

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА И ДИЛТИАЗЕМА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, М.М. Быстрова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Сравнительная оценка эффективности эналаприла и дилтиазема у женщин с артериальной гипертонией в период менопаузы

В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, М.М. Быстрова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Изучить эффективность эналаприла (Э) в сравнении с дилтиаземом (Д) у женщин с артериальной гипертонией (АГ) в менопаузе с использованием 3-х методов измерения артериального давления (АД).

Материал и методы. Проведено перекрестное рандомизированное исследование Э и Д у 22-х женщин с АГ в период менопаузы. Суточная доза Э составляла 5-20 мг, Д – 180-360 мг. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно, в конце каждого курса лечения и в промежутке между курсами; самоконтроль АД (СКАД) – на протяжении всего исследования. Для оценки равномерности антигипертензивного эффекта на основании результатов СМАД вычисляли индекс сглаживания и коэффициент конечный эффект/пиковый эффект.

Результаты. Антигипертензивный эффект Э в течение 24 ч составил в среднем 15,2/9,6 мм рт.ст.; эффект Д – 10,9/6,0 мм рт.ст. По данным СКАД, Э оказывал значимо более выраженный эффект в вечернее время. Индекс сглаживания на фоне приема Э был несколько выше, чем на фоне приема Д ($0,86 \pm 0,15 / 0,64 \pm 0,13$ против $0,67 \pm 0,17 / 0,62 \pm 0,15$). Коэффициент конечный эффект/пиковый эффект характеризовался значительной собственной ошибкой.

Заключение. Выявлены некоторые преимущества антигипертензивной терапии Э по сравнению с Д в лекарственной форме замедленного высвобождения при однократном приеме у женщин в менопаузе. Равномерный антигипертензивный эффект без негативного влияния на суточный профиль позволяет считать Э одним из перспективных средств лечения АГ у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, домашнее артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, эналаприл, дилтиазем.

РФК 2007;4:15-18

Comparative evaluation of enalapril and diltiazem efficacy in menopausal women with arterial hypertension

V.M. Gorbunov, A.D. Deev, E.V. Platonova, M.M. Bystrova

State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To compare enalapril (E) and diltiazem (D) efficacy in menopausal women with arterial hypertension (AH) using three methods of blood pressure (BP) measurement.

Material and methods. There was a cross-over randomised study with E and D included 22 menopausal women with AH. E was given at a daily dose of 5-20 mg and D – at a daily dose of 180-360 mg. At baseline and at the end of each treatment period ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was carried out. Self blood pressure measurement (SBPM) was performed during all study period. To assess a steadiness of antihypertensive effect we calculated smoothness index and trough-to-peak ratio based on ABPM data.

Results. Ambulatory 24-h systolic BP and diastolic BP were decreased in the E group ($-15.2/-9.6$ mm Hg) and in the D group ($-10.9/-6.0$ mm Hg). E demonstrated a greater antihypertensive effect on SBPM results in the evening. Values of smoothness index on E treatment were slightly higher than on D treatment ($0.86 \pm 0.15 / 0.64 \pm 0.13$ vs $0.67 \pm 0.17 / 0.62 \pm 0.15$). Trough-to-peak ratio was inconclusive in this study.

Conclusions. Results of the study have shown some advantages of antihypertensive therapy with E compared with these of D in slow release formulation (both drugs at a single daily dose) in menopausal women. A sustained antihypertensive effect without negative influence on circadian BP profile allows to consider E as one of perspective agents for the AH treatment in this type of patients.

Key words: arterial hypertension, home blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, enalapril, diltiazem.

Rational Pharmacother. Card. 2007;4:15-18

Лечение артериальной гипертонии (АГ) у женщин в менопаузе – одна из важных задач профилактической кардиологии ввиду высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой многочисленной категории больных.

