

Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца

О.А. Агеенкова*, В.А. Милягин, М.А. Пурьгина

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава. Смоленск, Россия

Combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

О.А. Ageenkova*, V.A. Milyagin, M.A. Purygina

Smolensk State Medical Academy. Smolensk, Russia

Цель. Оценить возможности дополнительной коррекции факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-3 степени (ст.) очень высокого риска в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) при комбинированной терапии периндоприлом А и индапамидом ретард с контролируемым высвобождением в дополнение к базовой терапии.

Материал и методы. Обследованы 44 больных (29 мужчин, 15 женщин) АГ 1-3 ст., очень высокого риска, ассоциированной с ИБС, в возрасте 45-80 лет (средний возраст $56 \pm 10,7$ лет). Всем пациентам исходно и через 2, 4, 16 нед. после начала лечения проводили общеклиническое обследование, офисное измерение артериального давления (АД), стандартные лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, суточное мониторирование АД, эхокардиографию, исследование показателей ригидности сосудистой стенки.

Результаты. Исследование закончили все пациенты. Нежелательных явлений на фоне терапии не было. У всех пациентов 1-3 ст. удалось достичь целевого значения АД, улучшение суточного профиля. У больных ИБС уменьшились число эпизодов ишемии миокарда и их продолжительность. Отмечена положительная динамика индексов жесткости сосудистой стенки.

Заключение. Периндоприл А и индапамид ретард с контролируемым высвобождением обладают выраженным антигипертензивным эффектом и оказывают благоприятное кардио- и особенно вазопротективное действия у пациентов с АГ очень высокого риска в сочетании с ИБС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, периндоприл А, индапамид ретард.

Aim. To assess the potential of adding perindopril and indapamide CR (controlled release) to standard therapy, as a method for additional correction of cardiovascular risk factors (RFs) among patients with Stage 1-3 arterial hypertension (AH) of very high risk and coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 44 patients (29 men, 15 women; age 45-80 years, mean age $56 \pm 10,7$ years) with Stage 1-3 AH of very high risk and CHD were examined. At baseline and after 2, 4, and 16 weeks of the treatment, all participants underwent physical examination, office blood pressure (BP) measurement, standard laboratory tests, electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, 24-hour BP monitoring, echocardiography (EchoCG), and arterial stiffness assessment.

Results. All participants completed the study protocol, with no adverse effects during the treatment phase. In all patients with Stage 1-3 AH, target BP levels and improved 24-hour BP profile were achieved. In CHD patients, a reduction in the incidence of ischemic episodes and their duration was observed. There was a positive dynamics of arterial stiffness parameters.

Conclusion. Perindopril and indapamide CR demonstrated good antihypertensive effectiveness, as well as cardio- and vasoprotective activity in patients with very high-risk AH and CHD.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, perindopril, indapamide.

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: olgamd2009@rambler.ru

Тел.: (4812)554208; Факс: 8(4812)683845

[Агеенкова О.А. — (*контактное лицо) ассистент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС, Милягин В.А. — заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС, Пурьгина М.А. — аспирант кафедры].

Артериальная гипертония (АГ) является одной из значимых медико-социальных проблем. Обусловлено это широкой распространенностью АГ (~ 40 % взрослого населения) и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) — главным образом определяющих высокую смертность в России. Вместе с тем, терапия и особенно адекватный контроль за артериальным давлением (АД) остаются явно недостаточными [1]. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы “Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации”, принимают антигипертензивные препараты (АГП) 69,5 % больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3 %, а контролируют АД на целевом уровне 23,2 % пациентов [2]. Повышенное АД рассматривается как один из наиболее мощных факторов повреждения сосудистой стенки [3]. Существует четкая связь между повышенным систолическим и диастолическим АД (САД и ДАД) и частотой сердечно-сосудистых осложнений (ССО), большая часть из которых напрямую связана с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) [4,5]. Поскольку развитие АГ и ИБС ассоциируется с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокада этой системы с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) приводит к снижению риска развития ССО [6]. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. в течение 4 нед. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130-139/80-89 мм рт.ст. [7]. Важность контроля за уровнем АД у больных ИБС была установлена в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [8]. Показано, что независимо от типа лечения у больных АГ в сочетании с ИБС частота сердечно-сосудистых событий (ССС) резко уменьшалась по мере достигнутого снижения АД и была достоверно меньше у лиц с контролируемым АД по сравнению с теми, у кого подобный контроль не осуществлялся.

