

Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций верапамил СР + трандолаприл и каптоприл + гидрохлортиазид у больных артериальной гипертензией высокого риска

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

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВа, Волгоградский государственный медицинский университет

Резюме

Проведено сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций Тарка и Капозид 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 препарата Тарка или Капозид. По своей антигипертензивной активности и способности уменьшать ГЛЖ и улучшать эластичность артерий Тарка существенно превосходит Капозид. Аналогичная зависимость выявлена и в отношении показателя Т/Р*. Тарка благоприятно влияет на уровень глюкозы крови, а Капозид оказывает негативное влияние на уровень калия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Тарка, Капозид, комбинированная терапия, сосудистая эластичность.

Comparison of efficacy of fixed combinations of verapamil SR + trandolapril and captopril + HCTZ in high risk hypertensive patients

S.V. Nedogoda, T.A. Chalabi, V.V. Tsoma, U.A. Brel

Resume

The blinded randomized study the clinical efficacy and tolerability during 6 month therapy with one of two fixed combinations Tarka (verapamil SR+trandolapril) and Capozide (captopril+HCTZ) were compared patients (20 patients at every group) with arterial hypertension who did not achieve target blood pressure on monotherapy. Tarka was more effective decreased of left ventricular hypertrophy and improved vascular elasticity. Tarka also had better T/P coefficient. Tarka improved glucose level, Capozide worsen potassium levels.

Key words: arterial hypertension, Tarka (verapamil SR+trandolapril) and Capozide (captopril+HCTZ), fixed combinations, vascular elasticity, pulse wave velocity.

Статья поступила в редакцию: 10.05.07. и принята к печати: 22.05.07.

В настоящее время лечение артериальной гипертензии предполагает назначения комбинации двух гипотензивных препаратов (прежде всего фиксированных комбинаций), минуя этап монотерапии. Такой подход нашел отражение в международных и отечественных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии [1–3].

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии хорошо известны:

- большая вероятность достижения целевого АД по сравнению с монотерапией, особенно у пациентов с тяжелой АГ, поражением органов-мишеней, наличием сахарного диабета (СД), сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- потенцирование гипотензивного действия отдельных составляющих комбинации, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности;
- лучшая переносимость лечения и уменьшение числа побочных эффектов за счет того, что при грамотном подборе комбинации одно из лекарств нивелирует побочные эффекты другого и наоборот;
- лучшая защита органов-мишеней, что в конечном итоге приводит к уменьшению сердечно-сосудистых ос-

ложнений у пациентов с артериальной гипертензией и улучшению прогноза.

До сегодняшнего дня в большинстве клинических исследований проводилось сравнение гипотензивной активности и переносимости различных фиксированных комбинаций и монотерапии с использованием бета-адреноблокаторов, иАПФ, антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина II. В то время как прямые сравнительные исследования эффективности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов единичны [5]. Их актуальность и необходимость стала особенно очевидной после окончания исследования ASCOT [6], в котором комбинация амлодипин+периндоприл оказалась эффективнее по влиянию на конечные точки, чем комбинация ателолол+бендрофлуметиазид. В качестве возможной причины таких результатов исследования рассматривается различное влияние этих комбинаций на эластичность крупных артерий. В исследовании TRAVEND было показано, что прием комбинации эналаприл+гидрохлортиазид приводит к повышению уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови, в то время как в группе верапамил-СР+трандо-

* Т/Р – соотношение остаточного эффекта к максимальному.

лаприл (ТАРКА) подобные негативные эффекты не отмечались. А в недавно завершившемся исследовании STAR (*The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance*), было убедительно показано, что комбинация верапамил СР+трандолаприл улучшает, а комбинация лозартан+гидрохлортиазид ухудшает показатели глюкозо-инсулинового гомеостаза.

Так как полученные результаты позволяют говорить о разнице в терапевтической эквивалентности, профилях безопасности и влиянии на суррогатные конечные точки различных комбинаций, проведение прямых сравнительных исследований фиксированных высокодозовых комбинаций является своевременным и актуальным.

В этой связи было проведено прямое сравнительное исследование фиксированных комбинаций верапамил СР (180 мг) + трандолаприл (2 мг) (Тарка) и каптоприл (50 мг) + гидрохлортиазид (25 мг) (Капозид).

