

© КАСКАЕВА Д.С.

УДК 616.12-008.331.1-06-085:577.175.852

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-  
ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК  
ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Д.С. Каскаева

Красноярский государственный медицинский университет им.проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов;

кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО,

зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова.

*Резюме.* В статье представлены современные сведения о пациентах с артериальной гипертонией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и пути оптимизации лечения данной категории больных.

*Ключевые слова:* артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск.

Каскаева Дарья Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; e-mail: [dashakas.ru@mail.ru](mailto:dashakas.ru@mail.ru).

Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) артериальная гипертония (АГ) является одной из важнейших проблем современной кардиологии и представляет актуальную и наиболее значимую медико-социальную проблему в нашей стране вследствие ее высокой распространенности и ведущей роли в развитии таких грозных кардиоваскулярных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть, а так же инвалидизации и ухудшении качества жизни больных [1, 2, 6, 10,11,12,13]. Российские мужчины умирают от ССЗ в 3 раза чаще, чем мужчины Финляндии и США, и в 7 раз чаще, чем мужчины Франции и Японии. Высокие показатели

смертности характерны и для российских женщин. Так, по данным Центра профилактической медицины, распространенность АГ в России составляет среди мужчин 39,2%, среди женщин — 41,1%. Это обуславливает важность раннего, адекватного и комплексного лечения больных АГ в связи с возрастающими неблагоприятными не только медицинскими, но и экономическими последствиями, так как от сердечно-сосудистых осложнений умирают лица трудоспособного возраста [4].

Несмотря на несомненный успех, достигнутый в отечественной и мировой кардиологии в последние годы в лечении больных АГ, остается целый ряд нерешенных проблем, среди которых особое внимание заслуживает вопрос о выборе антигипертензивного препарата.

Какому препарату отдать предпочтение? Основываясь на результатах многоцентровых исследований, обобщенных в зарубежной литературе, можно предположить, что ни один из первых пяти классов антигипертензивных препаратов не имеет значимого преимущества в снижении АД и предупреждении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [14].

Результаты проведенных в Центре профилактической медицины ПМ исследований также свидетельствуют о том, что в среднетерапевтических дозах эти препараты достоверно снижают уровень систолического АД (САД) в среднем на 13-18%, а диастолическое АД (ДАД) – на 10-15% [5].

Лечение АГ с учетом общего (суммарного) риска предполагает, что терапия должна основываться не только на показателях АД, но и учитывать наличие дополнительных факторов риска развития ССО. У больных с высоким риском осложнений антигипертензивную терапию необходимо проводить даже при высоком нормальном АД (130-139/80-89 мм рт.ст.), поскольку при высоком и очень высоком риске целевыми уровнями АД следует считать <130/80 мм рт.ст.[3].

В проведенном нами исследовании выбор назначения ингибиторов АПФ, в частности рамиприла, основывается на его способности снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком риске

[7,8].

*Цель исследования:* оценка применения ингибиторов АПФ у пациентов с артериальной гипертонией и имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

### **Материалы и методы**

Для сравнения действия ингибиторов АПФ в исследование было включено 142 больных с артериальной гипертонией. Выборку составили мужчины в возрасте от 32 до 61 года (средний возраст –  $49,32 \pm 1,18$  года) с АГ I–III стадии с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, из них с АГ I стадии – 52 пациента, с АГ II стадии – 71, с АГ III стадии – 19, находившиеся на диспансерном наблюдении в условиях поликлиники.

Диагноз эссенциальной артериальной гипертонии верифицировался в соответствии с классификацией АГ и критериями стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [9]<sup>1</sup>.

От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Основами Законодательства РФ.

На этапе отбора больных для исследования предварительная оценка величины риска ССО проводилась по европейской системе SCORE<sup>2</sup> с учетом факторов риска (ФР): пол, возраст, статус курения, величина АД и уровень общего холестерина (ОХС). Уточнение степени риска ССО осуществлялось на основе «Фремингемской модели» (Framingham Scale) стратификации,

---

учитывающей результаты дополнительного клинического, лабораторного и инструментального методов обследования пациентов с учетом ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС).

Методом открытого рандомизированного исследования обследуемые больные были разделены на три клинические группы в зависимости от назначенной медикаментозной терапии, включающей основной класс антигипертензивных препаратов – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), выпускаемые различными фармацевтическими компаниями, и тиазидные диуретики – гидрохлортиазид (ГХТ) в дозе 12,5 мг.

