

# Антигіпертензивна ефективність рамиприлу і лозартану у чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії (результати 6-місячної терапії)

В.П. ІВАНОВ, д. мед. н., доцент; І.О. БУХТІЯРОВА

/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

## Резюме

### Антигіпертензивна ефективність рамиприлу і лозартану у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії (результати 6-місячної терапії)

В.П. Иванов, И.А. Бухтиярова

В работе проведена оценка антигипертензивной эффективности рамиприлу и лозартану у мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии I-II степеней тяжести в течение 6 месяцев лечения. Показано, что применение рамиприлу и лозартану сопровождается положительным антигипертензивным эффектом в 66,7% и 61,8% случаев соответственно. В 57,7% случаев определена положительная антигипертензивная эффективность монотерапии рамиприлом в дозе 10 мг и в 44,7% – лозартаном в дозе 100 мг в сутки. У 32,7% и 46,8% больных соответственно для достижения целевого уровня артериального давления (АД) было необходимо использовать комбинацию этих препаратов с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5–25 мг в сутки. Доказана низкая антигипертензивная эффективность рамиприлу (23,1%) и лозартану (10,0%) при альтернативном применении (перекрестной замене) вследствие низкой клинической эффективности одного из препаратов. Побочные реакции рамиприлу (сухой кашель) зарегистрированы у 6,4% пациентов и лозартану (ангионевротический отек гортани, языка и губ; сухой кашель и аллергические кожные проявления) – у 7,9% больных.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, антигипертензивная терапия, антигипертензивная эффективность, рамиприл, лозартан

## Summary

### Men Have Antihypertension Efficiency of Ramipril and Losartan with Hypertensive Disease of the II Stage (Results 6-monthly Therapies)

V.P. Ivanov, I.A. Bukhtiyarova

In-process men have the conducted estimation of antihypertension efficiency of ramipril and losartan with hypertensive disease (HD) of the II stage of I-II of degree during 6 months of treatment. It is shown that application of ramipril and losartan is accompanied a positive antihypertension effect in 66,7% and 61,8% cases accordingly. In 57,7% cases positive antihypertension efficiency of monotherapy of ramipril is certain in the dose of 10 mg and in 44,7% - losartan in the dose of 100 mg for a day. The 32,7% and 46,8% patients accordingly for achievement of having a special purpose level of arteriotony had to use combination of these preparations with hydrochlorine tiaside in the dose of 12,5-25 mg for a day. Low antihypertension efficiency of ramipril (23,1%) and losartan (10,0%) is well-proven at the alternative setting (to cross replacement) as a result of low clinical efficiency of one of preparations. The by-reactions of ramipril (dry cough) are registered in 6,4% cases of the patients and losartan (angioneurotic edema of larynx, language and lips; dry cough and allergic skin displays) - 7,9% patients had.

**Key words:** hypertensive disease, antihypertension therapy, antihypertension efficiency, ramipril

Артеріальна гіпертензія (АГ) лишається на сьогодні однією з найсерйозніших медичних проблем у всьому світі, в тому числі в Україні. Велика частота різних серцево-судинних ускладнень та інвалідизації населення, що асоційовані з АГ, обумовлюють необхідність продовження розробок, спрямованих на оптимізацію лікування цього захворювання та поліпшення прогнозу пацієнтів. При цьому як провідні заходи у лікуванні хворих з АГ розглядають не лише адекватне зниження артеріального тиску (АТ) і ретельний контроль його рівня, а й проведення органопroteкції, що суттєво впливає на прогноз таких пацієнтів [Чазов Е.И., Чазова І.Е., 2005; Березин А.Е., 2010]. Саме з погляду на це інтерес дослідників вже тривалий час направлений на блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що відіграє провідну роль як в патогенезі АГ, так і в ураженні органів-мішеней та розвитку різних серцево-судинних ускладнень [Березин А.Е., 2010; Sleight P., Yusuf S., 2003].

