

Моэксиприл при лечении артериальной гипертензии у женщин с остеопорозом в постменопаузе

О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук*, Е.Г. Шорикова, В.А. Поликарпов, М.П. Рубин*, С.В. Пауков*

Московский государственный медико-стоматологический университет на базе ГКБ №23, *Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Moexipril in arterial hypertension treatment among postmenopausal women with osteoporosis

O.D. Ostroumova, E.A. Smolyarchuk*, E.G. Shorikova, V.A. Polikarpov, M.P. Rubin*, S.V. Paukov*

Moscow State Medico-Stomatological University, City Clinical Hospital No 23, *I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Изучить эффективность и безопасность длительной монотерапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) моэксиприлом, в т.ч. в сочетании с диуретиком гидрохлортиазидом (ГХТ), у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 38 женщин в постменопаузе не менее 5 лет, в возрасте 58-89 лет, с нелеченной или неэффективно леченной АГ I-II степеней и наличием постменопаузального остеопороза шейки бедра. Период наблюдения составил 3 года. Пациентки основной группы (n=19) получали моэксиприл в дозе 7,5-15 мг/сут. ± ГХТ в дозе 12,5-25 мг/сут. при недостижении целевого артериального давления (АД) < 140/90 мм рт.ст. Больные контрольной группы (n=19) получали любой антигипертензивный препарат на выбор лечащего врача, кроме моэксиприла, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Результаты. К 16 неделе лечения у всех в основной группе достигнуто целевое АД, в т.ч. 52,6% на монотерапии моэксиприлом; через 3 года сохранялось целевое АД. В контрольной группе к 16 неделе у всех пациентов было достигнуто целевое АД, в т.ч. у 56,2% на монотерапии; однако через 3 года целевое АД сохранялось лишь у 12 из 19 женщин. На 8 неделе лечения в основной группе на фоне монотерапии моэксиприлом отмечено достоверное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные, ночные часы и в целом за сутки. Выявлено достоверное снижение вариабельности САД и ДАД в дневные часы, а также достоверное уменьшение скорости утреннего подъема САД и ДАД. Через 3 года по данным лучевой денситометрии в основной группе обнаружено снижение минимальной плотности костной ткани шейки бедра на 4,3%, в контрольной – на 9,9% (p<0,05). На фоне лечения моэксиприлом отмечена только отличная (n=14) и хорошая (n=5) переносимость.

Заключение. Моэксиприл, в т.ч. в сочетании с ГХТ – высокоэффективное и безопасное лекарственное средство при длительном лечении АГ у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, постменопауза, остеопороз, денситометрия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. To study effectiveness and safety of long-term monotherapy with ACE inhibitor moexipril, as well as its combination with diuretic hydrochlorthiazide (HCT), in postmenopausal women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 38 women with postmenopause duration of 5 years and longer, aged 58-89 years, with untreated or treated ineffectively Stage I-II AH, and postmenopausal femoral osteoporosis, were followed up for 3 three years. Intervention group (n=19) received moexipril (7,5-15 mg/d), plus CHT (12,5-25 mg/d) if target blood pressure, BP (<140/90 mm Hg), was not achieved. Control group (n=19) received any antihypertensive agents chosen by the physician, excluding moexipril and thiazide diuretics.

Results. By Week 16 of the treatment, the whole intervention group achieved target BP levels, including 52,6% for moexipril monotherapy; target BP levels were maintained for at least 3 years of follow-up. In control group, by Week 16, target BP was achieved in all participants, including 56,2% for monotherapy; nevertheless, 3 years later, target BP was maintained in 12 out of 19 women. By Week 8, moexipril monotherapy in intervention group was associated with significant reduction in systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels in daytime, nighttime and 24 hours. Daytime SBP and DBP variability significantly reduced, morning SBP and DBP surge significantly decreased. Three years later, according to densitometry data, minimal femoral bone density decreased by 4,3% in intervention group, and by 9,9% in control group ($p < 0,05$). Moexipril demonstrated very good ($n=14$) and good ($n=5$) tolerability.

Conclusion. Moexipril, as monotherapy and in combination with HCT, is a highly effective and safe agent for long-term AH treatment in postmenopausal women with osteoporosis.

Key words: Arterial hypertension, women, postmenopause, osteoporosis, densitometry, ACE inhibitors.