Материалы и методы

Сравнение клинической эффективности, а также переносимости фиксированных комбинаций Тарка и Капозид проводилось у больных АГ I–II ст. тяжести высокого и очень высокого риска, у которых монотерапия была неэффективной. 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 препарата Тарка или Капозид.

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. Возраст менее 18 и более 60 лет.
3. Наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности, ХСН I–IV, злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний.
4. Злоупотребление алкоголем, наркомания.
5. Невозможность длительного наблюдения за больным.
6. 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 BMDP.

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 ТАРКУ И КАПОЗИД

Показатель	Тарка	Капозид
Пол (мужчины/женщины)	10\10	8\12
Возраст, лет	55.2 ± 8.1	53.2 ± 9.8
Индекс массы тела	27.9 ± 4.2	27.3 ± 3.6
Давность артериальной гипертензии, лет	9.1 ± 5.3	10.9 ± 6.2
Отягощенная наследственность (число пациентов)	16	12
ТИА в анамнезе (число пациентов)	3	4
НТГ (число пациентов)	4	2
Наличие ГЛЖ (число пациентов)	16	11
Атеросклероз каротидных артерий (число пациентов)	6	6
Курение (число пациентов)	13	11

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 Таркой и Капозидом на клинико-лабораторные показатели.

Таблица 2
ВЛИЯНИЕ ТАРКИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Показатель	Исходно	6 месяцев терапии
САД, мм рт.ст.	154,9 ± 8,2	129,1 ± 7,9*
ДАД, мм рт.ст.	97,1 ± 9,1	80,2 ± 5,1*
ЧСС, уд/мин.	77,3 ± 5,1	66,7 ± 4,1*
ТМЗСЛЖ, мм	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1*
Каротидно-фemorальная СПВ, м/с	14,7 ± 5,6	9,9 ± 4,2*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,1 ± 4,1	9,1 ± 3,3*
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 0,9	5,1 ± 0,7*
ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,8	3,2 ± 0,5*
ЛПВП, ммоль/л	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3*
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,6	1,2 ± 0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 0,4	4,7 ± 0,3*
Калий, ммоль/л	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,3
Натрий, ммоль/л	152,0 ± 6,1	154,2 ± 5,8
Магний, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2

Список сокращений:
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, антигипертензивный эффект Тарки значительно превосходит гипотензивный эффект фиксированной комбинации Капозид. (рисунок 1).

При этом снижение АД при приеме Тарки сопровождалось уменьшением ЧСС на 13.7 % ($p < 0.05$) и его увеличением на 4.2 % после терапии Капозидом. Целевой уровень АД был достигнут у 87 % пациентов, принимавших Тарку и лишь у 50 % пациентов, принимавших Капозид.

При этом, расчет показателя Т/Р (по данным СМАД) показал, что для систолического АД в группе больных, получавших Тарку он составил 88.1 %, а Капозид – 63.9 % ($p < 0.05$).

Тарка в большей степени, чем Капозид снижала каротидно-радиальную СПВ. Снижение ТМСЛЖ и каротидно-фemorальной СПВ также было более выраженным после лечения Таркой, чем при приеме Капозид (соответственно на 23.1 % против 10.0% и 32.6 % против 13.6 %) рисунок 2.

Тарка оказывала более благоприятное влияние на липидный спектр крови, что проявилось снижением ОХ и ЛПНП. Тарка не влияла на электролитный гомеостаз, в то время как Капозид вызывал достоверное снижение уровня калия крови на 5.5 %. Терапия Таркой приводила к достоверному снижению уровня глюкозы натощак, причем этот исходный показатель в группе больных, получавших Тарку, был выше, чем в группе пациентов, получавших Капозид.

Обсуждение полученных результатов

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что фиксированная комбинация верапамила и трандолаприла (Тарка) по своей гипотензивной активности и протективному влиянию на сердце и сосуды значительно превосходит комбинацию каптоприла и гидрохлортиазида (Капозид). При этом Тарка обладает благоприятным влиянием на липидный спектр и уровень глюкозы крови. В отличие от Капозид, Тарка не снижает уровень калия крови.

