

## Сердечно-сосудистый риск и метаболические нарушения: подбор антигипертензивной терапии с учетом коррекции двух основополагающих составляющих

М.Н. Мамедов<sup>1\*</sup>, М.В. Строева<sup>1</sup>, Р.Т. Дидигова<sup>2</sup>, Е.А. Поддубская<sup>1</sup>, М.Н. Ковригина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития. Москва, Россия; <sup>2</sup>Ингушский государственный университет. Назрань, Россия

## Cardiovascular risk, metabolic disturbances, and the choice of antihypertensive therapy

M.N. Mamedov<sup>1\*</sup>, M.V. Stroeveva<sup>1</sup>, R.T. Didigova<sup>2</sup>, E.A. Poddubskaya<sup>1</sup>, M.N. Kovrigina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; <sup>2</sup>Ingush State University. Nazran, Russia

**Цель.** Изучить антигипертензивные и метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) препаратом с фиксированными дозами ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и тиазидоподобного диуретика (тД) (Нолипрел®) по сравнению с монотерапией ИАПФ.

**Материал и методы.** В исследование были включены 44 мужчины в возрасте 30-65 лет с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степеней в сочетании с  $\geq 1$  метаболических нарушений (дислипидемия, преддиабет и гиперурикемия). Пациенты были распределены в две группы (гр.): I гр. получала ИАПФ рамиприл и II гр. — комбинацию ИАПФ и тД (Нолипрел®/ форте).

**Результаты.** При недостижении целевых уровней артериального давления (АД) дозы препаратов увеличивались. До и после 6-месячной терапии всем пациентам измеряли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, липидный спектр, уровни глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки, индекс инсулинорезистентности (ИР), уровни мочевой кислоты (МК) и калия (K<sup>+</sup>), а также оценивали значение суммарного коронарного риска.

**Заключение.** У мужчин с АГ и метаболическими нарушениями КАГТ — фиксированные дозы ИАПФ + тД также как монотерапия ИАПФ имеет хороший антигипертензивный эффект и не вызывает негативного влияния на метаболические параметры. Курсовая КАГТ снижает риск развития коронарных осложнений на 30 %.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, метаболические нарушения, рамиприл, комбинированная антигипертензивная терапия, нолипрел.

**Aim.** To study antihypertensive and metabolic effects of combined antihypertensive therapy with fixed doses of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic (Noliprel®), in comparison with ACE inhibitor monotherapy (ramipril).

**Material and methods.** The study included 44 men, aged 30-65 years, with Stage I-II arterial hypertension (AH) and at least one manifestation of metabolic disturbances (dyslipidemia, pre-diabetes, or hyperuricemia). All participants were divided into two groups: Group I received ramipril, and Group II was administered a combination of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic (Noliprel®/ forte).

**Results.** Medication doses were increased in patients who failed to achieve target blood pressure (BP) levels. At baseline and after 6 months of the treatment, all patients underwent BP and heart rate (HR) measurement, electrocardiography (ECG) at rest, and the assessment of lipid profile, fasting and post-load (2 hours) glucose, insulin resistance (IR) index, uric acid (UA) and potassium (K<sup>+</sup>), as well as total coronary risk level.

**Conclusion.** In men with AH and metabolic disturbances, combined antihypertensive therapy with fixed doses of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic, as well as ACE inhibitor monotherapy, demonstrated good antihyperten-

©Коллектив авторов, 2011  
e-mail: mmamedov@gnicpm.ru  
Тел.: (495) 627 03 95

[<sup>1</sup>Мамедов М.Н. (\*контактное лицо) — руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний, <sup>1</sup>Строева М.В. — соискатель лаборатории, <sup>2</sup>Дидигова Р.Т. — заведующая кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, <sup>1</sup>Поддубская Е.А. — с.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний, <sup>1</sup>Ковригина М.Н. — м.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний]

sive effectiveness and no deterioration in metabolic parameters. Combined antihypertensive therapy was associated with a reduction in coronary risk by 30 %.