Правильный выбор АГП имеет большое значение для каждого конкретного больного. ИАПФ относятся к числу наиболее часто назначаемых АГП; помимо снижения АД, они обладают рядом дополнительных свойств. По результатам нескольких исследований: PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), периндоприл А является не только эффективным

АГП, но и имеет кардио-, нефро-, церебропротективные и благоприятные метаболические свойства [9-14]. В настоящее время периндоприл А рекомендуется для лечения больных АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), профилактики осложнений при ИБС и повторного нарушения мозгового кровообращения (вместе с индапамидом ретард). По данным российских исследований: ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня Артериального давления) и ПРИВИЛЕГИЯ (ПРЕстариум В лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом) было показано, что присоединение периндоприла А к базовому лечению больных АГ и ИБС способствует не только значительному снижению АД, но и улучшению клинического состояния [4,5]. Достижение целевого уровня АД при назначении АГП часто невозможно, монотерапия эффективна только у 30-50 % больных мягкой и умеренной формой АГ. Комбинированная терапия ИАПФ и диуретика (Д) относится к числу эффективных комбинаций препаратов для лечения АГ. Среди всех Д, применяемых при лечении АГ, только для индапамида ретард продемонстрирована способность оказывать как кардио-, так и ангиопротективное действие — LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension). Отмечено более выраженное влияние терапии индапамидом ретард на степень (ст.) гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [15].

Цель исследования — оценка возможности дополнительной коррекции ФР ССО у пациентов с АГ 1-3 ст. очень высокого риска в сочетании с ИБС при комбинированной терапии ИАПФ периндоприлом А (Престариум® А, Лаборатории Сервье, Франция) и Д с контролируемым высвобождением индапамидом ретард (Арифон® ретард, та же фирма) в дополнение к базовой терапии.

Материал и методы

В рамках одноцентрового, открытого, наблюдательного исследования с последовательным включением пациентов обследованы 44 больных, 29 мужчин, 15 женщин с АГ 1-3 ст. (на фоне терапии), очень высокого риска, ассоциированной с ИБС, в возрасте 45-80 лет (средний возраст $56 \pm 10,7$). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Диагноз установлен на основании данных анамнеза, клинических и лабораторных исследований. Критерии исключения: симптоматические АГ, острый ИМ (< 6 мес.), сахарный диабет (СД), мерцательная аритмия (МА), дисфункция синусового (СУ) и атриовентрикулярного узлов (АВУ), гемодинамически значимые пороки сердца, ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, почечная и печеночная недостаточность.

Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние больных.

Клиническая характеристика исследуемого контингента ($M \pm SD$)

Показатели	Значение
Возраст, годы	$56 \pm 10,7$
Длительность АГ, годы	$10,9 \pm 5,1$ лет.
САД, мм рт.ст.	$167,9 \pm 15,3$
ДАД, мм рт.ст.	$103,7 \pm 7,8$
ЧСС, уд./мин.	$74,4 \pm 2,2$
АГ 1 ст. (на фоне терапии)	18,2
АГ 2 ст. (на фоне терапии)	54,5
АГ 3 ст. (на фоне терапии)	27,3
Наследственность, %	70,1
Курение, %	20,5
ИМТ, %	54,5
ИМ в анамнезе, %	20,1
Стабильная стенокардия напряжения, %	100
ОНМК в анамнезе, %	4,5
β -АБ, %	68,2
АК, %	22,7
Антиагреганты %	56,8
Статины %	27,3
Нитраты, %	45,5