В большинстве клинических исследований антигипертензивных фармакологических препаратов объектом испытаний выступали мужчины среднего и пожилого возрастов. Тем самым игнорировали факт, что среди больных артериальной гипертензией (АГ) половину пациентов составляют женщины после менопаузы, у которых степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше. В дополнение к возможным проблемам, связанным с ожирением, инсулинорезистентностью и изменениям липидного спектра (ЛС) крови, они могут иметь постменопаузальный остеопороз и получать заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Поэтому необходимо, чтобы антигипертензивная терапия (АГТ) была не только эффективной, но и безопасной. Такое лечение не должно увеличивать сердечно-сосудистый риск и, по возможности, иметь нейтральное или даже положительное влияние на углеводный, липидный и электролитный обмены.

В исследовательской программе MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) изучали моэксиприл (Моэкс®, Шварц Фарма, Германия) как антигипертензивное средство после менопаузы, и тем самым был восполнен этот пробел. Клинические испытания и базовые научные исследования были сосредоточены на использовании моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде. Они показали, что моэксиприл у женщин этой возрастной категории эффективен в снижении артериального давления (АД), хорошо переносится и не ухудшает ни сердечно-сосудистого риска, ни лечения и профилактики остеопороза.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности и безопасности длительной терапии моэксиприлом, в т.ч. в сочетании с гидрохлортиазидом, у женщин с АГ в постменопаузе.

Материал и методы

В исследовании участвовали 38 женщин в возрасте 58-89 лет (средний возраст $76,2 \pm 4,7$) с нелеченной или неэффективно леченной эссенциальной АГ I-II степеней согласно классификации ВОЗ/МОАГ: систолическое АД (САД) > 140 , но < 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) > 90 , но < 110 мм рт.ст.) [1], и наличием постменопаузального остеопороза шейки бедра по данным лучевой денситометрии. Длительность менопаузы на момент включения в исследование должна быть ≥ 5 лет; средняя длительность АГ — $9,7 \pm 4,9$ года.

Критериями исключения служили: алкогольная зависимость, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до начала исследования, сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), стеноз аорты, двухсторонний стеноз почечных артерий, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы в стадии обострения, значительно влияющие на оценку исследуемых параметров, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные, аутоиммунные и эндокринные (кроме инсулин-независимого сахарного диабета 2 типа в стадии компенсации) заболевания, выраженное ожирение — индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м², гиперкалиемия (калий в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль/л).

Больным, получавшим ранее АГТ, за 2 недели до включения в исследование отменяли все антигипертензивные препараты. Пациенты продолжали получать все другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний. Все без исключения пациентки получали кальций-Д3 Никомед по 1 таблетке 2 раза в сутки. Период наблюдения составил 3 года.

После первичного обследования: общий осмотр, рутинное изменение АД, лабораторные исследования — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), глюкоза, креатинин, калий сыворотки крови, и лучевой денситометрии, больные были разделены на 2 группы. Больным I группы ($n=19$) был назначен моэксиприл в начальной дозе 7,5 мг/сут. один раз. При недостижении целевого уровня АД ($> 140/90$ мм рт.ст.) через 4 недели дозу моэксиприла увеличивали до 15 мг/сут. один раз. В случае отсутствия целевого уровня АД на 8 неделе к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут. с дальнейшим увеличением дозы в случае не-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Параметр	Группа I n=19	Группа II n=19
Средний возраст, годы	71,4±3,8	71,9±4,3
САД, мм рт.ст.	168,9±4,1	167,8±4,6
ДАД, мм рт.ст.	85,4±2,7	84,9±3,1
АГ I ст./ АГ II ст., абс.	10/9	9/10
ИМТ, г/м ²	23,6±1,8	24,1±1,7
Минимальная плотность костной ткани (левая шейка бедра), г/см ²	0,739±0,092	0,779±0,086

обходимости на 12 неделе до 25 мг/сут. 1 раз утром. Пациентки контрольной II группы (n=19) в качестве монотерапии принимали любой антигипертензивный препарат на усмотрение лечащего врача за исключением моэксиприла, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Через 4 недели при недостижении целевого АД лечащие врачи должны были увеличить дозу выбранного ими препарата; на 8 неделе, при показаниях, добавить антигипертензивный препарат из другой группы (кроме диуретиков и моэксиприла). Пациенткам I группы выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) исходно и через 8 недель лечения. Лучевая денситометрия всем больным была проведена исходно и через 36 месяцев лечения.

Характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 1, при этом достоверные различия между группами отсутствовали.

Для СМАД использовали комплекс АВРМ-04 фирмы «Mediteck» (Венгрия) в течение 24 часов с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время [2]. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке были исключены не более 20% измерений.

Лучевую денситометрию выполняли по стандартной методике на аппарате LUNAR DPX 3180. Оценивали минимальную плотность костной ткани шейки бедра (левая нога).

Переносимость лечения оценивали по следующим критериям: отсутствие побочных эффектов — «отличная»; нерезко выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы — «хорошая»; побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы — «удовлетворительная»; тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата — «неудовлетворительная» [3].

При статистической обработке результатов использовали пакет программ «STATISTICA» на компьютере IBM PC / AT-586». Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по t-критерию Стьюдента. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты

Через 4 недели лечения целевые уровни АД были достигнуты в группе моэксиприла у 6 из 19 больных (31,6%), все пациентки с АГ I степени, а через 8 недель — у 10 (52,6%). После до-

бавления 12,5 мг гидрохлортиазида на 12 неделе лечения целевой уровень зафиксирован у 14 пациенток (73,7%). Оставшимся 4 пациенткам доза гидрохлортиазида была увеличена до 25 мг/сут.: у всех к 16 неделе лечения были достигнуты целевые уровни АД. Через 3 года из 10 больных, получавших монотерапию моэксиприлом, по-прежнему на монотерапии находились 6, а 4 больным лечение было дополнено гидрохлортиазидом в дозе 12,5-25 мг/сут.: одной через год лечения, и 3 на третьем году лечения. В подгруппе пациенток, принимавших на 12 неделе комбинацию моэксиприла и гидрохлортиазида, лишь одной потребовалось через 2,5 года добавление третьего препарата — биспролола 5мг/сут. Целевые уровни АД достигнуты у всех больных этой группы.

В контрольной II группе через 4 недели лечения целевые уровни АД были получены у 4 из 19 больных (21,1%), а через 8 недель — у 10 (56,2%). При этом чаще всего в качестве монотерапии лечащими врачами были назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (n=15, 78,9%), оставшимся 3 больным — дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК). В качестве второго препарата примерно с одинаковой частотой использованы β -адреноблокаторы (БАБ) или дигидропиридиновые АК в тех случаях, если они не были выбраны в качестве первого препарата. Через 3 года лечения целевые уровни АД зафиксированы у 12 из 19 пациенток.

По результатам СМАД после титрации дозы моэксиприла: 7,5 мг/сут. (n=7) и 15 мг/сут. (n=12) на 8 неделе лечения отмечено достоверное снижение САД и ДАД в дневные и ночные часы ($p < 0,05$) (таблица 2). Достоверного изменения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневные и ночные часы не зарегистрировано (таблица 2).

До лечения у обследованных больных средние значения вариабельности (Var) САД и ДАД

Таблица 2

Влияние моэксиприла на АД (мм рт.ст.) и ЧСС (уд/мин.) в течение суток у больных АГ ($M \pm m$)

Показатели	Н0 n= 19	Н8 n=19
Среднее САД (день)	156,3 $\pm$ 2,3	132,4 $\pm$ 2,8*
Среднее ДАД (день)	97,5 $\pm$ 1,8	79,2 $\pm$ 3,2*
Среднее САД (ночь)	148,2 $\pm$ 3,9	129,4 $\pm$ 2,1*
Среднее ДАД (ночь)	86,1 $\pm$ 2,8	72,6 $\pm$ 3,3*
Среднее ЧСС (день)	83,1 $\pm$ 4,8	81,4 $\pm$ 5,4
Среднее ЧСС (ночь)	63,3 $\pm$ 2,1	64,7 $\pm$ 8,6

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с Н0; Н0 – исходно, Н8 – 8 недель лечения.

в дневное время были выше нормальных (таблица 3). На фоне 8 недель лечения моэксиприлом отмечено достоверное снижение указанного параметра и средние значения Вар САД и ДАД в пределах нормальных величин. Параметры Вар АД в ночное время до лечения находились в пределах нормы, хотя и близко к верхней границе для САД и ДАД. Через 8 недель терапии увеличения Вар АД в ночное время не выявлено, напротив имела место тенденция к ее снижению.

