продемонстрированные в многочисленных крупномасштабных исследованиях, также применимы к периндоприлу аргинину».

В Казахстане новая форма периндоприл аргинин – Престариум 5-10 мг зарегистрирована и применяется с 2009 года. Уникальная молекула периндоприла 5-10 мг не имеет аналогов и защищена Евразийским патентом до 2021 года.