На сьогоднішній день переконливо доведено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і антагоністи рецеп-

торів до ангіотензину II (АРА) зумовлюють позитивний органопroteктивний ефект незалежно від їхнього антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження АТ [Stojiljkovic L., Behnia R., 2007; Weir M.R., 2007]. Доведений їхній нейтральний, а в деяких випадках навіть позитивний метаболічний профіль, що надає можливість широко використовувати ці препарати у всіх, без винятку, категорій пацієнтів з АГ. На думку більшості експертів, хронічна блокада РААС безперечно сприяє додатковому покращенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх когортах хворих з АГ [Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al., 2002; Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al., 2006]. Натомість у більшості останніх досліджень клінічна та антигіпертензивна ефективність ІАПФ і АРА вивчалась лише у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. У літературі майже відсутні дані порівняльної антигіпертензивної ефективності цих груп препаратів у пацієнтів з неускладненою АГ і не високим серцево-судинним ризиком, котрі складають більшість серед пацієнтів з АГ в загальній популяції.

**Метою** проведеного дослідження була оцінка антигіпертензивної ефективності ІАПФ раміприлу та АРА лозартану в чоловіків з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії I-II ступенів тяжкості протягом 6 місяців лікування.

## Матеріали та методи дослідження

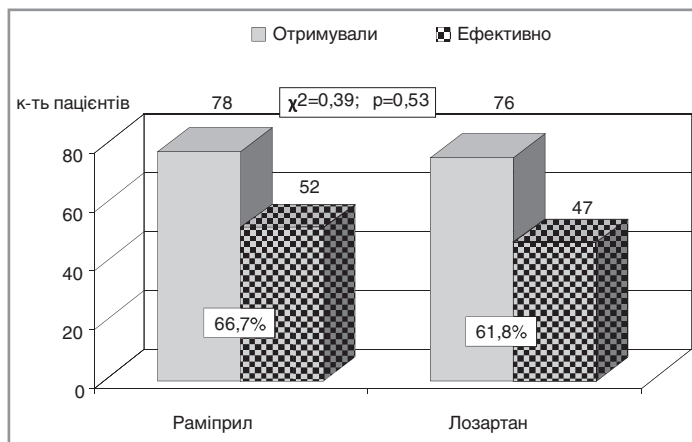
В дослідження включено 120 чоловіків з ГХ II стадії віком від 35 до 69 років (у середньому 53,5±0,8). Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- 1) ГХ II стадії I-II ступенів тяжкості (рівень систолічного АТ <180 і діастолічного – <110 мм рт. ст.) за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2007);
- 2) чоловіча стать;
- 3) відсутність попереднього ефективного антигіпертензивного лікування, що і було причиною звернення хворих до лікаря;
- 4) відсутність протипоказань до прийому ІАПФ і АРА.

Критеріями виключення хворих із дослідження були:

- 1) ГХ I або III стадії;
- 2) ГХ III ступеня тяжкості;
- 3) жіноча стать;
- 4) наявність ІХС (перенесений інфаркт міокарда в анамнезі, стабільна і нестабільна стенокардія) за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2006);
- 5) хронічна серцева недостатність (ХСН) ІІА стадії і вище за класифікацією Стражеска-Василенка, I-II ФК за NYHA і рекомендаціями Робочої групи Української асоціації кардіологів (2006);
- 6) порушення серцевого ритму та провідності, котрі потребували постійного лікування антиаритмічними препаратами або імплантації електрокардіостимулятора;
- 7) тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет та злоякісні новоутворення;
- 8) зловживання алкоголем і важкі нервово-психічні розлади;
- 9) наявність протипоказань до застосування ІАПФ і АРА;
- 10) небажання хворого приймати участь у дослідженні.

Тривалість гіпертензивного анамнезу у хворих, які були обстежені, коливалась від 2 до 30 років і в середньому складала 11,0±0,6 років.