С наступлением менопаузы возрастает частота случаев АГ [1] и метаболических расстройств: избыточной массы тела, снижения чувствительности тканей к инсулину, атерогенных изменений липидного спектра крови [2]. Утрату женским организмом защитных свойств в отношении сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего связывают с дефицитом эстрогенов, однако попытки использования заместительной гормонотерапии оказались малоэффективными [3-5]. Таким образом, данная категория больных нуждается прежде всего в эффективной антигипертензивной терапии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

представляют в этом плане особый интерес, поскольку кардиопротективные свойства эстрогенов частично объясняют подавлением активности ренин-ангиотензин-адrenalовой системы (РААС) [6]. Сведения о применении иАПФ у женщин с АГ в менопаузе ограничены лишь несколькими препаратами (моэксиприл, каптоприл) [7,8]. При использовании эналаприла исследовались, в основном, биохимические, метаболические и другие аспекты его действия [9]. Собственно антигипертензивный эффект эналаприла при длительном лечении у данной категории больных исследован мало.

Автоматическая регистрация артериального давления (АД) с помощью суточного мониторирования (СМАД) дает возможность получить информацию об истинном уровне АД без влияния тревожных реакций, весьма выраженных у этих больных, и объективно оценивать проводимое лечение [10]. Некоторым ограни-

чением СМАД является «одномоментный» характер информации [11], которая может оказаться недостаточной у женщин с выраженными колебаниями АД в разные дни. Поэтому особенно перспективным в данном случае представляется самоконтроль АД (СКАД). Дополнительными аргументами в пользу применения СКАД являются высокая приверженность лечению в этой группе больных, доступность и простота выполнения самой методики.

Цель исследования – изучить эффективность эналаприла (Э) в сравнении с дилтиаземом (Д) у женщин с АГ в менопаузе с использованием 3 методов измерения АД.

Материал и методы

В исследование были включены 22 амбулаторные пациентки в возрасте 45-59 лет с АГ 1-2 ст., у которых до начала исследования, по данным СМАД, регистрировалась стабильная АГ (средняя величина в дневной период для систолического АД (САД) – более 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) – более 85 мм рт.ст.). Больные, включенные в исследование, находились в периоде менопаузы и дали информированное согласие на участие в программе. В перечисленных ниже случаях пациентки из исследования исключались:

- 1) противопоказания к приему изучаемых препаратов;
- 2) симптоматическая АГ, высокий уровень амбулаторного АД, обуславливающий низкую вероятность эффективности монотерапии (САД > 180 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст.);
- 3) серьезные сопутствующие заболевания, требующие регулярного медикаментозного лечения;
- 4) тревожная реакция на измерение АД, склонность к самостоятельному изменению лечения [11], недостаточно аккуратное выполнение измерений АД (<75% от намеченного количества); регистрация САД $\geq$ 200 мм рт.ст. или ДАД $\geq$ 115 мм рт.ст. любым из методов измерения;
- 5) отказ от участия в исследовании.

Проведено открытое сравнительное рандомизированное (методом случайных чисел) перекрестное исследование. Перед его началом в течение двухнедельного периода всем пациенткам была отменена ранее проводившаяся терапия. Исследование состояло из двух 7-дневных контрольных периодов (перед назначением препаратов) и двух 4-недельных периодов активной терапии (для каждого препарата). По завершении первого контрольного периода каждая больная в случайном порядке получала Д в капсулах замедленного высвобождения по 180 мг один раз утром или Э в дозе 5-10 мг один раз утром. После одной недели лечения при уровне АД по данным традиционного измерения (ТАД) > 140/90 мм рт.ст. дозу препаратов увеличивали в 2 раза. По окончании первого курса терапии проводили

постепенную отмену препарата. Второй курс лечения выполняли по аналогичной схеме.

В специально выделенные дни проводили СМАД и ТАД. ТАД проводилось врачом в среднем через 2-2,5 ч после приема препарата в дни выполнения СМАД и после одной недели лечения каждым из препаратов. СМАД осуществляли с помощью портативной системы регистрации АД (модели 90207 и 90217, Spacelabs Medical, США), запрограммированной на измерение уровня АД, в дневное время (7.00-23.00) каждые 15 мин, в ночное время (23.00-7.00) каждые 30 мин. У всех пациенток были выполнены 4 СМАД (в конце каждого контрольного периода и курса активного лечения Э и Д).

