

Сравнительная эффективность Нолипрела форте и Ко-ренитека у больных артериальной гипертензией высокого риска

С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, В.В. Цома, У.А. Брель, Е.А. Прохорова.

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВа, Волгоградский государственный медицинский университет.

Резюме

Проведено сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций Нолипрела форте и Ко-ренитека у больных АГ I-II ст. тяжести высокого и очень высокого риска, ненормализовавших АД на предшествующей монотерапии. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (по 20 человек в каждой). Больные получали в течение 6 месяцев по 1 таблетке утром Нолипрел форте (4 мг/1,25 мг) или Ко-ренитек (20 мг/12,5 мг). По своей антигипертензивной активности комбинации были сопоставимы между собой, а по способности уменьшать ГЛЖ и улучшать эластичность артерий фиксированная комбинация Нолипрел форте превосходила фиксированную комбинацию Ко-ренитек. Аналогичная зависимость выявлена и в отношении показателя Т/Р.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Нолипрел форте, Ко-ренитек, комбинированная терапия.

Resume

The aim of the study was to compare the clinical efficacy and tolerance of fixed combinations of angiotensin-converting enzyme (ACE) and diuretic – noliprel and co-renitec in patients with mild and moderate arterial hypertension with high risk of cardiovascular events. All investigated patients didn't achieved normal AP level with monotherapy. The study was blinded, randomised and performed in parallel groups (20 subjects in each group). The clinical effects were evaluated after 6 months of therapy by 1 tablet of noliprel-forte (4 mg/1.25mg) or co-renitec (20 mg/12.5 mg). The antihypertensive effect was comparable for both drugs, but fixed combination of noliprel-forte show advantage in reducing of LV hypertrophy and improvement of arterial elasticity.

Key words: arterial hypertension, noliprel-forte, co-renitec, combined therapy.

В соответствии с современными подходами в лечении гипертонической болезни все большее значение приобретают комбинированные антигипертензивные препараты как на начальном этапе терапии, так и для достижения целевого уровня АД и лучшей защиты органов-мишеней (1,6,9).

Помимо лучшей органопротекции к несомненным преимуществам комбинированной антигипертензивной терапии (2,3,5,11) можно отнести:

- большую вероятность достижения целевого АД по сравнению с монотерапией, особенно у «проблемных» пациентов (сахарный диабет, поражение почек, лица пожилого возраста, перенесшие инсульт (7);

- потенцирование гипотензивного эффекта отдельных составляющих комбинации, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности;

- лучшую переносимость лечения и уменьшение числа побочных эффектов за счет того, что при научно-обоснованном подборе комбинации одно из лекарств нивелирует побочные эффекты другого и наоборот.

На первом этапе становления комбинированной антигипертензивной терапии как альтернативы монотерапии вполне логичным было сравнение гипотензивной активности и переносимости различных фиксированных комбинаций и монотерапии бета-адреноблокаторами,

ИАПФ, антагонистами кальция и рецепторов ангиотензина II (4,11). Все более широкое внедрение в реальную клиническую практику различных фиксированных комбинаций делает чрезвычайно актуальным их сравнение между собой. Однако в настоящее время подобные исследования единичны (8,10,12).

В этой связи было проведено прямое сравнительное исследование высокодозовых фиксированных комбинаций периндоприла (4 мг) + индапамида (1,25 мг) (НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ) и эналаприла (20 мг) + гидрохлортиазида (12,5 мг) (КО-РЕНИТЕК).

Материалы и методы.

Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций Нолипрел форте и Ко-ренитека проводилось у больных АГ I-II ст. тяжести высокого и очень высокого риска, ненормализовавших АД на предшествующей монотерапии. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (по 20 человек в каждой). До начала исследования больные подписывали информированное согласие. После 14 дней «отмывочного периода» больные получали в течение 6 месяцев по 1 таблетке утром Нолипрел форте (4 мг/1,25 мг) или Ко-ренитек (20 мг/12,5 мг).

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ I-II ст. тяжести высокого и очень высокого риска и отсутствие целевого уровня АД при проведении монотерапии.