По данным анамнеза 90,8 % пациентов, до включения в исследование, получали терапию по другим, отличным от АГ показаниям (ИМ, тахикардия). Базовая терапия была неизменной в течение 4 нед. до включения в исследование и оставалась неизменной на протяжении всего исследования. Все пациенты на момент включения в исследование имели АД выше целевого уровня. Пациентам к базовой терапии, получаемой на момент включения, добавляли периндоприл А утром в начальной дозе 5 мг/сут. в течение 2 нед. с последующим увеличением дозы до 10 мг/сут. При недостижении целевого АД через 1 мес. после начала терапии к ИАПФ добавляли Д индапамид ретард.

Всем пациентам исходно и через 2, 4, 16 нед. после начала терапии проводили общеклиническое обследование, офисное измерение АД. Исходно и через 16 нед. — стандартные лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоЭКГ), исследование показателей ригидности сосудистой стенки. Офисное АД (АДоф.) измеряли по методу Н.С. Короткова. АД с точностью до 2-х мм рт.ст. измерялось 3 раза на обеих руках на первом визите, на последующих визитах — на руке с наибольшими показателями АД. За значения АДоф. принимались средние величины 3-х измерений. СМАД осуществляли с помощью монитора BPLab ООО “Петр Телегин”. Измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялись каждые 15 мин днем (д) и каждые 30 мин в ночное (н) время. Оценивались показатели: суточное, дневное и ночное САД и ДАД, пульсовое АД (ПАД). За рекомендуемые “нормальные” значения показателей АД приняты $<135/85$ мм рт.ст. в период бодрствования, $<120/70$ мм рт.ст. в период сна, ПАД <53 мм рт.ст. Нагрузка давлением: индексы времени (ИВ) САД, ДАД, “нормальные” значения <15 %. Вариабельность (Var) САД, ДАД: критические значения для САД — $15/15$ мм рт.ст. (д/н), для

ДАД — $14/12$ мм рт.ст. (д/н). Ст. ночного снижения АД: нормальное “оптимальное” снижение АД в пределах 10-20 % (“dipper”), снижение АД 0-10 % (“non-dipper”), ночное повышение АД — суточный индекс <0 % (“night-peaker”), снижение АД >20 % (“over-dipper”).

ХМ ЭКГ осуществлялось в течение 24 ч с помощью монитора “Digi Trak Plus” (Zymed, США). Критерием выявления ишемии миокарда являлось смещение ST $\geq 0,1$ mV, регистрируемое ≥ 1 мин и отстоящее от других эпизодов на 1 мин.

Состояние сосудистой стенки оценивали плечелодыжечным методом объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera 1000 (“Fucuda Denshi”, Япония) по следующим показателям: R/L- PWV — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям эластического типа справа и слева, B-PWV — СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа, PWV аорты — СРПВ в аорте, CAVI — сердечно-лодыжечный индекс жесткости, kCAVI — сердечно-коленный индекс жесткости.

Параметры внутрисердечной гемодинамики изучали с помощью ЭхоЭКГ на аппарате “Sonos-2500” (Hewlett Packard, США) датчиком 2,5/2 МГц. Исследовали: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ %), конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР и КДР мм), отношение скоростей раннего и позднего диастолических потоков (Е/А ед), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica v. 6.0. Рассчитывали средние величины (М), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Таблица 2

Влияние АГТ на показатели СМАД (M±SD)