На протяжении всего исследования пациентки по заранее оговоренным правилам и в определенном режиме выполняли СКАД с помощью соответствующего международным стандартам точности автоматического электронного тонометра (AND UA – 767PC, Япония), снабженного функцией памяти, АД всегда измерялось в положении сидя на одном и том же плече рабочей руки после 5-минутного отдыха с 1-2-минутным интервалом между измерениями. Больные проводили по три измерения АД утром, после пробуждения (до завтрака и приема препарата), и вечером, перед сном. Результаты СКАД передавались врачу с помощью программного обеспечения на персональный компьютер.

Анализ был выполнен с помощью системы SAS 6.12. Использовались стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних (М) стандартных ошибок (m); достоверность различий определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Для вычисления характеристик суточного профиля АД были дополнительно использованы специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT [12]. На основании результатов СМАД рассчитывали характеристики равномерности антигипертензивного эффекта. Индекс сглаживания (ИС) вычисляли как величину, обратную коэффициенту вариации 24 почасовых эффектов (чем выше значения этого индекса, тем более равномерен эффект). Для определения коэффициента конечный эффект/пиковый эффект (КЭ/ПЭ) величину снижения АД относительно исходных данных СМАД в точке, соответствующей КЭ препарата (в момент приема следующей дозы), делили на аналогично рассчитываемую величину снижения АД на пике действия. Для определения КЭ и ПЭ использовали результаты последних 3 ч перед приемом следующей дозы препарата и данные первых 4 ч после приема изучаемой дозы препарата соответственно. Согласно рекомендациям FDA (США), значения данного коэффициента должны быть не ниже 50 %. Референсные значения этих показателей определяли путем сопоставления результатов двух исходных СМАД.

Результаты

Статистически значимых различий между группами исходно выявлено не было (табл. 1).

Закончили исследование 20 больных. Причинами выбывания из исследования были: 1) отказ, 2) отеки лодыжек на фоне хронической венозной недостаточности при приеме дилтиазема.

Перед началом лечения исходный уровень амбулаторного АД достоверно не различался (табл. 2). Через 1 нед в 70% случаев в группе приема Д потребовалось удвоение дозы препарата до 360 мг/сут, в то время как в группе Э необходимость увеличения дозы до 20 мг/сут была лишь в 50% случаев. Средняя доза Э составила $15,0 \pm 5,7$ мг/сут, Д – $308,6 \pm 84,4$ мг/сут. Изучаемые препараты характеризовались хорошей переносимостью. На фоне приема Э были отмечены 2 случая кашля, не потребовавшие отмены препарата либо коррекции дозы. Более серьезным был единственный побочный эффект Д (отек лодыжек).

По данным СМАД, Э оказывал более выраженный антигипертензивный эффект, чем Д, однако различия в эффекте 2 препаратов, по основным усредненным переменным, не достигли статистической значимости (см. табл. 2).

ИС, рассчитанный для САД и ДАД, во всех случаях превышал 0,5 и был выше в группе приема Э (табл. 3). Другая характеристика равномерности эффекта – КЭ/ПЭ – также была более 50% в обеих группах. Однако обращали на себя внимание большая ошибка и достаточно высокие «ложноположительные» значения этого показателя до начала лечения (табл. 3).

Терапия Э и Д не оказала негативного влияния на суточный профиль АД: показатели вариабельности и степень ночного снижения АД достоверно не изменились.

