

2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). – 2010.

3. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. HYVET Study Group // *N. engl. j. med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.

4. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // *J. hypertens.* – 2005. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 9–17.

5. Ernst M. H., Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension // *N. engl. j. med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2153–2164.

6. Gradman A. H., Basile J. N., Carter B. L. et al. Combination therapy in hypertension // *J. am. soc. hypertens.* – 2010. – Vol. 4. – P. 42–50.

7. Law M. R., Morris J. K., Wald N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *B. M. J.* – 2009. – Vol. 338. – P. 1665–1683.

8. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European

society of hypertension task force document // *J. hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.

9. Messerli F. H., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? // *Eur. heart j.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2427–2430.

10. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients // *Curr. med. res. opin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 2271–2280.

11. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a 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. – Vol. 370. – P. 829–840.

12. Poulter N. Combination therapy in hypertension. Nova professional media Ltd. – 2010. – 126 p.

Поступила 01.10.2010

*Д. С. КАСКАЕВА<sup>1</sup>, М. М. ПЕТРОВА<sup>1</sup>, Н. П. ГАРГАНЕЕВА<sup>2</sup>, И. В. РОМАНОВА<sup>1</sup>*

## **ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АПФ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА**

*<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО  
ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития,  
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1е, тел. 8 (391) 246-94-04.  
E-mail: dashakas.ru@mail.ru;*

*<sup>2</sup>кафедра поликлинической терапии  
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава»,  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 8 (3822) 473133.  
E-mail: garganeyeva@mail.tomsknet.ru*

Работа посвящена сравнительной оценке эффективности антигипертензивной терапии пациентов с артериальной гипертензией, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Методом рандомизированного открытого исследования больные были разделены на три группы, принимавшие антигипертензивные препараты класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (хартил, фозикард, тритаце). В результате динамического наблюдения в течение 24 недель были получены достоверное снижение уровня как систолического, так и диастолического артериального давления во всех группах, снижение толщины комплекса интимы-медиа на сонной артерии, а также снижение сердечно-сосудистого риска от 2% до 9%.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

***D. S. KASKAEVA<sup>1</sup>, M. M. PETROVA<sup>1</sup>, N. P. GARGANEEVA<sup>2</sup>, I. V. ROMANOVA<sup>1</sup>***

**OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION  
OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK BY INHIBITORS ATE IN THE FAMILY PRACTISE**

*<sup>1</sup>Department of outpatient therapy and family medicine with a course of postgraduate education  
SEI HPE «Krasnoyarsk state medical university named after prof. V. Voino-Yasenetsky» Health minister,  
Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka street, 1e, tel. 8 (391) 246-94-04.  
E-mail: dashakas.ru@mail.ru;*

*<sup>2</sup>department of outpatient therapy SEI HPE «Siberian state medical university  
of Ministry of healthcare and social development of Russian Federation»,  
Russia, 634050, Tomsk, Moscovsky tract, 2, tel. 8 (3822) 473133. E-mail: garganeyeva@mail.tomsknet.ru*

The article is devoted to a comparative assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive patients with high risk of cardiovascular complications. Patients were divided into three groups accepting antihypertensive drugs of a class of inhibitors angiotensine transforming enzyme (xartili, fosikardi, tritace) by a method of open randomized research. As a result of case follow-up within 24 weeks has been received decrease in level of both systolic and diastolic blood pressure in all groups reducing the thickness of the intima-media complex in the carotid artery, and a reduction of cardio-vascular risk from 2% to 9%.

**Key words:** arterial hypertension, cardio-vascular risk, angiotensine transforming enzyme (ATE).

В последние годы заболевания органов системы кровообращения прочно удерживают первое место среди всех причин смертности в экономически развитых странах, их доля в структуре причин смерти в 2001 г. составила 55,8% [4]. Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца. Безусловно, первоочередной задачей антигипертензивной терапии является снижение величины риска сердечно-сосудистых осложнений [5]. Главная долгосрочная цель лечения больных АГ – максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения.

Достижение этой цели возможно путем коррекции модифицируемых факторов риска, лечения ассоциированных клинических состояний и контроля уровня артериального давления [3].