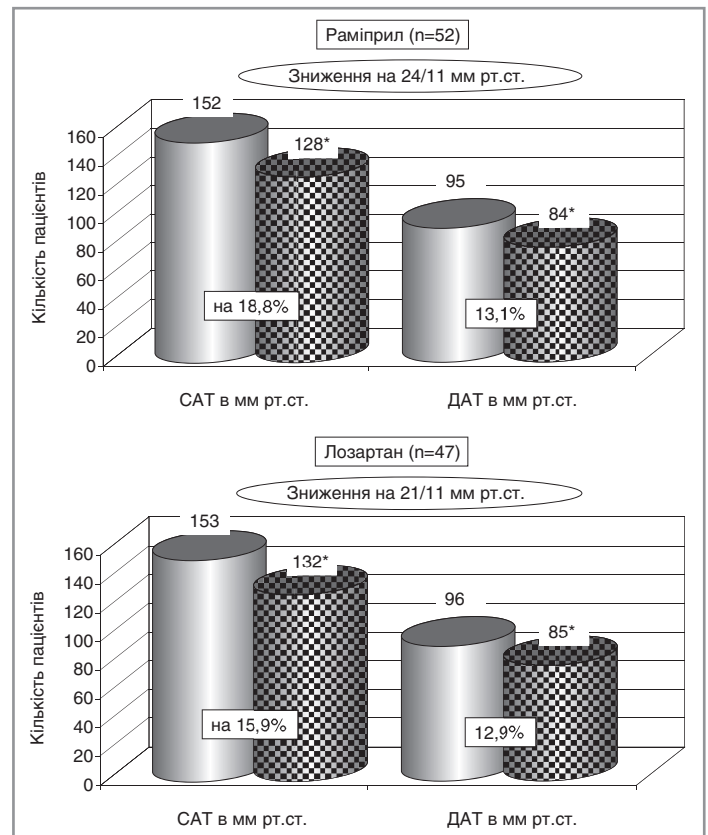
**Рис. 1.** Антигіпертензивна ефективність раміприлу і лозартану в чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії

*Примітка:* достовірність в різниці антигіпертензивної ефективності розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

У 40,0% цих пацієнтів тривалість ГХ була до 10 років, у 46,7% – від 10 до 20 років і лише у 13,3% – більше 20 років. Практично в половині (48,3%) обстежених хворих визначали ознаки ХСН I стадії.

Усім хворим як стартовий антигіпертензивний препарат сліпим методом був призначений ІАПФ раміприл або АРА лозартан. Стартова доза раміприлу складала 2,5 мг (схема титрування: 2,5 мг → 5 мг → 10 мг) і лозартану – 25 мг на добу (схема титрування: 25 мг → 50 мг → 100 мг). Темп титрування препарату до цільової дози (раміприл – 10 мг і лозартан – 100 мг на добу) підбирався індивідуально і в середньому склав 14,3±1,7 днів. При цьому цільова доза раміприлу була досягнута у 69 із 78 хворих (88,4%) і лозартану у 70 із 76 (92,1%) хворих.

За наявності позитивного антигіпертензивного ефекту препаратів (цільовий рівень АТ <140/90 мм рт. ст.), котрий оцінювали при досягненні цільової дози протягом 10–12 днів, спостереження за хворими продовжували впродовж 6 місяців. У разі недостатнього антигіпертензивного ефекту раміприлу та лозартану додатково призначали гідрохлоротіазид в дозі 12,5–25 мг на добу. За відсутності антигіпертензивної ефективності комбінації протягом 2 тижнів та виникненні побічних реакцій раміприлу або лозартану проводилась перехресна заміна препарату (раміприл замінювали на лозартан та лозартан на раміприл) з оцінкою антигіпертензивної ефективності протягом 2–3 тижнів. За наявності позитивного антигіпертензивного ефекту продовжували спостереження за хворим