Первая (I группа) составила 45 пациентов, которые в течение 6 месяцев принимали ингибитор АПФ рамиприл (хартил, ФК Egis, Венгрия) в дозе 5-10 мг/сут. Вторая (II группа), представленная 44 пациентами, получала ингибитор АПФ фозиноприл (фозикард, ФК Actavis, Исландия) 10 мг/сут. Третья (III группа), состоящая из 53 больных, принимала ингибитор АПФ рамиприл (тритаце, ФК Hoechst AG, Германия) 5-10 мг/сут.

Клиническая характеристика пациентов с учетом выявленных ФР и АКС, отражающая высокую и очень высокую степень риска ССО у наблюдаемых больных АГ, представлена в табл. 1.

*Таблица 1*

### ***Сравнительная клиническая характеристика исследуемых больных АГ***

*Примечание: для сравнения групповых средних количественных признаков использовали дисперсионный анализ, где приведены  $M \pm t$  ( $M$  – выборочное среднее,  $t$  – ошибка среднего). Для качественных характеристик использовали анализ таблиц сопряженности;  $n$  – объем выборки.*

Динамическое наблюдение осуществлялось через 12 недель (3 месяца) и 24 недели (6 месяцев) на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) ингибиторами АПФ и тиазидным диуретиком. По истечении 24 недель исследования пациентам вновь проводилось углубленное комплексное обследование.

### **Результаты и обсуждение**

Средний уровень САД у больных I группы (хартил + ГХТ) составил  $162,77 \pm 1,84$  мм рт. ст.; средний уровень САД у пациентов II группы (фозиноприл + ГХТ) –  $166,38 \pm 2,39$  мм рт. ст.; уровень САД у больных III группы (тритаце + ГХТ) –  $165,18 \pm 1,82$  мм рт.ст., при этом выявлены значимые различия в группах сравнения,  $p < 0,05$ . По уровню ДАД значимых различий между группами не обнаружено. Так в I группе уровень ДАД соответствовал  $95,62 \pm 0,59$  мм рт. ст., в группе II –  $95,72 \pm 1,19$  мм рт. ст., в группе III –  $95,76 \pm 0,75$  мм рт.ст. ( $p > 0,05$ ).

Поражение органов - мишеней (органные поражения) у больных АГ изучалось по данным дополнительных инструментальных методов исследования. При сравнении морфологических показателей сердца у больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО были выявлены следующие особенности.

По данным ЭхоКГ, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу у пациентов, принимающих хартил, составляла 1,2 (1,1-1,4) см, у лиц, принимающих фозиноприл, 1,3 (1,1-1,3) см, а у лиц, принимающих тритаце, 1,12 (1,1-1,4) см. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу у пациентов с АГ I группы составила – 1,4 (1,3-1,5) см, у лиц II группы – 1,3 (1,2-1,4) см, а у лиц III группы – 1,3 (1,2-1,4) см при  $p > 0,05$ . Следует отметить, что во всех группах у больных выявлены признаки утолщения задней стенки ЛЖ и МЖП (при норме размеров структур сердца: ТЗСЛЖ 0,9-1,10 см и МЖП 0,9-1,0 см).

ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) были обнаружены у 60% пациентов I группы, тогда как у больных II группы в 54% случаев и в III группе – в 55% случаев, что подтверждалось значимыми различиями по частоте выявленной диастолической дисфункции ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

Конечный систолический объем (КСО) во всех группах соответствовал нормативным значениям и не обнаруживал межгрупповых различий: 38,6 (31,1-44,5) мл; 37,4 (32,4-45,2) мл; 37,14 (32,2-43,3) мл; при  $p > 0,05$ ).

При сравнении конечного диастолического объема (КДО) выявлены различия при изучении данного показателя в группах сравнения. Так, в III группе пациентов величина КДО была наибольшей и составила 118,1 (102,9-132,2) мл, в I группе – 115,9 (100,2-126,0) мл и во II группе – 113,5 (98,5-127,7) мл, но достоверных различий не отмечено,  $p > 0,05$ .

Ударный объем (УО) левого желудочка в группе III составил 81,01(71,2-89,5) мл и был выше аналогичного показателя в сравнении с УО как в группе II – 76,05 (65,3-81,4) мл, так и в группе I – 77,34 (66,4-83,2) мл, ( $p > 0,05$ ).

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %), отражающая систолическую функцию ЛЖ, представляет собой отношение ударного объема левого желудочка к его КДО и в норме составляет 55-65%. В I группе ФВ ЛЖ составила – 66,7 (62,3-71,1)%, во II группе – 67,0 (63,3-71,5)%, в III группе – 69,3 (63,4-72,7)%. Значимых различий между группами сравнения не было отмечено ( $p > 0,05$ ).