Таблица 1. Исходные клиничко-социальные характеристики больных ($M \pm m$)

Признак	Группа Э (n=11)	Группа Д (n=11)	p
Возраст, лет	$56,7 \pm 1,1$	$54,7 \pm 1,1$	0,12
Длительность АГ, лет	$11,8 \pm 2,3$	$14,6 \pm 2,3$	0,44
Длительность менопаузы, лет	$5,1 \pm 1,2$	$4,7 \pm 1,2$	0,83
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,4 \pm 1,5$	$29,0 \pm 1,5$	0,13
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	0	1	0,30
Сахарный диабет, n	2	0	0,13
Курение, n	1	2	0,53
Не работают, n	3	1	0,26
Замужем, n	10	9	0,53
Высшее образование, n	9	10	0,53
ТАД (средние величины)			
САД, мм рт.ст.	$151,7 \pm 4$	$94,5 \pm 2,3$	0,18
ДАД, мм рт.ст.	$159,5 \pm 4$	$95,4 \pm 2,3$	0,8
ЧСС, уд/мин	$74,2 \pm 1,8$	$77,4 \pm 1,8$	0,21

Согласно результатам СКАД, антигипертензивный эффект Э в вечернее время статистически значимо превосходил эффект Д (см. табл. 2).

Обсуждение

Эналаприл относят к одному из хорошо изученных препаратов [13], «пик» исследований которого приходится на конец 80-х годов XX века [14–18]. Одним из ограничений этих работ является недостаточное использование амбулаторных методов измерения АД. Необходимо отметить, что в Рекомендациях ESH и ESC по измерению АД (2003 г.) впервые сделан акцент на амбулаторные методы измерения АД в оценке эффективности терапии [19]. Это связано с современными требованиями к антигипертензивным препаратам, которые должны оказывать не только значительное, но и равномерное влияние в течение суток [20].

В нашем исследовании Э, по данным СМАД, оказывал достаточно выраженный антигипертензивный эффект, который был достигнут при монотерапии у весьма тяжелого контингента пациенток со стабильно повышенным амбулаторным АД. Весьма важны также характеристики равномерности антигипертензивного эффекта, наиболее надежной из которых является ИС. Принцип расчета этого показателя позволяет наилучшим образом описать динамику эффекта препарата в течение суток. ИС обладает прогностическими свойствами в отношении динамики толщины комплекса интима–медиа сонных артерии и регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка [21,22]. Преимуществами ИС являются также однозначность метода расчета, малая подверженность артефактным значениям и меньшая статистическая погрешность определения. Значения ИС на фоне приема Э, полученные в нашем исследовании, указывают на более равномерное антигипертензивное его действие по сравнению с Д.

При рассмотрении результатов СКАД можно обратить внимание на то, что эффект изучавшихся препаратов был не столь значителен (в среднем около 5 мм рт.ст.). Однако при проведении СКАД, согласно стандартным рекомендациям [11], регистрируется информация об эффективности препаратов в точках, соответствующих КЭ препарата, тогда как результаты ТАД обычно фиксируют величину ПЭ. Таким образом, СКАД является более «жестким» методом контроля, который в нашей работе позволил выявить достоверные различия в эффективности препаратов: эффект Э был более выраженным.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали некоторые преимущества антигипертензивной терапии эналаприлом по сравнению с дилтиаземом замедленного высвобождения при однократном приеме у жен-

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность изучавшихся препаратов по данным 3-х методов измерения АД (М±m)

Метод	Показатель	САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.		ЧСС, уд/мин	
		Д	Э	Д	Э	Д	Э
ТАД	исходно	154,2±1,4*	147,5±1,4*	96,7±0,9	93,8±0,9	75,7±0,8	75,4±0,8
	4 нед	137,1±2,6*	129,0±3,0*	83,6±1,7	83,6±2,0	68,3±1,4	71,1±1,6
СМАД _С	исходно	140,3±1,6	140,2±1,6	84,5±0,9	85,3±0,9	71,8±0,7	71,3±0,7
	4 нед	129,4±2,2	125,0±2,5	78,5±1,3	75,7±1,5	69,6±1,0	71,0±1,2
СМАД _Д	исходно	150,9±1,6	152,6±1,6	94,7±1,0	95,8±1,0	71,8±0,7	71,3±0,7
	4 нед	137,9±2,2	135,1±2,6	87,4±1,2	88,0±1,0	69,6±1,0	71,0±1,2
СМАД _Н	исходно	135,0±1,8	134,0±1,8	79,4±1,1	80,0±1,1	66,7±0,9	66,4±0,9
	4 нед	125,1±2,5	119,9±2,9	74,5±1,5	70,4±1,7	65,9±1,2	66,4±1,4
СКАД _У	исходно	152,4±0,8	152,2±0,9	96,4±0,4	96,2±0,5	72,4±0,5	71,7±0,5
	4 нед	149,2±0,4	147,9±0,4	94,8±0,2	95,0±0,2	72,9±0,2	71,1±0,2
СКАД _В	исходно	154,0±0,8	149,8±0,9	94,7±0,5	93,4±0,6	75,3±0,6	74,9±0,6
	4 нед	149,0±0,4*	141,8±0,4*	91,2±0,2	88,7±0,2	72,0±0,2	73,7±0,2