Величина утреннего подъема (УП) САД и ДАД находилась в пределах нормальных значений до и после лечения и на фоне терапии достоверно не менялась. Однако до лечения среднее значение скорости УП (СУП) САД и ДАД превышало нормальные величины. Через 24 недели терапии произошло достоверное снижение СУП АД, а ее средние значения для САД и ДАД находились в пределах нормы.

Степень ночного снижения (НС) САД и ДАД исходно была ниже нормы (10-22%), на фоне лечения достоверно не менялась, однако имела тенденцию к повышению.

При оценке типа суточного профиля (СП) АД получены следующие данные: под влияни-

ем терапии у 6 больных «non-dipper» на фоне лечения моэксиприлом зарегистрирован СП «dipper».

По данным лучевой денситометрии через 3 года лечения в группе моэксиприла отмечено снижение минимальной плотности костной ткани левой шейки бедра с $0,739 \pm 0,092$ до $0,707 \pm 0,087$ г/см², т.е. в среднем на 4,3%. В контрольной группе обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение анализируемого показателя с $0,779 \pm 0,086$ до $0,702 \pm 0,054$ г/см², т.е. в среднем на 9,9%; различия между группами оказались достоверными.

При изучении безопасности и переносимости моэксиприла у 14 пациенток при лечении препаратом побочных эффектов не зарегистрировано – отличная переносимость. Хорошая переносимость установлена у 5 пациенток: 2 жаловались на сухой кашель, 1 больная – на головную боль, 2 – на повышенную утомляемость. Эти побочные эффекты имели транзиторный характер и минимальную степень выраженности; коррекция дозы препарата, а тем более отмена не потребовались. Тяжелых побочных эффектов, требующих отмены препарата (неудовлетворительная переносимость), не зарегистрировано.

Таблица 3

Результаты СМАД больных АГ до и на фоне 8 недель лечения моэксиприлом ($M \pm m$)

Показатели СМАД	Н0 (n=19)	Н8 (n=19)
Вар САД днем (мм рт.ст.)	21,4 $\pm$ 2,1	13,7 $\pm$ 1,7*
Вар ДАД днем (мм рт.ст.)	16,3 $\pm$ 1,8	11,9 $\pm$ 1,4*
Вар САД ночью (мм рт.ст.)	14,2 $\pm$ 3,3	10,1 $\pm$ 2,3
Вар ДАД ночью (мм рт.ст.)	9,6 $\pm$ 1,8	8,2 $\pm$ 2,1
Величина УП САД (мм рт.ст.)	18,6 $\pm$ 9,4	16,7 $\pm$ 7,5
Величина УП ДАД (мм рт.ст.)	15,2 $\pm$ 10,4	16,0 $\pm$ 11,4
СУП САД (мм рт.ст./час)	12,4 $\pm$ 2,9	5,7 $\pm$ 2,6*
СУП ДАД (мм рт.ст./час)	7,9 $\pm$ 3,4	3,8 $\pm$ 1,8*
Степень НС САД (%)	5,9 $\pm$ 4,9	8,6 $\pm$ 3,8
Степень НС ДАД (%)	7,2 $\pm$ 5,6	10,2 $\pm$ 3,9

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Достоверные изменения биохимических показателей: ОХС, ТГ, ЛВП, глюкоза, креатинин, калий, отсутствовали.

Обсуждение

Результаты этого исследования свидетельствуют, что у больных АГ I-II степеней монотерапия ИАПФ моэксиприлом (Моэксом®) в течение 8 недель достоверно снизила САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы. Через 8 недель на фоне монотерапии моэксиприлом целевые уровни АД получены у более чем половины больных, а добавление гидрохлортиазида позволило добиться целевых уровней АД у всех обследованных. Обращает на себя внимание тот факт, что через 3 года наблюдения у всех пациенток сохранялись целевые значения АД, при этом ~ 2/3 пациенток, лечившихся моэксиприлом в виде монотерапии, не потребовалась комбинированная терапия с добавлением второго антигипертензивного препарата. Назначение третьего антигипертензивного средства потребовалось лишь у одной из 19 больных. Другими словами, при длительном лечении моэксиприлом отсутствует феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта.