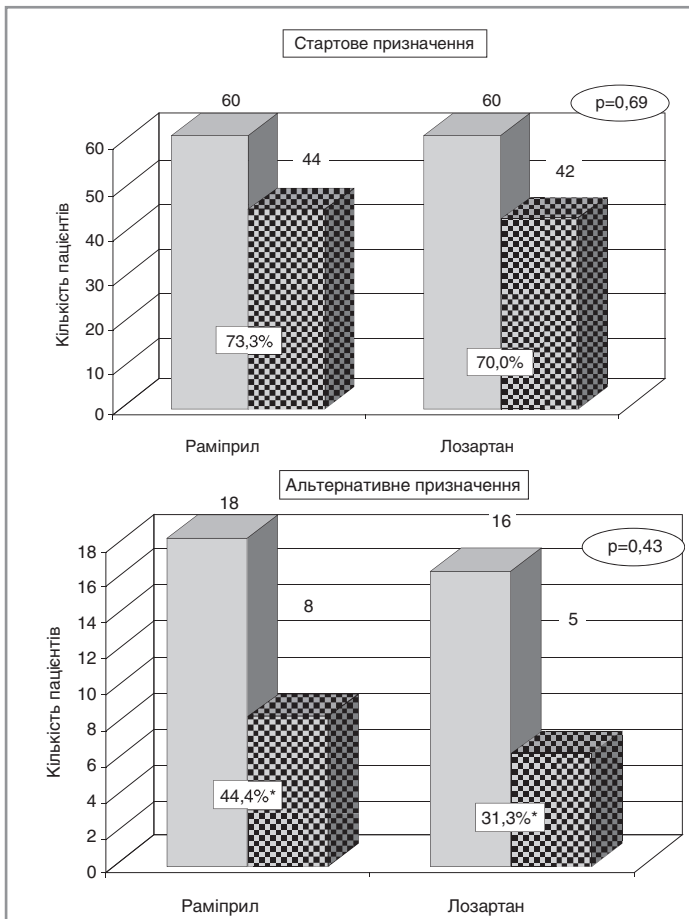


**Рис. 2.** Динаміка систолічного і діастолічного артеріального тиску на фоні 6-місячної терапії раміприлом і лозартаном

*Примітки:*

1. На рисунках наведені медіани для систолічного і діастолічного артеріального тиску і динаміка систолічного і діастолічного артеріального тиску на фоні лікування в %.

2. \* – достовірність різниці медіан систолічного і діастолічного артеріального тиску до та після лікування, розрахована за критерієм Вілкоксона,  $p < 0,02$ .



**Рис. 3.** Антигіпертензивна ефективність раміприлу і лозартану в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії при стартовому і альтернативному призначенні

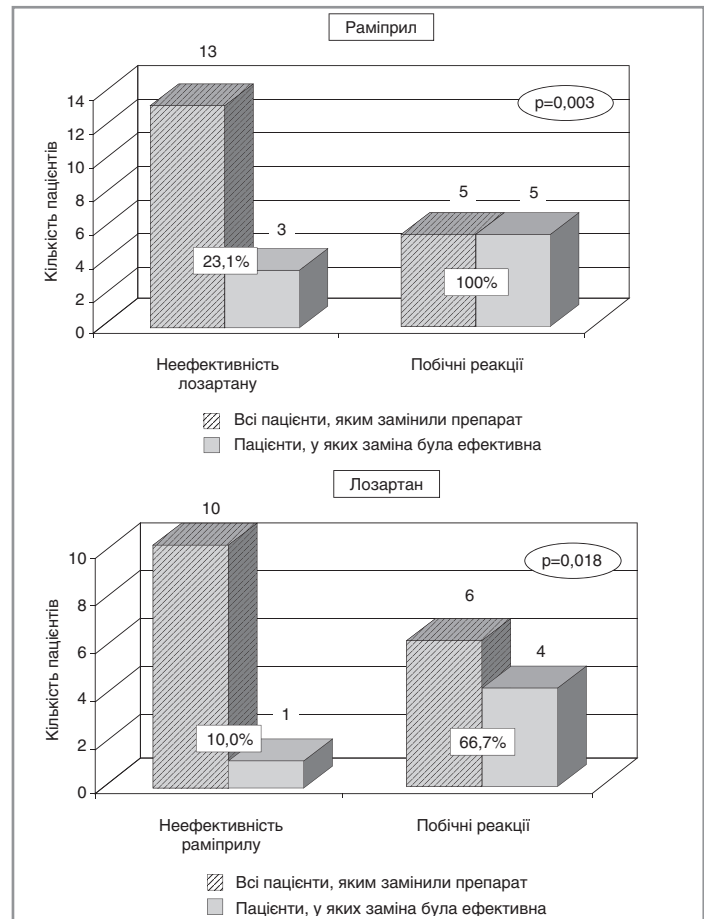
**Примітки:**

1. На рисунках показана достовірність різниці антигіпертензивної ефективності між різними групами лікування, розрахована за критерієм  $\chi^2$ .
2. \* – достовірність у різних групах лікування при стартовому і альтернативному призначенні відповідно, розрахована за критерієм  $\chi^2$ ,  $p < 0,024$ .

впродовж 6 місяців. За відсутності антигіпертензивної ефективності та розвитку побічних реакцій хворий виключався з дослідження оскільки це передбачало призначення інших антигіпертензивних препаратів, не запланованих дизайном.

Крім антигіпертензивних засобів всім пацієнтам був призначений аторвастатин. Стартова доза аторвастатину складала 10 мг на добу, корекція дози проводилась кожні 2 місяці під контролем рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ). За необхідності (ХС ЛПНЩ  $>2,5$  ммоль/л і/або ТГ  $>1,7$  ммоль/л) дозу препарату збільшували до 20 мг на добу. Середня доза аторвастатину в обстеженій вибірці складала  $12,4 \pm 0,3$  мг на добу.

