

Эффективность и безопасность Тенокса® у больных с артериальной гипертензией

Силуянов В. В.

ГГМУ,
Гомель

■ ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) сегодня является актуальной проблемой мировой и национальной медицины. По данным эпидемиологических исследований в мире насчитывается от 450 до 900 млн человек, страдающих АГ, и более 3 млн ежегодно умирают от ее осложнений [1]. В России 39 % мужчин и 41 % женщин в возрасте 18 лет и старше страдают АГ [2]. В Республике Беларусь регистрируемая заболеваемость взрослого населения АГ составила 12 607 на 100 000 человек или 15–17 % взрослого населения (1,1 миллиона человек) [3]. Как показывают эпидемиологические данные, среди больных с АГ о наличии заболевания знают только 37 % мужчин и 58 % женщин, регулярно лечатся лишь 21 % мужчин и 45 % женщин, а эффективно (то есть достигают целевых уровней артериального давления (АД)) только 5 % мужчин и 17 % женщин [4].

Связь повышенного АД с риском сердечно-сосудистых заболеваний доказана многочисленными эпидемиологическими исследованиями. В настоящее время не вызывает сомнений, что главной задачей при лечении АГ является достижение целевых значений цифр АД менее 140/90 мм рт. ст.

В настоящее время существует широкий спектр препаратов разного механизма действия, снижающих АД, что позволяет в большинстве случаев нормализовать АД. Основные группы гипотензивных препаратов (диуретики, адrenoблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину) не только нормализуют

АД, но и снижают смертность и повышают качество жизни. Согласно существующим рекомендациям к числу препаратов первой линии для лечения АГ относятся антагонисты кальция (АК).

Антагонисты кальция впервые стали применяться в клинической практике более четырех десятилетий назад, когда 1 сентября 1963 года первый препарат этой группы верапамил был разрешен в качестве антиангинального средства. В последующие годы было синтезировано несколько десятков химических соединений со свойствами АК. Клиническое применение получили в основном АК L-типа, которые по своей химической структуре подразделяются на следующие группы (таблица 1):

- фенилалкиламины, или группа верапамила;
- бензотиазепины, или группа дилтиазема;
- дигидропиридины, или группа нифидипина.

Данная классификация АК имеет важное практическое значение, так как существует возможность судить о преимуществах и недостатках каждого препарата из данной группы.

В свою очередь каждая из групп этих препаратов подразделяется на три поколения (таблица 1).

В основе вышеуказанной классификации АК лежат следующие принципы [5]:

I. Химическая структура, от которой зависит действие АК: дигидропиридины больше влияют на гладкую мускулатуру сосудов и проводящую систему сердца, фенилалки-

ламины оказывают больше влияния на миокард, функции синусового и атриовентрикулярного узлов, чем на сосуды, а бензотиазепины занимают промежуточное положение между дигидропиридинами и фенилалкиламинами.

II. Фармакокинетика и фармакокинетические критерии [6]:

1) продолжительность действия или частота приема доз, которые определяются скоростью связывания препарата с рецепторами, периодом полувыведения из крови и объемом распределения;

2) частота и выраженность нежелательных побочных действий, которые зависят от быстрой вазодилатации и времени, необходимого для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови, соотношения между максимальной и минимальной концентрациями и характером связывания с рецепторами;

3) отрицательное ино- и хронотропное действие и замедление артериовентрикулярной проводимости, которые определяются тканевой селективностью препарата.

4) предсказуемость реакции на препарат, которая зависит от его биодоступности, объема распределения и соотношения между максимальной и минимальной концентрациями в плазме крови.

Безопасными для длительной терапии считаются лишь АК второго и третьего поколения [7].

Эталонным АК является амлодипин, которому присущи уникальные свойства, что позволяет применять его как при АГ, так и при ишемической болезни сердца.

Амлодипин имеет следующие важные фармакологические особенности [6]:

а) предсказуемая эффективность благодаря высокой биодоступности (60–80 %) и незначительным различиям между максимальной и минимальной концентрациями препарата в крови в течение суток;

б) высокая тканевая селективность, в результате чего он практически не оказывает влияние на сократимость миокарда, функцию синусового узла и артерио-вентрикулярную проводимость;

в) сверхдлительное действие препарата – более 24–36 часов, что делает ненужным создание ретардных форм [8].