Сходные результаты получены рядом зарубежных исследователей. Клинические испытания моэксиприла у женщин после менопаузы проводились в двух направлениях:

- изучали их совместимость с ЗГТ;
- сравнительные исследования с другими основными антигипертензивными препаратами.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании по сравнению эффекта моэксиприла и гидрохлортиазида у 317 мужчин и 203 женщин с АГ после 12 недель комбинированного лечения моэксиприлом в дозе 7,5 мг/сут. и гидрохлортиазидом 3,125 мг/сут. наблюдалось значительно большее снижение АД у женщин по сравнению с мужчинами [4]. Все другие дозы препаратов не вызывали существенной разницы в зависимости от пола.

Сравнительные исследования эффективности моэксиприла с другими антигипертензивными препаратами у женщин после менопаузы содержат также сопоставления его эффективности и переносимости с БАБ (атенолол), диуретиком (гидрохлортиазид), и АК (нитрендипин).

В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование по

сравнению моэксиприла и атенолола как в различных дозах в виде монотерапии, так и в комбинации с гидрохлортиазидом, после плацебо-периода были включены 116 женщин с мягкой и умеренной АГ (начальное ДАД в положении сидя в пределах 95-114 мм рт.ст.) и сопутствующим ожирением (на 30-80% выше среднего) [5]; установлено, что оба препарата снижали АД примерно одинаково эффективно и хорошо переносились на протяжении 12 недель лечения.

Две группы лечения отличались по двум важным исходным параметрам. И если средний рост был одинаковым в обеих группах (65 дюймов), больные, принимавшие моэксиприл, имели значительно больший вес (208 vs 197 фунтов). Большая степень ожирения у пациенток в группе моэксиприла могла скрыть полезные эффекты препарата.

В другом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, параллельном исследовании участвовали 93 женщины после менопаузы, как получавшие ЗГТ, так и без нее [6]. У всех больных диагностирована мягкая или умеренная АГ. Моэксиприл в дозе 15 мг/сут. и нитрендипин в дозе 20 мг/сут. были назначены один раз в день, длительность наблюдения составила 8 недель. В обеих группах эффективность препаратов была высокой — 82,2% у моэксиприла и 80,9% у нитрендипина, и приводила к клинически значимому снижению АД. Однако у моэксиприла наблюдалось меньшее число побочных эффектов, чем у нитрендипина.

В литературе содержатся аналогичные полученные в настоящей работе данные об эффективности моэксиприла при длительном лечении. В двухлетнем, открытом исследовании с участием 281 пациента — мужчин и женщин в возрасте 30-84 лет с уровнем ДАД в положении сидя ≥ 90 мм рт.ст., больные использовали моэксиприл в качестве монотерапии в дозе 7,5-30 мг/сут. один раз в день или комбинацию моэксиприла в дозе 15-30 мг/сут. с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут. один раз в день [7]. Через год у 183 больных АД снизилось на 13/14 мм рт.ст. при монотерапии и на 15/18 мм рт.ст. при комбинированном лечении. После двух лет лечения уровни снижения давления были сходными.

Проведено другое двухгодичное, открытое исследование с участием 172 мужчин и женщин с АГ в возрасте 65-89 лет, которые принимали моэксиприл один или в комбинации с гидрох-

лортиазидом [8]; последний добавляли, если при лечении моэксиприлом ДАД в положении сидя оставалось ≥ 90 мм рт.ст.

После одного года лечения у 135 пациентов АД снизилось на 16/14 мм рт.ст. у лечившихся моэксиприлом в виде монотерапии и на 27/17 мм рт.ст. у принимавших комбинированную терапию. После 2 лет лечения схожую степень снижения АД наблюдали у 120 больных. 19 пациентов (11%) были преждевременно исключены из исследования из-за неадекватной реакции и 28 (16%) — из-за побочных эффектов. Тремя основными побочными реакциями были гипотензия (2%), головокружение (6%) и усиление кашля (12%). Результаты позволили сделать вывод, что моэксиприл в качестве монотерапии или в сочетании с гидрохлортиазидом сохраняет длительную антигипертензивную эффективность и в целом хорошо переносится пожилыми больными [8].

Другой важной клинической характеристикой СП АД является его Вар в течение суток. Показано, что высокая Вар АД служит одним из факторов развития поражения органов-мишеней при АГ, способствует более быстрому развитию гипертрофии левого желудочка, ретинопатии [9]. Было показано, что кратковременная Вар АД послужила фактором, определившим в течение 7 лет нарастание массы миокарда левого желудочка, степень изменений глазного дна и повышение уровня креатинина сыворотки крови [10]. При сравнении групп гипертоников с повышенной и нормальной Вар САД частота сердечно-сосудистых осложнений за 7,5 лет в I группе оказалась выше на 60-70% [11]. По сравнению со здоровыми для большинства (75%) больных эссенциальной АГ характерна большая Вар АД [12], что совпадает с полученными данными в настоящем исследовании: исходно средние значения Вар САД и ДАД были повышены в дневные часы, а в ночные оставались близки к верхней границе нормы.