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска с каждым годом представляется все более сложной и многогранной, поскольку с накоплением данных доказательной медицины обнаруживается множество других факторов, взаимосвязанных с уровнем риска и прогнозом болезни. Своевременное и углубленное изучение факторов риска и оценка роли суммарного риска в определении прогноза для пациента увеличивают продолжительность и качество жизни кардиологических больных [1]. Антигипертензивные препараты класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) назначаются всем больным АГ, независимо от состояния инотропной функции миокарда, особенно они показаны больным, перенесшим инфаркт миокарда [6]. При лечении ингибиторами

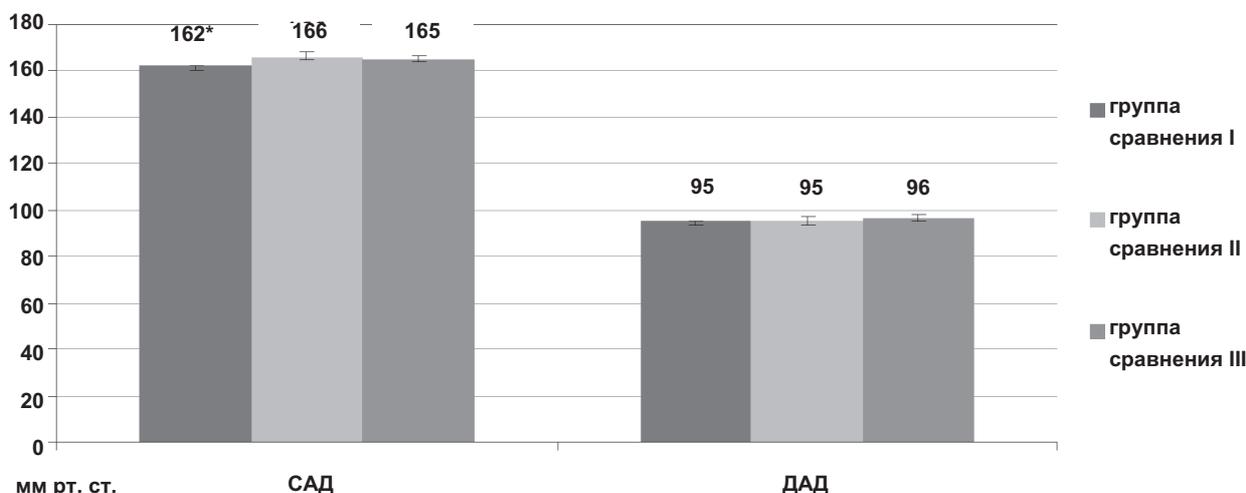
АПФ снижение активности ангиотензина II в крови не исключает отсутствия выраженных изменений его содержания в тканях. Именно активность тканевого ангиотензина II определяет степень его повреждающего действия на органы-мишени [2].

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) больных артериальной гипертонией, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, на этапе диспансерного наблюдения.

### Материалы и методы исследования

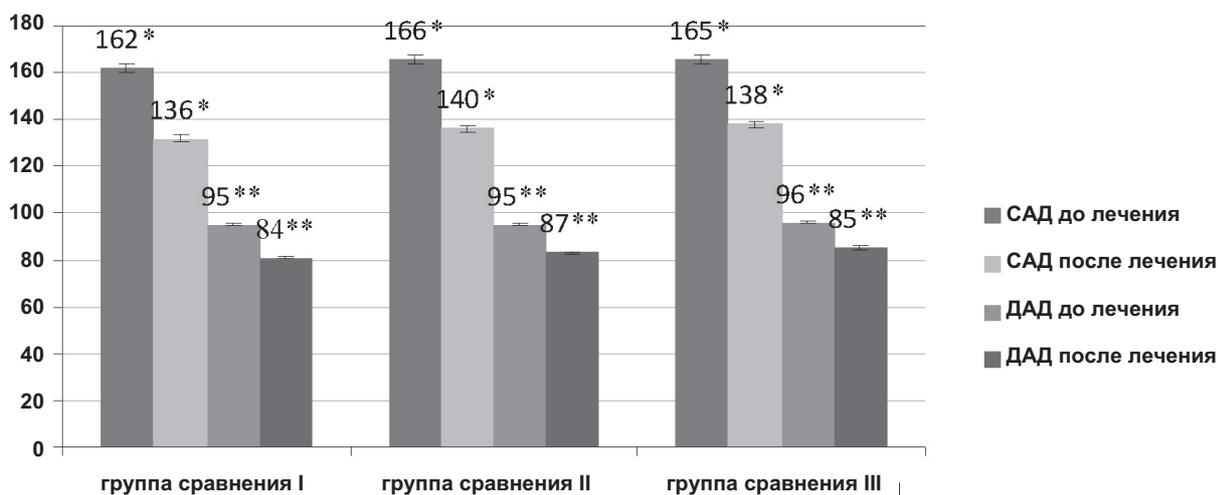
В исследование было включено 142 больных АГ с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), из них с АГ I стадии – 52 пациента, с АГ II стадии – 71, с АГ III стадии – 19. Выборку составили мужчины в возрасте от 32 до 61 года (средний возраст  $49,32 \pm 1,18$  года), находившиеся на диспансерном наблюдении и давшие свое информированное согласие на проведение исследования. Диагноз эссенциальной артериальной гипертонии верифицировался в соответствии с классификацией АГ и критериями стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями: диагностика и лечение артериальной гипертонии (ВНОК, 2008).