Амлодипин снижает АД более эффективно, чем другие АК [9]. Длительное действие амлодипина позволяет принимать его один раз в день, что повышает приверженность к лечению. В исследовании АССТ показано, что препарат более эффективен у женщин и одинаково эффективен у пациентов белой и черной расы [10]. Амлодипин обеспечи-

Таблица 1
Классификация АК

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		II а (пролонгированные лекарственные формы)	II в (новые химические соединения)	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин ER Нисолдипин ER	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензодиазепины	Дильтиазем	Дильтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины	верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галопамил	

Примечание. SR и ER – замедленного высвобождения; GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система.

вает хороший контроль АД в течение суток, в том числе и ранний утренний подъем АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером). Это является существенным преимуществом, так как именно утренний подъем АД часто приводит к инфаркту миокарда или инсульту. Амлодипин оказывает дозозависимое действие на уровень АД. При назначении 5 мг в сутки амлодипин оказывает максимальный гипотензивный эффект лишь на 6-й неделе приема, этот факт надо учитывать при отсутствии выраженного снижения АД в ранние сроки после начала лечения. Дополнительным важным преимуществом амлодипина является то, что в отличие от многих дигидропиридиновых АК, он не повышает частоту сердечных сокращений (ЧСС). Это является важным обстоятельством, так как ЧСС в покое более 80 в одну минуту является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, что было показано во Фремингемском исследовании.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования было изучение гипотензивного эффекта, переносимости и безопасности препарата Тенокс* (производство компании КРКА, Словения), предоставляющего собой АК дигидропиридинового ряда III поколения (амлодипин), в лечении больных АГ II степени в амбулаторных условиях, а также влияние его на некоторые показатели метаболизма.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст $48,5 \pm 4,8$ года) мужского (8 человек) и женского (22 человека) пола с АГ II степени. Длительность заболевания составила от 1 года до 22 лет (в среднем $12,2 \pm 2,6$ года).

В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, патологией почек, декомпенсированными заболеваниями печени, перенесенными в пределах 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, принимающие стероидные гормоны и контрацептивы. У части больных наблюдались следующие сопутствующие заболевания: ИБС – у 5 человек, дисгормональная (дисовариальная) мио-

кардиодистрофия – у 4 человек, ожирение – у 4 человек. У всех больных, включенных в исследование, за три дня до назначения Тенокса отменяли все гипотензивные препараты. Начальная доза составляла 5 мг в сутки при однократном приеме. При необходимости дозу увеличивали до 10 мг. При неэффективности монотерапии Теноксом к лечению добавляли препарат Энап НЛ (производство компании КРКА) 5–10 мг в сутки. На всех этапах наблюдения (первые 10 дней каждые 3 дня, затем каждые 10 дней в течение 2 месяцев) контролировали АД и ЧСС.

Эффективность лечения оценивали по данным офисного измерения АД. Регистрировались возникшие побочные действия. Офисное среднее систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли трехкратно с интервалами 3 минуты в положении сидя на обеих руках. ЧСС определяли послетретьего измерения АД. Целевым считалось АД менее 140/90 мм рт. ст. У лиц с ИБС допускался прием пролонгированных нитратов и антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота в дозе 75–100 мг в сутки). В процессе лечения проводились необходимые клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Все больные вели дневник, куда вносили утренние и вечерние показатели АД и ЧСС. Эффективность Тенокса считали отличной при достижении целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст.; хорошей – при снижении САД более чем на 15 % и ДАД менее чем на 10 %; удовлетворительной – при снижении САД менее чем на 15 % и ДАД менее чем на 10 %; неудовлетворительной при снижении САД и ДАД менее чем на 5 %.

Исследование липидного спектра крови, уровня мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, креатинина проводили исходно и через 3 месяца. Определение глюкозы в крови проводилось на анализаторе «Ехан» глюкозооксидационным методом. При исследовании показателей липидного спектра крови уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), определяли на аппарате «Solar» наборами реактивов отечественного производства.

Другие показатели липидного спектра – липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности

(ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА) определяли расчетными методами с помощью следующих формул:

$$\text{ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХ} - (\text{ЛПОНП} + \text{ЛПВП}),$$

$$\text{ЛПОНП (ммоль/л)} = \text{ТГ} : 2,2;$$

$$\text{КА} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) : \text{ЛПВП}.$$

Содержание мочевины, креатинина, мочевой кислоты определяли по общепринятым методикам.

Переносимость Тенокса оценивали по трем уровням: отличная – отсутствие побочных эффектов в течение всего периода исследования, хорошая – наличие побочных эффектов преходящего характера и не требовавших отмены препарата, неудовлетворительное – побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 30 больных исследование закончили 30. Доза препарата была увеличена до 10 мг в сутки у 8 больных (26,6 %)

Динамика САД, ДАД и ЧСС в течение 3 месяцев лечения Теноксом представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, на всех этапах лечения Тенокс оказал достоверное гипотензивное действие. Через 1 месяц приема Тенокса отличный гипотензивный эффект наблюдался у 14 больных (46,6 %), у 12 пациентов (40 %) ответ на лечение был хорошим, в 3 случаях (10 %) – удовлетворительным.