Анализируя показатели массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), были установлены достоверные различия в группах. Так, значения ММЛЖ составили в I группе 232,62(202,7-242,2) г в сравнении с ММЛЖ больных II – 238,04 (205,2-248,9) г и III группы - 218,141(198,5-228,6) г;  $p < 0,05$ .

Сравнительное изучение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) показало наличие статистически значимых различий в исследуемых группах. Так, в группе II отмечены наибольшие показатели ИММЛЖ 120,6 (102,8-135,2) г/м<sup>2</sup> в сравнении с параметрами I и III групп (114,43 (97,2-122,6) г/м и 115,63 (106,3-129,5) г/м<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,05$ ) при нормальном показателе индекса массы ММЛЖ 62-94 г/м<sup>2</sup>.

При исследовании комплекса толщины интимы-медиа на сонной артерии достоверных различий получено не было. Только 30% из трех групп пациентов не имели утолщения стенки сонной артерии, тогда как у 100 пациентов (70%) больных толщина интимы-медиа превышала нормативное значение (менее 0,9 мм). В I группе данный показатель составил  $1,26 \pm 0,07$  мм, во II группе –  $1,11 \pm 0,04$  мм, в III группе –  $1,19 \pm 0,03$  мм;  $p > 0,05$ .

Через 6 месяцев (24 недели) систематической терапии антигипертензивными препаратами больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений было проведено повторное обследование всех пациентов в группах наблюдения, рандомизированных на прием хартила (I группа сравнения), фозикарда (II группа сравнения), тритаце (III группа сравнения). Так, у 2 (4,44%) пациентов в группе сравнения I, у 4 (9,09%) – в группе сравнения II и у 5 (9,43%) – в группе сравнения III была диагностирована ишемическая болезнь сердца. У 2 (4,54%) больных во II группе, принимающих комбинированную терапию фозикардом и ГХТ, и у 1 (1,88%) пациента в группе III, принимающего тритаце и ГХТ, развилось острые нарушения мозгового кровообращения. Летальных исходов за 6 месяцев ни в одной из обследуемых групп не было.

Через 24 недели проспективного наблюдения уровень АД имел следующие значения. В группах сравнения было выявлено достоверное снижение как систолического артериального давления (САД), так и диастолического (ДАД) по сравнению с его исходным уровнем. У больных I группы, принимающих хартил и ГХТ, наблюдалось снижение САД с  $162,77 \pm 1,84$  мм рт.ст. до  $136 \pm 1,18$  мм рт.ст.; ДАД с  $95,62 \pm 0,59$  мм рт.ст. до  $84,23 \pm 1,12$  мм рт.ст. У пациентов II группы, получающих фозиноприл и ГХТ, отмечалось снижение САД со  $166,38 \pm 2,39$  мм рт.ст. до  $140 \pm 1,67$  мм рт.ст.; ДАД с  $95,72 \pm 1,19$  мм рт.ст. до  $87 \pm 1,02$  мм рт.ст. У пациентов III группы, принимающих тритаце и ГХТ, наблюдалось снижение САД с  $165,18 \pm 1,82$  мм рт.ст. до  $138,85 \pm 1,76$  мм рт.ст.; ДАД с  $95,76 \pm 0,75$  мм рт.ст. до  $85,06 \pm 0,45$  мм рт.ст. Во всех трех группах получены статистически значимые различия показателей уровня САД и ДАД в сравнении с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). Отмечена клиническая эффективность используемых ингибиторов АПФ.

За полугодичный период наблюдения все пациенты были осмотрены 4 раза (первичный осмотр, через 1 месяц после начала терапии, через 3 и 6 месяцев). Среди пациентов группы сравнения I, принимающих хартил и ГХТ, достоверное снижение САД и ДАД отмечено в течение первого месяца

терапии; среди пациентов группы сравнения II, принимающих фозикард и ГХТ, достоверное снижение САД и ДАД было отмечено лишь на 3 месяце терапии; у пациентов группы сравнения III, использующих тритаце и ГХТ, достоверное снижение САД и ДАД было выявлено на первом месяце терапии. Таким образом, данные комбинации препаратов осуществляли сопоставимый гипотензивный эффект, более выраженный в I и III группах (табл. 2).

Таблица 2

***Динамика средних значений САД и ДАД в группах сравнения на фоне комбинированной антигипертензивной терапии в течение 6 месяцев наблюдения (M±m)***

*Примечание: значимость различий: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.*

Эхокардиографическое исследование, выполненное 79 больным АГ в динамике на фоне длительной антигипертензивной терапии (АГТ), позволило выявить некоторые изменения по основным показателям.