На этапе отбора больных для исследования предварительная оценка величины риска сердечно-сосудистых осложнений проводилась по европейской системе SCORE (Systemic coronary risk evaluation) с учетом факторов риска: пол, возраст,



**Рис. 1. Средние значения САД и ДАД у больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений**

**Примечание:** значимость различий в группах сравнения отмечена \* –  $p < 0,05$ .



**Рис. 2. Динамика показателей среднего офисного АД у больных артериальной гипертензией на фоне АГТ в группах сравнения за 6-месячный период наблюдения**

**Примечание:** значимость различий показателей АД в группах сравнения обозначена по уровню САД\* ( $p < 0,05$ ) и по уровню ДАД\*\* ( $p < 0,05$ ).

статус курения, величина АД и уровень общего холестерина (ОХС) крови. 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, включавшей основной класс антигипертензивных препаратов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), выпускаемые различными фармацевтическими компаниями, и тиазидные диуретики – гидрохлортиазид (ГХТ) в дозе 12,5 мг. Выбор назначения ингибиторов АПФ, в частности рамиприла, обосновывается его способностью снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком риске (ВНОК, 2010).

Первую (I) группу составили 45 пациентов, которые в течение 6 месяцев принимали ингибитор АПФ рамиприл (хартил, ФК Egis, Венгрия) в дозе 5–10 мг/сут. (средняя суточная доза 7,5 мг/сут.).

Вторая (II) группа, представленная 44 пациентами, получала ингибитор АПФ фозиноприл (фозикард, ФК Actavis, Исландия) 10–20 мг/сут. (средняя суточная доза 16,5 мг/сут.).

Третья (III) группа, состоящая из 53 больных, принимала ингибитор АПФ рамиприл (триаце, ФК Hoechst AG, Германия) 5–10 мг/сут. (средняя суточная доза 7,6 мг/сут.).

Все три группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, уровню артериального давления (АД), продолжительности АГ, индексу массы тела.

Комплексное обследование больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

включало изучение анамнестических сведений, данных физических, психологических и параклинических методов исследования. Исследовались биохимические показатели крови, уровень глюкозы, мочевой кислоты. Содержание липидов крови: ОХС, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – определяли стандартизованными и унифицированными методами, расчетным путем оценивали холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) по формуле (D. Fredrickson, W. Friedwald, 1972), индекс атерогенности (отношение ОХС/ХС-ЛПВП). Для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводились ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли цветным дуплексным сканированием экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Психологические методы исследования включали сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) и оценку качества жизни больных (А. Г. Гладков и соавт., 1982).

Динамическое наблюдение осуществлялось через 4, 8, 12 и 24 недели. По истечении 24 недель АГТ и динамического наблюдения больным вновь проводилось углубленное комплексное обследование.

Методы статистического анализа: критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат (при сравнении двух групп), критерий Фишера (если при вычислении хи-квадрата среди ожидаемых чисел оказывались значения меньше 5). При сравнении нескольких групп применялся дисперсионный анализ для количественных параметров, бивес-оценитель Тьюки. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Всем больным, включенным в исследование, согласно протоколу наблюдения и планируемой ком-

бинированной антигипертензивной терапии систематически контролировался уровень офисного АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) в подготовительный период до начала назначения АГТ в течение двух недель.

Средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска отражены на рисунке 1.