Оцінку стану хворого та ефективності лікування проводили кожні 3–4 тижні протягом 6 місяців спостереження. Клінічну ефективність антигіпертензивної терапії та динаміку рівня систолічного і діастолічного АТ оцінювали за допомогою даних домашнього моніторингу АТ [Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al., 2008]. Показники домашнього моніторингу АТ були представлені як медіани, розраховані з 4 вимірювань (у 8, 12, 18 і 22 години) впродовж 5 днів при вихідному дослідженні (на безмедикаментозному



**Рис. 4.** Антигіпертензивна ефективність раміприлу і лозартану при альтернативному призначенні залежно від причини перехресної заміни

**Примітка:** достовірність різниці антигіпертензивної ефективності між групами позначена на рисунку і розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

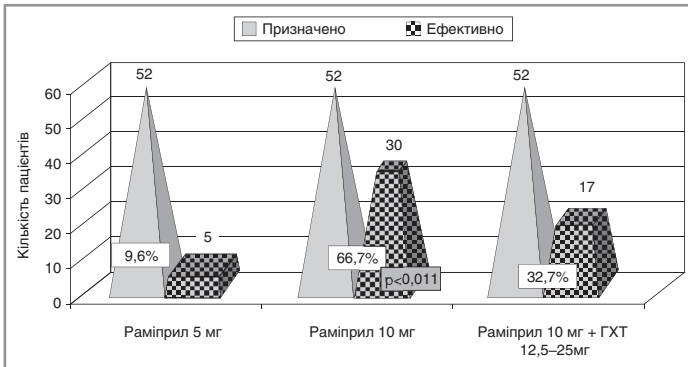
оні) і впродовж 5 днів до останнього візиту на 6-му місяці лікування (в першому і другому випадках медіана розраховувалась із 20 отриманих вимірювань).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 6.0 згідно з рекомендаціями [Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н., 2000; Реброва О.Ю., 2006]. Порівняння відносних величин (%) здійснювали за допомогою критерію  $\chi^2$ , кількісних величин – W-критерієм Вілкоксона.

## Результати та їх обговорення

Аналіз результатів проведеного лікування свідчив, що в цілому антигіпертензивна ефективність (досягнення цільового рівня АТ  $<140/90$  мм рт.ст.) запропонованої терапії складала 82,5% (була ефективною у 99 із 120 пацієнтів). Відповідно, 21 (17,5%) пацієнт був виключений з дослідження внаслідок відсутності антигіпертензивного ефекту запропонованого лікування і необхідності призначення їм потрійної антигіпертензивної терапії або інших комбінацій антигіпертензивних препаратів.

Клінічну ефективність раміприлу оцінювали у 78 пацієнтів: із них у 60 пацієнтів препарат був призначений після первинного обстеження (як стартова антигіпертензивна терапія) і у 18 пацієнтів його призначали у разі неефективності та непереносимості лозартану



**Рис. 5.** Аналіз характеру антигіпертензивної терапії раміприлом у хворих із гіпертонічною хворобою II стадії

Примітки:

1. ГХТ – гідрохлоротіазид.
2. На рисинку позначена статистична достовірність між групою раміприлу 10 мг й іншими групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

(перехресна заміна – альтернативна антигіпертензивна терапія). В свою чергу, клінічна ефективність лозартану оцінена в 76 хворих: із них у 60 пацієнтів препарат був призначений як стартова антигіпертензивна терапія і у 16 – у разі неефективності та непереносимості раміприлу (альтернативна антигіпертензивна терапія).

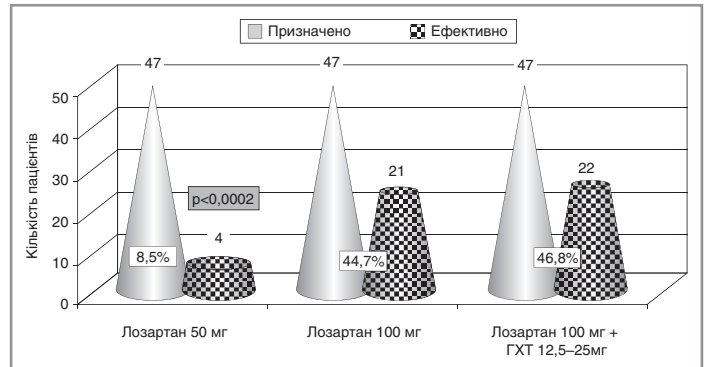
Привертало увагу, що антигіпертензивна ефективність раміприлу і лозартану (рис. 1) була практично однаковою ( $p=0,53$ ) та склала 66,7% (ефективний у 52 із 78 пацієнтів) і 61,8% (у 47 із 76 хворих) відповідно.