У 1 пациента (3,3 %) эффект приема Тенокса оказался неудовлетворительным: САД и ДАД снизилось менее чем на 5 %.

Как показывает таблица 2, гипотензивный эффект Тенокса сохраняется через 2 и 3 месяца. Эффективность лечения к 3-му месяцу оказалась следующей: у 16 больных (53,3 %) отмечен отличный результат, у 12 (40 %) – хороший, у 2 (6,6 %) – удовлетворительный. Добавление Энапа НЛ к терапии Теноксом потребовалось у 4 больных (13,3 %).

К окончанию исследования офисное целевое АД было достигнуто у 21 больного (70 %).

Динамика ЧСС при лечении Теноксом представлена в таблице 2. Достоверных изменений данного показателя в ответ на терапию Теноксом в динамике не отмечено.

В настоящее время хорошо известно, что эффективность гипотензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать АД, но и многими другими эффектами, в частности, влиянием на метаболизм. Уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений при лечении АГ нельзя объяснить только антигипертензивным действием лекарственных средств. Благоприятное влияние гипотензивных препаратов на некоторые метаболические факторы риска (нарушение липидного, углеводного, пуринового обмена) усиливает эффективность антигипертензивной терапии и приводит к дальнейшему уменьшению сердечно-сосудистых осложнений). Метаболические факторы риска встречаются при АГ достаточно часто. Так, по данным Kaplan M. N. распространенность дислипидемии при АГ достигает до 40 %, сахарного диабета 15 % [11]. Гиперурикемия при АГ по данным разных авторов диагностируется в 19–50 % [12, 13].

Одним из требований, предъявляемых к гипотензивным препаратам, является

Таблица 2
Динамика САД, ДАД и ЧСС при приеме Тенокса

Показатель	Исходно	1 месяц	2 месяца	3 месяца
САД, мм рт ст	179,5±2,8	158,8±2,9*	142,6±2,2*	136,4±2,0*
ДАД, мм рт. ст.	109,1±2,6	89,8±2,4*	86,5±2,4*	84,5±1,8*
ЧСС в 1 мин	76,2±4,2	78,2±4,0	78,4±2,2	77,2±2,4

Примечание. $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

их способность положительно воздействовать на метаболические нарушения либо быть метаболически нейтральными. В настоящее время амлодипин – самый назначаемый и наиболее изученный с позиции доказательной медицины антигипертензивный препарат, который ежегодно получают свыше 70 млн человек [1]. Многочисленные исследования показали, что амлодипин не оказывает отрицательного воздействия на углеводный обмен и положительно влияет на липидный обмен, снижая уровень ОХ, ЛПНП и увеличивая содержание ЛПВП [5, 14]. По некоторым исследованиям амлодипин способен уменьшать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови [5]. По данным некоторых авторов применение Тенокса приводит также к снижению уровня ОХ и атерогенных липидов при одновременном повышении ЛПВП [15].

Динамика содержания липидов, глюкозы и мочевой кислоты в процессе лечения Теноксом приведена в таблице 3.

Таблица 3
Динамика содержания липидов, глюкозы и мочевой кислоты при лечении Теноксом

Показатель, моль/л	Исходно	3 месяца
ОХ	5,60±0,92	5,4±0,84
ЛПНП	3,6±0,76	3,34±0,80
ЛПОНП	0,78±0,32	0,76±0,82
ЛПВП	1,22±0,18	1,30±0,28
ТГ	1,72±0,85	1,68±0,62
КА	3,59±0,75	3,15±0,8
Глюкоза	5,2±0,84	4,8±0,9
Мочевая кислота	0,32±0,06	0,34±0,08

Как видно из таблицы 3, достоверных различий по содержанию липидов в динамике на фоне лечения Теноксом не получено. Возможно, это связано с небольшим сроком наблюдения – 3 месяца. В исследованиях, в которых применение амлодипина вызывало положительные сдвиги в липидном спектре, лечение продолжалось в основном 9–12 месяцев. Поэтому для более полной оценки влияния Тенокса на содержание липидов необходим более длительный срок наблюдения.

Также в динамике не выявлено достоверных различий в содержании глюкозы и моче-

вой кислоты по сравнению с исходными данными. Не изменилось содержание через 2 месяца креатинина ((0,075±0,01) ммоль/л) и мочевины ((6,84±1,02) ммоль/л) по сравнению с исходными показателями ((0,082±0,04) ммоль/л) и ((7,02±1,04) ммоль/л) соответственно.