Критериями исключения были:

1. АД > 180/110 мм рт.ст.
2. Наличие сахарного диабета
3. Возраст менее 18 и более 60 лет
4. Наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности, ХСН I-IV, злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний.
5. Злоупотребление алкоголем, наркомания.
6. Невозможность длительного наблюдения за больным.
7. Беременность.

В качестве критерия эффективности антигипертензивной терапии оценивался процент лиц, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). В процессе исследования клинико-инструментальное обследование больного проводилось 4 раза. При первом визите (после подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода) пациенту проводились антропометрия (рост, вес, объем талии, объем бедер), трехкратное измерение АД, СМАД (DIASYS Integra), ЭХОКГ, определение скорости пульсовой волны (аппарат COLSON, по протоколу Complior), исследовались глазное дно, сахар крови натощак, липидный спектр и электролиты (калий, натрий, магний) крови. При втором визите (через 1 месяц), третьем визите (через 3 месяца) и четвертом визите (через 6 месяцев) обследование больного проводилось по протоколу первого визита.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ VMDP.

Результаты исследования.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, две сравниваемые группы практически не отличались по демографическим и антропометрическим показателям.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ НОЛИПРЕЛ-ФОРТЕ И КО-РЕНИТЕК

Показатель	Нолипрел-форте	Ко-ренитек
Пол (мужчины / женщины)	7\13	9\11
Возраст, лет	51.4±9.5	50.2±8.1
Индекс массы тела	29.6±5.2	28.4±4.1
Давность артериальной гипертензии, лет	11.4±4.3	9.2±5.3
Отягощенная наследственность (число пациентов)	13	14
ТИА в анамнезе (число пациентов)	5	6
НТГ (число пациентов)	1	1
Наличие ГЛЖ (число пациентов)	14	12
Атеросклероз каротидных артерий (число пациентов)	5	5
Курение (число пациентов)	9	9

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе,

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка,

ТИА – транзиторная ишемическая атака

В таблицах 2 и 3 представлены данные о влиянии 6 месячной терапии Нолипрелом-форте и Ко-ренитеком на клинико-лабораторные показатели.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ НОЛИПРЕЛА-ФОРТЕ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	151,0 ± 9,4	128,7 ± 8,0*
ДАД, мм рт.ст.	93,6 ± 10,0	81,5 ± 5,8*
ЧСС, уд/мин	76,7 ± 11,7	74,3 ± 18,3
ТМЗСЛЖ, мм	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1*
Каротидно-феморальная СПВ, м/с	14,3 ± 6,0	10,2 ± 2,3*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	9,3 ± 3,3	8,9 ± 2,2*
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 ± 0,7	4,4 ± 0,4*
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,7	2,6 ± 0,2*
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,5*
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,7	1,0 ± 0,6
Глюкоза, ммоль/л	3,9 ± 0,4	3,6 ± 0,2
Калий, ммоль/л	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,3
Натрий, ммоль/л	147,0 ± 5,4	146,5 ± 3,9
Магний, ммоль/л	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2

САД – систолическое артериальное давление;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ЧСС – частота сердечных сокращений

ТМЗСЛЖ – толщина миокарда задней стенки левого желудочка;

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

СПВ – скорость пульсовой волны;

*-p<0.05

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ КО-РЕНИТЕКА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,4±11,1	132,2±9,3*
ДАД, мм рт.ст.	92,1±5,8	82,9±4,1*
ЧСС, уд/мин	67,6±7,2	69,1±9,1
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,1	1,1±0,1
Каротидно-феморальная СПВ, м/с	12,9±3,7	10,6±3,1*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	9,9±2,4	9,5±2,3*
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±0,3	4,7±0,3*
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,3	3,4±0,3
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,5	1,0±0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,9	1,4±0,9
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,3	4,8±0,3
Калий, ммоль/л	4,8±0,7	4,6±0,6
Натрий, ммоль/л	152,6±6,6	147,1±7,8
Магний, ммоль/л	0,8±0,1	0,8±0,1

САД – систолическое артериальное давление;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ЧСС – частота сердечных сокращений

ТМЗСЛЖ – толщина миокарда задней стенки левого желудочка;

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

СПВ – скорость пульсовой волны;

*-p<0.05

Как видно из представленных данных, Нолипрел-форте снижал САД и ДАД соответственно на 14.8% и 12.9% ($p < 0.05$), а Ко-ренитек – на 13.8% и 9.9% ($p < 0.05$). Прием Нолипрела-форте и Ко-ренитека не сопровождался достоверным изменением ЧСС. Целевой уровень АД был достигнут у 82% пациентов, принимавших Нолипрел-форте и у 71% пациентов, принимавших Ко-ренитек. При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для систолического АД в группе больных, получавших Нолипрел-форте он составил 82.4%, а Ко-ренитек – 72.1% ($p < 0.05$).