Средний уровень САД у больных I группы, рандомизированной на прием хартила, составил  $162,77 \pm 1,84$  мм рт. ст. и был достоверно ниже по сравнению с уровнем САД во II и III группах: соответственно  $166,38 \pm 2,39$  и  $165,18 \pm 1,82$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Тогда как 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 сравнения II –  $95,72 \pm 1,19$  мм рт. ст., в группе сравнения III –  $95,76 \pm 0,75$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ).

Для изучения особенностей морфологических и гемодинамических показателей сердца больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений было проведено ЭхоКГ-исследование: в I группе – 32 пациентам, которым в качестве АГТ был назначен рамиприл; во II группе – 22 больным, принимающим фозикард; в III группе – 25 пациентам, использующим для лечения тритаце.

При исследовании комплекса толщины интимы-медиа на сонной артерии достоверных различий между группами получено не было. Только 30% из трех групп пациентов не имели утолщения стенки сонной артерии, тогда как у 70% больных толщина комплекса интимы-медиа превышала нормативное значение (норма 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;  $p > 0,05$ .

Всем пациентам до начала АГТ был произведен расчет общего риска сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет по Фремингемской шкале. В I группе сравнения, рандомизированной на прием хартила, средний суммарный риск составил 22%; во II группе, рандомизированной на прием фозикарда, – 20%; в III группе сравнения, рандомизированной на прием тритаце, – 24%, что в целом соответствует высокому риску.

Высокая вероятность кардиоваскулярных осложнений усиливалась за счет суммарного риска имевшихся у пациентов факторов и ассоциированных клинических состояний, неблагоприятно влияющих на течение и прогноз АГ.

Через 24 недели проспективного наблюдения уровень АД имел следующие значения. В группах сравнения было выявлено достоверное снижение как САД, так и ДАД по сравнению с его исходным уровнем (рис. 2).

У больных I группы, принимающих хартил, наблюдалось снижение САД со  $162,77 \pm 1,84$  до  $136 \pm 1,18$  мм рт. ст.; ДАД – с  $95,62 \pm 0,59$  до  $84,23 \pm 1,12$  мм рт. ст. У пациентов II группы, получающих фозиноприл, отмечалось снижение САД со  $166,38 \pm 2,39$  до  $140 \pm 1,67$  мм рт. ст.; ДАД – с  $95,72 \pm 1,19$  до  $87 \pm 1,02$  мм рт. ст. У пациентов III группы, принимающих тритаце, наблюдалось снижение САД со  $165,18 \pm 1,82$  до  $138,85 \pm 1,76$  мм рт. ст.; ДАД – с  $95,76 \pm 0,75$  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.

При исследовании толщины комплекса интимы-медиа на сонной артерии в динамике через 6 месяцев были получены значимые различия по сравнению с исходными значениями ТИМ во всех группах больных ( $p < 0,05$ ). Так, в группе сравнения I данный показатель составил  $0,96 \pm 0,03$  мм, в группе сравнения II –  $1,01 \pm 0,03$  мм, в группе сравнения III –  $0,86 \pm 0,02$  мм. По завершении данного исследования комплекс интимы-медиа был в пределах нормы у 61% больных АГ.

Через 24 недели АГТ была проведена повторная оценка риска сердечно-сосудистых осложнений по Фремингемской шкале. У лиц I группы риск развития ССО снизился с 22% до 13% (на 9%). Во II группе риск ССО снизился с 20% до 18% (на 2%). В группе сравнения III – с 24% до 15% (на 9%), также как и в группе I. Таким образом, адекватное лечение АГ, а именно нормализация уровня артериального давления, снижает риск сердечно-сосудистых катастроф от 2% до 9%.

## Выводы

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) у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска.

Результаты проспективного наблюдения свидетельствовали о высокой клинической эффективности и метаболической нейтральности используемых антигипертензивных препаратов.

Нормализация и стабилизация уровня артериального давления на фоне длительной АГТ позволили снизить риск сердечно-сосудистых катастроф от 2% до 9% у больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Пациент высокого кардиоваскулярного риска: можно ли увеличить продолжительность жизни // Здоровье Украины. – 2007. – № 21/1. – С. 10–11.
2. 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.
3. Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е. Артериальная гипертензия у больных с высоким сердечно-сосудистым риском // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 12–18.
4. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.
5. Flack J. M., Neaton J. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction // Hypertension. – 1995. – Vol. 92, № 9. – P. 24–45.
6. Gomma A. H., Fox K. On behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudy // Cardiovasc. drug ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 169–179.