* p < 0,05 (различия между группами); С – сутки, Д – день, Н – ночь, У – утро, В – вечер.

Таблица 3. Сравнительный анализ равномерности эффекта Э и Д (М±m)

Препарат	Показатель	Э		Д	
		САД	ДАД	САД	ДАД
ИС	исходно	0,04±0,13	0,04±0,11	0,04±0,13	0,04±0,11
	4 нед	0,86±0,15*	0,64±0,13*	0,67±0,17*	0,62±0,15*
КЭ/ПЭ	исходно	18,24±14,85	45,67±23,32	18,24±14,85	45,67±23,32
	4 нед	64,70±16,95	62,38±17,49	90,64±29,08	70,19±16,21

* p < 0,005 (отличие от исходного показателя)

щин в менопаузе. Равномерный антигипертензивный эффект эналаприла без негативного влияния на суточный профиль АД, метаболическая «нейтральность», широкие возможности сочетания с другими препаратами,

а также доказанная эффективность в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений делают эналаприл одним из перспективных средств для лечения АГ у данной категории больных.

Литература

- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Органов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил заболеваний и укреп здоровья 2001;(2):3-7.
- Matthews K., Meilahn E., Kuller L., et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989;321:641-6.
- Hulley S., Grady D., Bush T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280(7):605-13.
- Herrington D.M., Reboussin D.M., Broshihan K.B., et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343(8):522-9.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33.
- Jochmann N., Stangl K., Garbe E., Baumann G., Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005;26(16):1585-95.
- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Pirelli A.E. Efficacy and tolerability of moexipril and nifedipine in postmenopausal women with hypertension. MADAM study group. Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause. Eur J Clin Pharmacol 1999;55(3):185-9.
- Massana E., Barbanj M.J., Moros C., et al. No sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of captopril. Pharmacol Res 1997;36:41-7.
- Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии у женщин. Трудный пациент 2006;(8):13-6.
- Staessen J.A., Byttebier G., Buntinx F., et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. JAMA 1997;278(13):1065-72.
- Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. J Hypertens 2000;18:493-508.
- Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996;1:347-54.
- Opie L.H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: the advance continues. New York: Author's Publishing House, 1999.
- Shionoiri H., Gotoh E., Miyazaki N., et al. Serum concentration and effects of a single dose of enalapril maleate in patients with essential hypertension. Jpn Circ J 1985;49:46-51.
- Abrams W.B., Davies R.O., Gomez H.J. Clinical pharmacology of enalapril. J Hypertens 1984; (Suppl 2):31-6.
- Gavras H., Boillaz J., Waeber B., et al. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421. Lancet 1981;2:543-7.
- Bergstrand R., Herlitz H., Johansson S., et al. Effective dose range of enalapril in mild to moderate essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1985;19:605-11.
- Salvetti A., Arzilli F. Chronic dose-response curve of enalapril in essential hypertensives. An Italian multicenter study. Am J Hypertens 1989;2:352-4.
- 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
- Parati G. Blood pressure variability, target organ damage and antihypertensive treatment. J Hypertens 2003;21:1827-30.
- Rizzoni D., Muiesan M.L., Salvetti M., Castellano M., Bettoni G., Monteduro C., et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. J Hypertens 2001;19:703-11.
- Mancia G., Parati G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality. Blood Press Suppl 2001;(3):26-32.