6-месячная АГТ привела к достоверному снижению ММЛЖ во всех трех группах. Анализ показал, что в I группе ММЛЖ уменьшилась с  $232,62 \pm 1,68$  г до  $222,65 \pm 2,87$  г; во II группе – с  $238,04 \pm 2,20$  г до  $226,86 \pm 3,38$  г; в III группе – с  $218,14 \pm 1,78$  г до  $203,45 \pm 1,45$  г в сравнении с исходными данными,  $p < 0,05$  во всех группах. Наибольшее уменьшение ММЛЖ отмечено в группе больных, принимающих тритаце.

При исследовании ИММЛЖ достоверные различия через 24 недели были получены только в группе сравнения II ( $120,6 \pm 1,55$  г/м<sup>2</sup> против  $110,31 \pm 1,32$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ). В группах I и III также наблюдалось уменьшение ИММЛЖ, но результаты сравнения не достигли статистической значимости.

Оценка ФВ ЛЖ, изученная в динамике через 6 месяцев наблюдения, не выявила значимых различий показателей в сравнении с исходными: в I группе ФВ составила  $63,03(60,7-69,8)\%$ ; во II группе –  $65,00(60,1-71,9)\%$ ; в III группе –  $67,31(62,8-73,9)\%$  ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, используемые комбинации антигипертензивных препаратов при регулярном приеме оказывали органопротективное действие, обуславливая снижение ММЛЖ и ИММЛЖ, по данным исследования.

Не менее важным является изучение толщины комплекса интимы-медиа на сонной артерии в динамике через 6 месяцев. На фоне длительной АГТ больных наблюдалось уменьшение толщины интимы-медиа во всех группах, что подтверждалось значимыми различиями, полученными в ходе сравнительного анализа данных. В I группе данный показатель составил  $0,96 \pm 0,03$  мм по сравнению с исходным значением  $1,26 \pm 0,07$  мм; во II группе –  $1,01 \pm 0,03$  мм по сравнению  $1,11 \pm 0,04$  мм; а в III группе –  $0,86 \pm 0,02$  мм по сравнению с  $1,19 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,05$ ). По завершению исследования комплекс интимы-медиа сонной артерии был в пределах нормы у 61% больных АГ.

Подводя итог сравнительного изучения комбинированной терапии с использованием и АПФ, можно сделать заключение:

- 1) комбинации препаратов в группах сравнения I, II и III осуществляли сопоставимый антигипертензивный эффект, более выраженный в I группе (хартил + ГХТ) и III группе (тритаце + ГХТ);
- 2) результаты проспективного наблюдения свидетельствовали о высокой клинической эффективности и метаболической нейтральности используемых антигипертензивных препаратов в указанных дозах;

## **ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND HIGH RISK OF CARDIO-VASCULAR COMPLICATIONS**

D.S. Kaskaeva

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The paper presents modern data about patients with hypertension and high risk of cardio-vascular complications and the optimization of treatment of such category of the patients.

**Key words:** hypertension, cardio-vascular risk

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией (ЭКО) / Ю.Н. Беленков, от имени исследователей // Кардиология. – 2004. – №4. – С. 14-19.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Доказательная гипертензиология: исторические вехи и основные клинические исследования. – М., 2006. – 116 с.
3. Коваленко В.Н. Пациент высокого кардиоваскулярного риска: можно ли увеличить продолжительность жизни // Здоровье Украины. – 2007. – № 21/1. – С.10-11.
4. Лопатин Ю.М., Арутюнов Г.П. Новая стратегия лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // Здоровье Украины. – 2008. – № 11-1(7). – С.14-16.
5. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В. и др. Перспективы коррекции метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного риска и тканевую инсулинорезистентность // Кардиология. – 2003. – 43(3). – С. 13-19.

6. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е. и др. Особенности диагностики и лечения больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // Сиб. мед. журн. – 2009. – Т.22, № 3. – С. 68-73.

7. Национальные клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов / Диагностика и лечение артериальной гипертензии. – М., 2008. – С. 20-56.

8. Национальные клинические рекомендации ВНОК / Раздел 1 «Диагностика и лечение артериальной гипертензии»; Раздел VI «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» // ВНОК. – М., 2008. – С. 22-25.

9. Национальные клинические рекомендации ВНОК / Раздел 1 «Диагностика и лечение артериальной гипертензии»; Раздел VI «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» // ВНОК. – М., 2008. – С. 354.

10. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 5–9.

11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №3. – С.4-11.

12. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии // Консилиум медиком. Приложение. – 2007. – Т. 9, № 11. – С. 31-34.

13. Чазов, Е. И. Эмоциональные стрессы и сердечно-сосудистые заболевания // Вестн. АМН СССР. – 1975. – №8. – С. 3-8.

14. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study) // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937-952.