Аналіз одержаних даних свідчив (рис. 2), що при застосуванні раміприлу ( $n=52$ ) і лозартану ( $n=47$ ) визначали достовірне ( $p<0,020$ ) зменшення рівня як систолічного (на 18,8% і 15,9% відповідно), так і діастолічного АТ (на 13,1% і 12,9% відповідно) від вихідної величини – в цілому на 24/11 і 21/11 мм рт. ст. відповідно. Останнє супроводжувалось значним покращенням загального та суб'єктивного стану пацієнтів, характеризувалось зникненням та зменшенням епізодів головного болю, запаморочення, задишки, загальної слабкості, підвищенням толерантності до фізичного навантаження. Отже, одержані нами дані свідчили, що в чоловіків із ГХ II стадії раміприл і лозартан практично однаково впливали на рівень систолічного і діастолічного АТ протягом 6 місяців лікування.

Аналіз антигіпертензивної ефективності раміприлу і лозартану при стартовому й альтернативному призначенні (рис. 3) демонстрував достатньо високу ефективність препаратів у разі стартового призначення (73,3% і 70,0% відповідно) і достовірно нижчу – у разі їхнього альтернативного призначення (перехресна заміна препаратів) (44,4% і 31,3% відповідно,  $p<0,024$ ).

В свою чергу, аналіз (рис. 4) антигіпертензивної ефективності раміприлу і лозартану при альтернативному призначенні залежно від причини перехресної заміни показав, що клінічна ефективність препаратів була достатньо високою (100% і 66,7% відповідно) у випадках, коли заміна відбувалась внаслідок розвитку побічних реакцій, і вкрай низькою (23,1% і 10,0% відповідно,  $p<0,019$ ) – коли заміна препаратів здійснювалась у разі низької антигіпертензивної ефективності одного з них.

Побічні реакції раміприлу спостерігали у 5 із 78 (6,4%) пацієнтів (у всіх випадках реєстрували розвиток сухого кашлю) та лозартану – у 6 із 76 (7,9%) хворих (у 3 хворих – ангіоневротичний набряк гортані, язика і губ; у 2 – сухий кашель і 1 – алергічні шкірні прояви).



**Рис. 6.** Аналіз характеру антигіпертензивної терапії лозартаном у хворих із гіпертонічною хворобою II стадії

Примітки:

1. ГХТ – гідрохлоротіазид.
2. Стрілками позначена статистична достовірність між групою лозартану 50 мг та іншими групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

Таким чином, результати проведеного дослідження переконливо продемонстрували низьку антигіпертензивну ефективність раміприлу і лозартану при альтернативному призначенні (перехресній заміні) внаслідок низької клінічної ефективності одного з препаратів. На наш погляд, це може свідчити про недоцільність заміни одного препарату на інший у разі низької антигіпертензивної ефективності раміприлу і лозартану, призначених у цільовій дозі. Натомість заміна може вважатись доцільною в разі розвитку побічних реакцій препаратів, що реєструвались у 6,4% пацієнтів при призначенні раміприлу і 7,9% хворих – при застосуванні лозартану.

Аналіз терапії раміприлом (рис. 5) показав, що практично у половини (57,7%) пацієнтів позитивний антигіпертензивний ефект був досягнутий на фоні монотерапії раміприлом у дозі 10 мг на добу (цільова доза препарату). Слід зауважити, що частка цих пацієнтів виявилась достовірно ( $p<0,011$ ) вищою у порівнянні з хворими, в яких позитивний антигіпертензивний ефект був досягнутий на фоні інших варіантів терапії. Так, у третини цих пацієнтів (32,7%) для досягнення позитивного антигіпертензивного ефекту необхідно було використання комбінації раміприлу (10 мг на добу) з гідрохлоротіазидом (12,5–25 мг на добу) і лише у 9,6% хворих – ефективною виявилась монотерапія раміприлом у дозі 5 мг на добу. Слід сказати, що за даними додаткового аналізу всі ці хворі (5 із 52) мали АГ I ступеня і рівень АТ у них не перевищував 160/100 мм рт. ст.