Учитывая существенное патогенное влияние высокой Вар АД, ведется активный поиск антигипертензивных препаратов, уменьшающих этот показатель. Поэтому полученные данные о том, что на фоне 8 недель лечения моэксиприлом Вар САД и ДАД как днем, так и ночью снизилась, могут свидетельствовать в пользу большого органопротективного потенциала этого препарата.

Известно, что максимальная частота инсультов, инфарктов миокарда и внезапной смерти приходится на ранние утренние часы, моменты пробуждения и вставания. В утренние часы растет физиологическая активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, повышению тонуса сосудов, в т.ч. коронарных и мозговых артерий, подъему АД. Все эти физиологические реакции, безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение для больных ССЗ. Величина УП АД может быть малоинформативной. Более полную информацию об УП АД дает анализ СУП АД [11].

В настоящем исследовании исходные средние значения СУП САД и ДАД превысили нормальные, а через 8 недель лечения моэксиприлом в виде монотерапии произошло достоверное их снижение, средние показатели находились уже в пределах нормы.

По данным СМАД однократный прием моэксиприла 7,5-15 мг/сут. в качестве монотерапии достоверно снижает АД и его Вар как в дневные, так и в ночные часы, а также СУП АД. Полученные закономерности касаются САД и ДАД. Положительные эффекты моэксиприла на СП АД иллюстрируют потенциальные возможности препарата в отношении защиты органов-мишеней и профилактики осложнений АГ.

Моэксиприл продемонстрировал хорошую переносимость — только «отличная» и «хорошая». Ни у одного из пациентов не потребовались отмена или снижение дозы препарата в связи с наличием побочных эффектов. Через 36 недель лечения моэксиприл, в т.ч. в сочетании с гидрохлортиазидом, не оказывал негативного воздействия на показатели углеводного и липидного обменов, а также не повлиял на содержание калия в плазме крови. О хорошей переносимости и метаболической нейтральности моэксиприла сообщали и другие авторы [7,8].

В частности, в цитируемом выше, двухлетнем, открытом исследовании с участием ~ 300 больных с АГ на фоне монотерапии моэксиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом не наблюдалось ни изменений в ЧСС, ни случаев постуральной гипотензии. Побочные эффекты, связанные с моэксиприлом, были следующими: повышенная утомляемость (3%), головная боль

(2%), головокружение (3%) и кашель (5%); отсутствовали также значимые изменения в лабораторных анализах [7].

Согласно литературным данным, профиль безопасности мозексиприла существенно не отличается от такового у других ИАПФ. Безопасность этого препарата была подтверждена исследованием, в котором участвовали 3400 больных АГ и 400 здоровых добровольцев. Более 500 пациентов принимали препарат на протяжении 1-2 лет. Общее число побочных эффектов при лечении мозексиприлом было близко к числу побочных реакций при приеме плацебо, причем, как правило, эти реакции были слабо выраженными и преходящими. Отсутствовала разница в частоте побочных эффектов в зависимости от пола, расовой принадлежности, возраста, продолжительности лечения или суммарной суточной дозировки в пределах 3,75-60 мг. Частота побочных реакций, приведших к прекращению лечения, в группе мозексиприла составила 3,4% по сравнению с 1,8% в группе плацебо. Наиболее частыми причинами отмены препарата являлись кашель (0,7%) и головокружение (0,4%) [13].

Особый интерес представляют полученные в настоящей работе данные о достоверно более медленном снижении минимальной плотности костной ткани на фоне длительного лечения (3 года) мозексиприлом, в т.ч. в сочетании с гидрохлортиазидом, по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что в исследование включали пациенток с тяжелым остеопорозом шейки бедра. Известно, что в программе исследований мозексиприла MADAM оценивали влияние данного препарата на костный метаболизм у женщин после менопаузы, однако это были доклинические исследования.