Оба препарата практически в одинаковой степени снижали каротидно-радиальную СПВ. Снижение ТМСЛЖ и каротидно-фemorальной СПВ было более выраженным после лечения Нолипрелом форте, чем при приеме Ко-ренитека (соответственно на 16.7% против 8.3% и 28.7% против 17.8%).

Оба препарата не оказывали отрицательного влияния на липидный спектр, уровень глюкозы и электролитов крови.

Обсуждение полученных результатов.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что высокодозовые фиксированные комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел-форте) и эналаприла и гидрохлортиазида (Ко-ренитек) сопоставимы по своей гипотензивной активности, хотя частота достижения целевого уровня АД в группе больных, получавших Нолипрел форте была на 8.3% выше. Более выраженные различия между фиксированными комбинациями были выявлены в отношении их кардио- и ангиопротективного действия. Нолипрел форте соответственно на 8.4% и 10.9% уменьшал ТМЗСЛЖ и каротидно-фemorальную СПВ больше, чем Ко-ренитек

На наш взгляд, этому факту имеется логичное объяснение, в основе которого лежат существенные фармакодинамические отличия между отдельными ингредиентами обеих комбинаций. Длительность антигипертензивного эффекта периндоприла и индапамида существенно превосходит таковую соответственно у эналаприла и гидрохлортиазида, что находит свое выражение в существенно лучшем коэффициенте Т/Р у Нолипрела форте по сравнению с Ко-ренитеком (разница составила 10.3% ($p < 0.05$)). Также периндоприл обладает большим, чем эналаприл средством к тканевой ренин-ангиотензиновой системе. И, наконец, ремодулирующий эффект индапамида на гипертрофию левого желудочка и сосуды также гораздо более выражен, чем у гидрохлортиазида и эналаприла. Доказательством этой позиции являются данные исследования LIVE, по результатам которого индапамид оказался эффективнее эналаприла в уменьшении гипертрофии левого желудочка. Кроме этого, необходимо отметить и то, что индапамид является атипичным диуретиком, обладающим так же свойствами антагониста кальция. Фактически фиксированная комбинация Нолипрел форте действует на патогенетические звенья артериальной гипертензии не по двум, а по трем различным направлениям.

Выводы.

1. По своей антигипертензивной активности фиксированные комбинации периндоприла и индапамида

(Нолипрел форте) и эналаприла и гидрохлортиазида (Ко-ренитек) сопоставимы между собой.

2. По способности уменьшать ГЛЖ и улучшать эластичность артерий комбинация периндоприла и индапамида (Нолипрел форте) превосходит фиксированную комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида (Ко-ренитек).

3. По показателю Т/Р фиксированная комбинация периндоприла и индапамида (Нолипрел форте) лучше фиксированной комбинации эналаприла и гидрохлортиазида (Ко-ренитек)

Список литературы

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артер. гипертен. 2001; 7 (1): (Приложение).
2. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1999; 21 (7): 1097-110.
3. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 327-37.
4. Chanudet X, Phong Chau N, De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000; 4: 140. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *JAMA* May 21, 2003; 289 (19):
5. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20 (4).
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. *J of Hypertension* 2003; 21: 1011-53.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
8. Jaillon P. Efficacy and safety of PRETERAX 4/1.25 in the second-line treatment with perindopril 4 mg: comparison versus per 4 mg (looking for difference in efficacy) and per 8 mg (looking for equivalent efficacy) Expert report: 29 May 1996
9. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *JAMA* May 21, 2003; 289 (19):
10. Luccioni R, Sever P.S., Di Perri T. An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens*. 1995 13(12 Pt 2):1847-51.
11. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 21A-22A.
12. Safar M. Perindopril and indapamide as a combination in treatment of mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1994; 7(4): 43A.