Деяку іншу картину виявив аналіз антигіпертензивної терапії лозартаном (рис. 6). Спостерігалось, що у 44,7% хворих позитивний антигіпертензивний ефект спостерігався при застосуванні монотерапії лозартаном у цільовій дозі 100 мг на добу. У практично такої ж кількості пацієнтів (46,8%) для досягнення цільового рівня АТ необхідно було використовувати комбінацію лозартану (100 мг на добу) з гідрохлоротіазидом (12,5–25 мг на добу) і лише у 8,5% хворих позитивний ефект лікування спостерігався при застосуванні лозартану у дозі 50 мг на добу. Статистична достовірність була визначена по відношенню до групи лозартану 50 мг в порівнянні з іншими групами лікування ( $p<0,0002$ ).

Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували, що в чоловіків з ГХ II стадії I-II ступенів (рівень систолічного АТ <180 і діастолічного – <110 мм рт. ст.) в 58% випадків визначалась позитивна антигіпертензивна ефективність монотерапії раміприлом в дозі 10 мг на добу. У 33% хворих для досягнення

цільового рівня АТ слід було використовувати комбінацію раміприлу (10 мг на добу) з гідрохлоротіазидом (12,5–25 мг на добу). Натомість позитивний антигіпертензивний ефект монотерапії лозартаном у дозі 100 мг на добу визначений у дещо меншій (45%) кількості пацієнтів. У 47% цих пацієнтів досягнення цільового рівня АТ відбувалось за рахунок застосування комбінації лозартану (100 мг на добу) з гідрохлоротіазидом (12,5–25 мг на добу). Звертає увагу той факт, що в обстеженій категорії пацієнтів антигіпертензивна ефективність монотерапії раміприлом виявилась дещо вищою в порівнянні з лозартаном.

## Висновки

1. У чоловіків з ГХ II стадії I–II ступенів тяжкості застосування ІАПФ раміприлу і АРА лозартану супроводжувалось позитивним антигіпертензивним ефектом і досягненням цільового рівня АТ (АТ <140/90 мм рт. ст.) в 66,7% і 61,8% випадків відповідно.
2. У чоловіків з ГХ II стадії I–II ступенів в 57,7% випадків визначена позитивна антигіпертензивна ефективність монотерапії раміприлом в дозі 10 мг і в 44,7% – лозартаном у дозі 100 мг на добу. У 32,7% і 46,8% хворих відповідно для досягнення цільового рівня АТ слід було використовувати комбінацію цих препаратів з гідрохлоротіазидом в дозі 12,5–25 мг на добу.
3. Застосування раміприлу і лозартану призводило до достовірного ( $p < 0,020$ ) зменшення рівня як систолічного, так і діастолічного АТ (в середньому на 24/11 і 21/11 мм рт. ст. відповідно) протягом 6 місяців лікування.
4. Доведена низька антигіпертензивна ефективність раміприлу (23,1%) і лозартану (10,0%) при альтернативному призначенні (перехресній заміні) внаслідок низької клінічної ефективності одного з препаратів.
5. Побічні реакції раміприлу (сухий кашель) зареєстровані в 6,4% пацієнтів та лозартану (ангіоневротичний набряк гортані, язика і губ; сухий кашель і алергічні шкірні прояви) – у 7,9% хворих.

## Література

1. Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.). Руководство по артериальной гипертонии / М.: Медиа Медика, 2005.
2. Березин А.Е. Кардиопротекторная эффективность как компонент хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска // Новости медицины и фармации. - 2010. - №314. - С. 33–39.
3. Sleight P., Yusuf S. New evidence on the importance of the rennin-angiotensin system in the treatment of higher-risk patients with hypertension // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 1599–1608.
4. Stojiljkovic L., Behnia R. Role of rennin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials // Curr. Pharm. Des. - 2007. - Vol. 13. - P. 1335–1445.
5. Weir M.R. Effects of rennin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? // Clin. Ther. - 2007. - Vol. 29. - P. 1803–1824.
6. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 995–1003.
7. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 1685–1697.
8. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. Et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens. - 2008. - Vol. 26. - P. 1505–1526.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.