Имеется логичное объяснение более высокой эффективности Тарки по сравнению с Капозидом, базирующееся на существенной фармакодинамической разнице составляющих комбинаций. Длительность антигипертензивного эффекта верапамила СР и трандолаприла существенно превосходит таковую соответственно у каптоприла и гидрохлортиазида, что находит свое выражение в существенно лучшем коэффициенте Т/Р у Тарки по сравнению с Капозидом – разница составила 24.2 % ($p < 0.05$). Также трандолаприл обладает большим, чем каптоприл сродством к тканевой ренин-ангиотензиновой системе.

Механизм выраженного благоприятного влияния Тарки на липидный спектр крови связан с тем, что, именно, сочетание антагониста кальция и иАПФ обладает наиболее выраженным антиатеросклеротическим действием.

Один раз в сутки

ТАРКА

(Трандолаприл / Верапамил СР)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

для пациентов с артериальной гипертензией ПЛЮС¹:



- **Нарушения углеводного и липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемия)**
- **Ишемическая болезнь сердца**
- **Нарушения функции почек**
- **Недостаточная эффективность монотерапии**

Информация о препарате. состав: 2мг трандолаприла (ингибитор АПФ) и 180мг верапамила гидрохлорида замедленного высвобождения.

Показания к применению: Эссенциальная артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы: Внутрь одна капсула один раз в сутки.

Противопоказания: Известная повышенная чувствительность к трандолаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и/или верапамилу. Развитие ангионевротического отека в анамнезе. Кардиогенный шок. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без искусственного водителя ритма. Синдром слабости синусового узла. Хроническая сердечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью. Возраст до 18 лет

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Антигипертензивные препараты, диуретики, литий, общие анестетики, наркотические лекарственные средства/антипсихотики, аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид, бета-адреноблокаторы, противоаритмические средства, хинолидин, дигоксин, миорелаксанты, анксиолитики/антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антоциды, симпатомиметики, алкоголь, карбамазепин, циклоспорин и теофиллин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, циметидин. Противодиабетические средства, грейпфрутовый сок.

Побочное действие (реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях): бронхит, гиперкалиемия, лейкопения, тромбоцитопения, тревога, нарушение равновесия, бессонница, парестезии, сонливость, обмороки, нарушение зрения, головокружение, полная атриовентрикулярная блокада, тахикардия, стенокардия, брадикардия, сердцебиение, гипотензия, приливы, одышка, заложенность синусов, тошнота, диарея, сухость во рту, ангионевротический отек, зуд, сыпь, артралгии, миалгии, учащенное мочеиспускание, полиурия, боль в груди, утомляемость, повышение ЛДГ, щелочной фосфатазы, сывороточного креатинина, остаточного азота, мочевины, АСТ и АЛТ, гиперчувствительность, гиперплазия десен, боль или дискомфорт в животе, остановка синусового узла, может развиваться или нарастать сердечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, агранулоцитоз, рвота, боль в животе, алоpecia, лихорадка, кровоизлияние в головной мозг, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита. **Передозировка:** Максимальная исследованная в клинических условиях доза трандолаприла составляет 16мг. Эта доза не вызывает признаков или симптомов передозировки. Передозировка может привести к снижению АД. Основным признаками и симптомами передозировки верапамила являются сердечно-сосудистые расстройства, резкое снижение АД (артериальная гипотензия), нарушения ритма сердца.

ПМ014228/01-2002 от 18.07.2002

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва, 2004 г.

107031, Москва, Дмитровский пер., 9
Тел.: (495) 258 4270, факс: (495) 258 4271
www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life

PF-FU-ABB-TAR-05(03/07)