Показатели	Количество пациентов (n=44)		
	АГ 1 ст. (n=8)	АГ 2 ст. (n=24)	АГ 3 ст. (n=12)
САДоф, мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	149,6 ± 3,4	169,1 ± 3,3	188,4 ± 5,1
+ периндоприл А	131,2 ± 4,1*	154,1 ± 3,6*	169,4 ± 6,2*
+ периндоприл А + индапамид ретард		134,1 ± 3,2**	148,1 ± 3,6**
ДАДоф, мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	96,5 ± 2,8	106,2 ± 4,8	118,1 ± 3,2
+ периндоприл А	84,2 ± 4,4*	94,4 ± 5,1*	110,2 ± 3,6*
+ периндоприл А + индапамид ретард		86,1 ± 2,2**	95,6 ± 4,4**
ср. САД ₂₄ , мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	144,6 ± 4,8	163,7 ± 4,4	184,4 ± 10,1
периндоприл А	127,9 ± 3,2*	150,1 ± 3,3*	167,4 ± 9,3*
периндоприл А + индапамид ретард	-	129,1 ± 1,4**	145,9 ± 9,3**
ср. ДАД ₂₄ , мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	92,5 ± 3,5	101,4 ± 6,4	114,7 ± 9,4
+ периндоприл А	82,1 ± 1,5*	93,2 ± 3,4*	101,2 ± 6,4*
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	80,1 ± 3,4**	93,6 ± 6,4**
ИБ САД, %			
на фоне базовой терапии	48,6 ± 3,6	68,9 ± 7,6	86,2 ± 8,8
+ периндоприл А	38,2 ± 4,1*	55,2 ± 5,6*	70,2 ± 4,4
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	40,2 ± 3,8**	52,3 ± 6,7
ИБ ДАД, %			
на фоне базовой терапии	48,2 ± 2,8	66,7 ± 8,2	89,2 ± 9,1
+ периндоприл А	40,1 ± 2,8*	57,2 ± 6,8*	74,2 ± 3,9*
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	42,1 ± 4,1**	55,4 ± 3,4**
Вар САД ₂₄ , %			
на фоне базовой терапии	13,2 ± 1,3	15,9 ± 1,4	16,6 ± 1,1
+ периндоприл А	11,8 ± 1,1	14,8 ± 1,2	14,9 ± 1,4
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	11,9 ± 1,1*	13,2 ± 0,9*
Вар ДАД ₂₄ , %			
на фоне базовой терапии	12,4 ± 1,2	13,6 ± 1,1	15,9 ± 1,4
+ периндоприл А	11,4 ± 1,7	12,9 ± 0,9	14,8 ± 1,2
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	11,6 ± 0,8*	11,9 ± 1,1*
ПАД ₂₄ , мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	55,2 ± 3,4	64,2 ± 2,4	69,8 ± 2,6
+ периндоприл А	51,2 ± 1,4	55,2 ± 3,3*	58,7 ± 2,7*
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	50,8 ± 4,1**	50,2 ± 3,6**

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,001.

Результаты

Анализ клинических, инструментальных методов исследования показал, что на фоне базовой терапии β-адреноблокатором/антагонистом кальция (β-АБ/АК), АГ 1 ст. диагностирована у 8 (18,2 %), АГ 2 ст. — у 24 (54,5 %), АГ 3 ст. — у 12 (27,3 %) пациентов. Исследование закончили все пациенты. Нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии не зарегистрировано.

Необходимый антигипертензивный эффект при добавлении к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. достигнут у 10 (22,7 %) пациентов; на фоне комбинированной терапии (периндоприл А 10 мг/сут. + индапамид ретард 1,5 мг/сут.) — у 28 (63,6 %). У 6 пациентов достичь целевых значений АД не удалось, САД находилась в пределах >140 мм рт.ст., ДАД — 90 мм рт.ст.

По результатам СМАД у пациентов с АГ 1 ст. при добавлении к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. отмечено снижение АД в сред-

нем САД на 11,6 %, ДАД на 11,3 %. На фоне проводимой терапии отмечено снижение показателей ИВ САД, ИВ ДАД, Вар САД, ДАД, ПАД. У всех пациентов с АГ 1 ст. при добавлении к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. удалось достигнуть целевого значения АД. Пациенты продолжили получать периндоприл А в течение 12 нед.