Переносимость препарата была хорошая. Для всех дигидропиридиновых антагонистов кальция характерными являются побочные действия, связанные с периферической вазодилатацией: сердцебиение, головокружение, гиперемия лица, ощущение жара. Выраженность этих побочных эффектов различна у препаратов I, II, III поколений. Представители II и III поколений вызывают их существенно реже, поскольку при их назначении концентрация препарата в крови нарастает и снижается более плавно, не наблюдается резких подъемов концентрации препарата в крови (а именно в момент таких подъемов происходит максимальное увеличение тонуса симпатической нервной системы) [16].

Лишь появление пастозности и отеков голени (претибциальные отеки), связанных с нарушением капиллярного кровотока, наблюдается одинаково часто при использовании дигидропиридиновых антагонистов кальция всех поколений.

В данном исследовании только у 2 больных (6,6 %) развилась умеренно выраженная пастозность голени, не потребовавшая отмены препарата. У одной пациентки (3,3 %) появилось ощущение покалывания лица, что также не привело к отмене препарата. Таким образом, количество и выраженность побочных эффектов при лечении теноксом было незначительным, что совпадает с исследованиями других авторов [15].

■ Выводы

Тенокс является эффективным гипотензивным препаратом для лечения АГ II степени.

Терапия Теноксом в течение 2 месяцев не вызвала значимых изменений липидного, углеводного и пуринового обмена.

Тенокс хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов.

Применение Тенокса следует рассматривать как терапию выбора при АГ II степени.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Джанани, Н. А. Применение амлодипина при артериальной гипертензии / Н. А. Джанани // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 20. – Т. 14. – С. 1468–1472
2. Оганов, Р. Г. Артериальная гипертензия – проблема поликлиническая / Р. Г. Оганов, В. А. Галкин, Г. Я. Масленникова // Терапевтический архив, – 2006. – № 1. – С. 6–9.
3. Жарко, В. И. Болезни системы кровообращения как приоритетная социально-медицинская проблема обеспечения демографической безопасности / В. И. Жарко, В. П. Подпалов, В. С. Глушанко // Современные аспекты профилактики и лечения артериальной гипертензии: материалы II международной конференции. – Витебск. – 2007. – С. 4–8.
4. Шальнова, С. А. Распространенность артериальной гипертензии в России: Информированность, лечение, контроль / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, О. В. Вихирева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.
5. Кукес, В. Г. Эталонный антагонист кальция амлодипин: современные аспекты применения в клинической практике / О. Д. Остроумова, А. К. Стародубцев // Атмосфера. Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 39–42.
6. Toyо-Oka, T. Third generation calcium entry blockers / T. Toyо-Oka, W. G. Naylen // Blood Pressure. – 1996. – № 5. – P. 200–208.
7. Преображенский, Д. В. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. С. Дедова, А. М. Шапкова, Е. В. Тарыкина // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 20. – С. 1411–1417.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабаева Е.Н. Амлодипин - антагонист кальция третьего поколения//Кардиология.-1998.-№2.-С.66-73.
9. Маколкин, В. И. Амлодипин в лечении артериальной гипертензии и ИБС / В. И. Маколкин // Фарматека. – 2006. – № 8. – С. 24–27.
10. Kloner, R. A. Sex – and age- related antihypertensive effect of amlodipine / R. A. Kloner. [et al.] // Am J Card.– 1996. – № 77. – P. 713–722.
11. Kaplan, M. N. Metabolic aspects of hypertension / M. N. Kaplan // Science press. – 1994. – London.
12. Силуянов, В. В. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью / В. В. Силуянов // Материалы научно-практической конференции сотрудников Гомельского медицинского института. – Гомель, 1998. – С. 63–65.
13. Коровякова, Э. А. Опыт применения эпросартана в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / Э. А. Коровякова, В. К. Лепяхин, В. В. Чельцов и др. // Атмосфера. Кардиология – 2003. – № 4. – С. 25–27.
14. Стаценко, М. Е. Возможности органопroteкции и улучшения качества жизни у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией при терапии препаратом Амлотоп (амлодипин) / М. Е. Стаценко, М. М. Землянская // Фарматека. – 2006. – № 13. – С. 70–75.
15. Железнякова, Н. А. Эффективность и безопасность применения Тенокса у больных при сочетании перенесенного инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа / Н. А. Железнякова, И. Н. Соколов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 20. – С. 1489–1492.
16. Марцевич, С. Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний / С. Ю. Марцевич // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 9. – С. 539–541.