Поскольку женщины после менопаузы подвержены повышенному сердечно-сосудистому риску, развитию остеопороза и другим нарушениям из-за утраты эстрогенов, доклинические исследования были выполнены с целью определить, может ли мозексиприл остановить развитие этих изменений и подвергнуть их регрессу. В эксперименте изучали влияние мозексиприла на культуру остеокластов и на индуцированный менопаузой остеопороз у животных. Установлено, что ангио-

тензин II (АТ II) способен резко стимулировать деятельность остеокластов и, следовательно, резорбцию костей *in vitro*. Изучали воздействие АТ I, АТ II и брадикинина с мозексиприлатом и без него на активность остеокластов [14]. Ингибируя превращение АТ I в АТ II, мозексиприлат подавлял АТ II-зависимую стимуляцию остеокластов, что может принести пользу женщинам с остеопорозом.

В другом исследовании моделью остеопороза после менопаузы послужили крысы со спонтанной АГ, которым была выполнена двусторонняя овариоэктомия. Эта операция способствовала значительному разрушению губчатых костей; резорбция костей активировалась и сильно превышала их формирование. Лечение эстрогенами на протяжении 8 недель восстанавливало потери костного вещества. Назначение мозексиприла в качестве монотерапии крысам после овариоэктомии само по себе не влияло на процесс костного обмена; однако, мозексиприл ни коим образом не мешал полезным эффектам ЗГТ эстрогенами [15]. Авторы исследования пришли к выводу, что ИАПФ мозексиприл не увеличивал потерю костной массы у крыс, перенесших овариоэктомию, при использовании его как без, так и совместно с эстрогенами. Необходимо обращать внимание на остеонейтральные свойства антигипертензивных препаратов у больных с повышенным риском развития остеопороза, особенно при продолжительном лечении.

Конечно, в настоящем исследовании мозексиприл в большинстве случаев использовали в комбинации с гидрохлортиазидом, который, как было установлено в ряде клинических работ, оказывает положительное влияние на обмен кальция у пациентов с АГ и остеопорозом/остеопенией и имеет дополнительные преимущества в плане влияния на плотность костной ткани.

Более широкое применение мозексиприла (особенно в сочетании с гидрохлортиазидом) у женщин в постменопаузе позволит не только повысить эффективность лечения АГ и, следовательно, предупреждать сердечно-сосудистые осложнения, но и профилактику прогрессирования остеопороза на фоне стандартной терапии.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011-49.
2. Ощепкова Е.В., Рогозова А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертензии. *Тер архив* 1994; 8:70-3.
3. Тхостова Э.Б., Прошин А.Ю., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность Цинта (моксонидина) у больных с мягкой и умеренной гипертензией по данным суточного мониторинга артериального давления. *Клин фарм тер* 1998; 1: 36-8.
4. Koch B, Stimpel M, Andersson O. Do hypertensive women respond differently to low dosages of moexipril and hydrochlorothiazide? *Hypertension* 1995; 25: 1383(abstract), 120.
5. Stimpel M, Koch B. Antihypertensive treatment in postmenopausal women with hypertension and obesity: moexipril versus atenolol. *Am J Hypertens* 1996; 9(Suppl) Abs, N 17.
6. Stimpel M, Pruesse DI. Efficacy and safety of moexipril and nitrendipine in postmenopausal women. Poster presentation, Abstracts 2nd International Symposium "Women's health and Menopause". Florence, Italy 1996; 60.
7. White WB, Fox A, Stimpel M. Long term efficacy and safety of moexipril in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 917-21.
8. White WB, Stimpel M. Long term safety and efficacy of moexipril alone and in combination with hydrochlorothiazide in elderly patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 879-84.
9. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. проф. В.С. Моисеева. Москва 1997; 32 с.
10. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7.
11. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва «Сервье» 1999; 70 с.
12. Verdecchia P, Schillaci B, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 8: 528-36.
13. Stimpel M, Bonn R, Koch B, Dickstein K. Pharmacology and clinical use of the new ACE inhibitor Moexipril. *Cardiovasc Drug Rev* 1995; 13(3): 211-9.
14. Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. The effect of angiotensin I and bradykinin in the presence and absence of moexiprilat, and angiotensin II, on osteoclast formation and activity. *J Bone Mineral Res* 1996; 11(Suppl): 185.
15. Stimpel M, Jee WSS, Ma Y, et al. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the ACE inhibitor moexipril, 17-beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. *J Hypertens* 1995; 13: 1852-6.

Поступила 25/07-2006