По результатам СМАД у пациентов с АГ 2-3 ст. добавление к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. не привело к достижению целевых значений АД. Через 4 нед. к АГТ был добавлен индапамид ретард. Комбинированная АГТ (КАГТ) привела к снижению САД на 21,2 %, ДАД на 21,1 % у пациентов с АГ 2 ст.; САД на 20,9 %, ДАД на 18,4 % — у пациентов АГ 3 ст. На фоне терапии отмечено достоверное (p<0,05) снижение ИВ САД, ИВ ДАД, Вар САД, ДАД, ПАД у пациентов с АГ 2-3 ст.

Таблица 3

Динамика сегмента ST на фоне терапии (M±SD)

Показатели	На фоне базовой терапии (n=44)	Базовая терапия + периндоприл А (n=44)	Базовая терапия + периндоприл А + индапамид ретард (n=34)
Количество эпизодов ишемии	8,4±3,8	6,0±1,9	4,7±1,4*
Продолжительность всех эпизодов ишемии, мин.	16,2±1,9	11,1±1,4	9,3±1,5*
Средняя величина депрессии сегмента ST, мм	2,4±1,2	1,6±1,0	1,4±0,9*

Примечание: *p<0,05.

Большое значение в определении прогноза течения АГ и развития осложнений: ИМ, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемический МИ имеет тип суточного профиля (СП) АД. По данным исследования у пациентов из трех патологических типов СП АД чаще встречались типы “non-dipper” и “night-peaker”. На фоне присоединения к базовой терапии периндоприла А и периндоприла А в комбинации с индапамидом ретард удалось достичь улучшения СП САД: количество “dipper” увеличилось на 20,5 % и 29,4 %. Количество “over-dipper” и “night-peaker” достоверно (p<0,05) уменьшилось и составляло 9 % и 2,9 %, соответственно, на фоне КАГТ. При оценке ДАД число “dipper” возросло на 18,2 % и 26,5 %. Гр “non-dipper” уменьшилась на 2,3 % и 8,8 %, соответственно. Количество “over-dipper” и “night-peaker” достоверно (p<0,05) уменьшилось и составляло 4,5 % и 0 %, соответственно, у пациентов, принимавших в дополнение к базовой терапии периндоприл А и индапамид ретард.

По данным ХМ ЭКГ ишемические изменения в виде элевации и/или депрессии сегмента ST наблюдались у 33 (75 %) пациентов. Суммарная суточная продолжительность депрессии сегмента ST у 1 больного ≤ 18 мин, количество эпизодов варьировало от 2 до 12 в сут. (таблица 3). Безболевого ишемия миокарда (БИМ) составляла 59,1 % всех эпизодов. Максимальная частота регистрации эпизодов ишемии соответствовала дневному времени сут., т. е. периоду наибольшей физической и психоэмоциональной активности пациентов. Однако у 12 (27,3 %) пациентов отмечены эпизоды БИМ в ранние утренние часы, что является неблагоприятным прогнозом в плане развития ССО.

Результаты исследования показали, что комбинированная терапия периндоприл А + индапамид ретард в добавление к базовой терапии достоверно уменьшает количество эпизодов ишемии миокарда и их продолжительность, а также среднюю величину депрессии сегмента ST. На фоне комбинированной терапии достоверно уменьшилось количество эпизодов БИМ на 38,2 % (p<0,05).

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики показал (таблица 4), что на фоне АГТ отмечена положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММ ЛЖ на 7,4 % (p<0,05) при добавлении к терапии периндоприла А и 14,8 % (p<0,01) на фоне терапии периндоприла А + индапамида ретард. Выявлено улучшение диастолической функции ЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения — увеличение Е/А на 12,7 % (p<0,05) и 22,7 % (p<0,01), соответственно, связанное с регрессом ГЛЖ. ФВ ЛЖ за время наблюдения увеличилась на 13,5 % (p<0,05) при добавлении к базовой АГТ периндоприла А и на 18,8 % (p<0,01) на фоне КАГТ.