Таблица 3

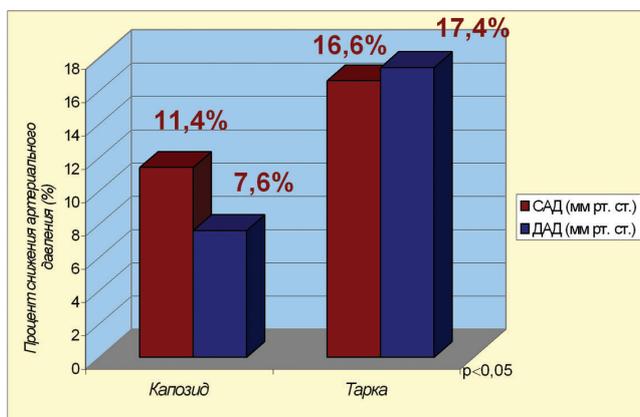
ВЛИЯНИЕ КАПОЗИДА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Показатель	Исходно	6 месяцев терапии
САД, мм рт.ст.	151,8 ± 16,9	134,5 ± 9,7*
ДАД, мм рт.ст.	90,6 ± 5,3	83,8 ± 2,6*
ЧСС, уд/мин	69,8 ± 8,0	72,8 ± 10,4
ТМЗСЛЖ, мм	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Каротидно-феморальная СПВ, м/с	13,3 ± 3,7	11,5 ± 0,6*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	9,6 ± 1,6	9,1 ± 0,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 ± 0,3	4,6 ± 0,3*
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,3	3,1 ± 0,4*
ЛПВП, ммоль/л	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,9	1,2 ± 0,9
Глюкоза, ммоль/л	3,6 ± 0,3	3,4 ± 0,1
Калий, ммоль/л	4,9 ± 0,7	4,6 ± 0,0
Натрий, ммоль/л	148,0 ± 6,1	144,5 ± 6,4
Магний, ммоль/л	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1

Список сокращений:

- 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

Рисунок 1. Антигипертензивный эффект препарата Тарка, по результатам 6-месячной терапии, значительно превосходит гипотензивный эффект фиксированной комбинации Капозид

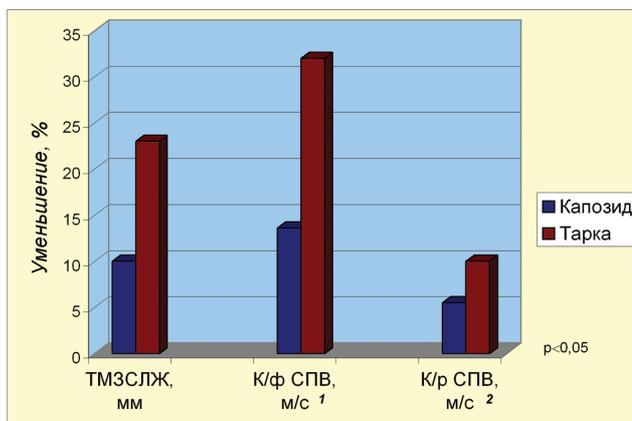


Проведенный мета-анализа [4], показал, что снижение уровня калия крови (в том числе и в границах физиологической нормы) сопровождается повышением уровня глюкозы. В отличие от комбинации Капозид, Тарка не оказывает влияния на уровень калия в крови, и в связи с этим положительно влияет на уровень глюкозы крови.

Совокупность представленных и литературных данных заставляет с крайней осторожностью относиться к назначению комбинаций, содержащих классический тиазидный диуретик у «проблемных» (сахарный диабет, НТГ, ожирение, метаболический синдром) пациентов при наличии артериальной гипертензии.

В настоящее время все большее значение в лечении артериальной гипертензии приобретают фиксированные комбинации антигипертензивных средств, поэтому для их дифференцированного применения необходимо

Рисунок 2. Тарка превосходит Капозид по влиянию на толщину миокарда задней стенки левого желудочка (ТМЗСЛЖ, мм), каротидно-феморальную скорость пульсовой волны (К/ф СПВ, м/с), каротидно-радиальную скорость пульсовой волны (К/р СПВ, м/с).



более детальное представления об их влиянии на суррогатные конечные точки. По данным нашего исследования такие различия существуют, и они могут иметь важный клинический и прогностический характер, особенно при длительном применении препаратов у «проблемных» пациентов с артериальной гипертензией.

Выводы

1. По своей антигипертензивной активности и способности уменьшать ГЛЖ и улучшать эластичность артерий Тарка существенно превосходит фиксированную комбинацию Капозид.
2. По показателю Т/Р Тарка превосходит Капозид.
3. Тарка не влияет на уровень калия крови и оказывает нормогликемизирующее действие. Капозид снижает уровень калия в крови, что может приводить к его отрицательному влиянию на уровень глюкозы крови.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артер. гипертен. 2001; 7 (1): (Приложение).
2. 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):
3. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J of Hypertension 2003; 21: 1011–53.
4. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes. A Quantitative Review. Hypertension. 2006; 48(2):219–224.
5. 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.
6. Dablot B, Sever PS, Poulter NR, for the ASCOT investigators. 2005; 366: 895–906.