Анализ жесткости сосудистой стенки выявил существенное увеличение показателей при увеличении степени повышения АД. Особенно значительно увеличиваются индексы жесткости при АГ 3 ст. На фоне терапии отмечена положительная динамика индексов САVI, характеризующих истинную жесткость артерий, не зависящую от уровня АД. Отмечено снижение СРПВ в аорте, по артериям, преимущественно эластического и мышечного типов. Показатели ригидности сосудистой стенки достоверны (p<0,05) только при добавлении к базовой

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ на фоне терапии (M±SD)

Показатели	На фоне базовой терапии/ базовая терапия + периндоприл А (n=10)	На фоне базовой терапии/ базовая терапия + периндоприл А + индапамид ретард (n=34)
ФВ, %	61,6±1,4 / 71,2±1,3*	56,2±1,2 / 69,2±0,9**
КДР, см	4,9±0,1 / 4,81±0,3	5,1±0,3 / 4,92±0,2
КСР, см	3,19±0,03 / 3,1±0,1	3,45±0,1 / 3,26±0,3
ИММ ЛЖ, г/м ²	117,4±2,1 / 108,7±1,8*	126,4±2,2 / 107,7±1,6**
Е/А, ед.	0,94±1,1 / 1,06±1,1*	0,88 ± 1,5 / 1,08±1,1**

Примечание: *p<0,05 **p<0,01.

Таблица 5

Показатели жесткости сосудов на фоне проводимой терапии (M±SD)

Показатели	Количество пациентов (n=44)		
	АГ 1 ст. (n=8)	АГ 2 ст. (n=24)	АГ 3 ст. (n=12)
R-kCAVI			
на фоне базовой терапии	9,6± 2,3	10,4± 2,6	12,4± 1,9
+ периндоприл А	9,4 ± 2,7	10,1± 2,2	11,9± 2,2
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	9,8 ± 2	10,2 ± 2,7*
R-CAVI			
на фоне базовой терапии	7,6 ± 1,9	9 ± 2,8	9,6, ± 1,4
+ периндоприл А	7,4 ± 1,3	8,7± 2,1	9,4 ± 1,5
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	8,1 ± 1,6	9,1± 1,9
R-PWV			
на фоне базовой терапии	12,8 ± 2,1	14,6 ± 2,4	17,3 ± 2,3
+ периндоприл А	12,1 ± 2,2	14,3 ± 2,2	17 ± 1,9
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	12,8 ± 1,3*	15,2 ± 2,3*
B-PWV			
на фоне базовой терапии	7,3 ± 1,2	7,9 ± 1,2	8,7 ± 1,5
+ периндоприл А	7,1 ± 0,8	7,7 ± 0,9	8,4 ± 1,9
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	7,3 ± 0,9*	8 ± 1,1*

Примечание: *p<0,05.

вой АГТ комбинации периндоприла А и индапамида ретард. Показатели жесткости сосудов представлены в таблице 5.

Обсуждение

Снижение риска ССО, в т.ч и фатальных, у пациентов с АГ возможно при должной коррекции всех модифицируемых ФР и главное при достижении целевых значений АД. Повышение САД на каждые 20 мм рт.ст. и ДАД на каждые 10 мм рт.ст. удваивает риск смерти от ССЗ [16]. Своевременное назначение адекватных доз АГП позволяет снизить риск ИМ на 20-25 %, МИ — 35-40 %, СН — 50 % [9,10,17,18]. Современные АГП имеют разнонаправленное воздействие, они должны эффективно снижать АД, не допуская значительных колебаний в течение сут и гипотонии, не уменьшая существенно сердечный выброс, не нарушая ритм сердца и не вызывая дезадаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. По данным клинических исследований отмечена высокая эффективность ИАПФ: рамиприла [19], периндоприла А [4,5], эналаприла [5] и др.; β-АБ: бисопролола [20], небиволола [21] и др.; Д: идапамида [22] и др.; антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА): лозартана [23] и др., в лечении пациентов с АГ. Однако, как показали крупные, международные исследования при АГ, заболевании с многофакторным патогенезом, наиболее приемлемой признана КАГТ, которую получали 62 % пациентов в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [24], 63 % — HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [25], 80 % — INVEST [8] и 92 % — LIFE [26]. По данным настоящего исследования добавление к базовой АГТ периндоприла А или комбинации периндоприла А + индапамида ретард больным АГ,

ассоциированной с ИБС, привело к существенному снижению АД. У всех пациентов с исходной АГ 1 ст. удалось добиться целевых значений АД при добавлении к базовой АГТ только периндоприла А в дозе 10 мг/сут.; 63,3 % пациентов для достижения целевых значений АД потребовалось добавление к базовой АГТ комбинации периндоприл А + индапамид ретард. Комбинация периндоприла А + индапамида ретард продемонстрировала свою эффективность в контроле среднего АД за сут, показателей нагрузки и Вар АД. Отмечено снижение ПАД — маркера тяжести возрастных изменений механических свойств артерий, достоверно коррелирующегося с риском фатальных ССО [27]. У 6 пациентов достичь целевых значений АД не удалось, однако снижение САД составляло 20-30 мм рт.ст. Пациенты с нарушениями СП АД имеют потенциально высокий риск развития гипоперфузионных осложнений со стороны миокарда и головного мозга. У них чаще наблюдаются эпизоды БИМ. На фоне терапии отмечена нормализация СП АД, добавление к базовой терапии периндоприла А и в большей степени комбинации периндоприл А + индапамид ретард привели к увеличению общего количества пациентов с нормальным СП АД и снижению количества пациентов с избыточным и недостаточным снижением АД. В ходе лечения отмечено положительное влияние препаратов на процессы ремоделирования сердца, в основном, за счет уменьшения ИММ ЛЖ на 7,4 % и 14,8 %, соответственно. В процессе лечения восстановилась диастолическая функция ЛЖ, уменьшилось общее периферическое сосудистое сопротивление, несколько увеличилась ФВ на 13,5 % и 18,8 %, соответственно. У больных АГ показатели, отражающие эластические свойства сосудов, свидетельствовали о более высокой жесткости сосудистой стенки при увеличении ст. повышения

АД. Уменьшение САVI на фоне терапии с высокой степенью вероятности позволяет судить о том, что положительные эффекты периндоприла А и комбинации периндоприл А + индапамид ретард на состояние магистральных артерий обусловлены не только снижением АД, но и их непосредственным действием на сосудистую стенку.

Литература

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39-42.
3. Kaplan NM, Clinical Hypertension. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.
4. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология* 2006; 6: 32-8.
5. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей — участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — ПРестариум В лечении артериальной гипертензии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология*. 2007; 7: 35-40.
6. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). *Сист гиперт* 2010; 3: 5-26.
8. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks P, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet — based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32: 1228-37.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
10. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
11. Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease. Edited by Ferrari F & Fox KM. *Volters Kluwer*, 2008.
12. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
13. Ferrari R. for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 659-66.
14. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828-40.
15. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5mg versus enalapril 20mg: the LIFE study. *J Hypertension* 2000; 18(10): 1465-75.
16. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. *J Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration*. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
19. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *РФК* 2010; 6(1): 20-8.
20. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Низкодозовая комбинированная терапия АГ. *РМЖ* 2008; 16(16): 1049-53.
21. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового б-адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования). *Кардиология* 2000; 9: 27-32.
22. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией. *Артер гиперт* 2003; 9: 5.
23. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др. Сравнительная эффективность оригинального и генерического лозартана у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(6): 10-4.
24. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
26. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
27. Verdecchi P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory Pulse Pressure A Potent Predictor of Total Cardiovascular Risk in Hypertension. *J Hypertens* 1998; 32(6): 983-8.

Заключение

ИАПФ периндоприл (Престариум® А) и Д с контролируемым высвобождением индапамид ретард (Арифон® ретард) обладают выраженным антигипертензивным эффектом и оказывают благоприятное кардио- и особенно вазопротективное действия у пациентов с АГ очень высокого риска в сочетании с ИБС.

Поступила 24/02-2011