**Key words:** Cardiovascular risk, metabolic disturbances, ramipril, combined antihypertensive therapy, nolisprel.

В последние годы широко оценивается суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) в популяции и отдельных группах (гр.) пациентов с целью проведения профилактических мероприятий. Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) используются традиционные факторы риска (ФР), включая артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию (ГХС) и курение. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что у пациентов с высоким ССР до 80 % присутствуют метаболические нарушения, которые имеют прогностическую значимость в развитии ССО и смертности. К числу метаболических нарушений относятся сахарный диабет (СД), в т.ч. ранние нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение (АО), гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышенный уровень мочевой кислоты (МК) [1].

Известно, что стратегия первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) применяется, в первую очередь, у пациентов с АГ; АГ довольно широко распространена в российской популяции. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в России зарегистрировано ~ 42 млн. больных АГ, что составляет 40 % взрослого населения. Однако в настоящее время в России только 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин эффективно контролируют артериальное давление (АД) [2]. Особенно трудно осуществлять эффективный контроль АД у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском ССО. Это связано с тем, что в развитии АГ участвует несколько патогенетических механизмов: активация симпатoadrenalовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), нарушение реабсорбции натрия (Na) и задержка жидкости в организме, изменение транспорта ионов  $K^+$ , кальция ( $Ca^{++}$ ),  $Na^+$  [3]. Для достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) [4]. Например, назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с диуретиком (Д) может рассматриваться как один из вариантов перспективного лечения. С другой стороны, метаболические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП) могут играть негативную роль в развитии ССЗ и СД [3,5].

Целесообразность длительного применения Д в средне-терапевтических дозах в качестве АГП у лиц с АГ и метаболическими нарушениями активно обсуждается. С одной стороны, мета-анализ крупномасштабных исследований, изучавших эффективность Д, выявил снижение риска развития

мозгового инсульта (МИ) на 38 %, а ишемической болезни сердца (ИБС) — на 16 %. С другой — широко обсуждается вопрос о целесообразности использования этих препаратов для лечения пациентов с АГ и высоким ССР из-за их негативного влияния на углеводный и липидный обмен [5]. Отдельно следует выделить тиазидоподобный Д (тД) индапамид, не вызывающий нарушений углеводного и липидного обмена, т. е. являющийся метаболически нейтральным [6].

Таким образом, к числу требований, предъявляемых к АГП, относится не только эффективный контроль АД, но и их метаболическая нейтральность. С учетом необходимости длительного лечения АГП пациентов с АГ, оценка системных эффектов этих препаратов имеет важное значение [7].

Однако до настоящего времени остается не вполне ясным, как проявляются метаболические эффекты Д при использовании их в комбинации с ИАПФ. В связи с этим, представляется актуальным проследить динамику метаболических ФР ССЗ на фоне комбинированной АГТ. Литературные данные о метаболических эффектах комбинированной АГТ мало численны и являются предметом дискуссии.

Целью настоящего исследования является изучение антигипертензивных и метаболических эффектов комбинированного АГП с фиксированными дозами ИАПФ и тД по сравнению с монотерапией ИАПФ.

## Материал и методы

В исследование были включены 42 мужчин в возрасте 30-65 лет с АГ 1-2 степеней (ст.): АД до 179/109 мм рт.ст. согласно рекомендации по АГ ВНОК 2008, продолжительностью не менее 5 лет, в сочетании с одним и более из ниже перечисленных метаболических нарушений:

Нарушение липидного обмена: уровень общего холестерина (ОХС)  $>5$  ммоль/л, и/или холестерина липидов высокой плотности (ХС ЛВП)  $<1$  ммоль/л, и/или триглицеридов (ТГ)  $>1,7$  ммоль/л.

Преддиабет — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак  $<7$  ммоль/л, через 2 ч после нагрузки — 7,8-11,1 ммоль/л, или высокая гликемия натощак (ВГН) — уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак  $\geq 6,1$   $<7$  ммоль/л, через 2 ч после нагрузки  $< 7,8$  ммоль/л [8].

Нарушение пуринового обмена: повышение содержания МК  $> 420$  мкмоль/л.

Критериями исключения служили: наличие ССЗ, включая нарушения ритма и проводимости, почечная, печеночная недостаточности, заболевания крови, дыхательная недостаточность, СД 1 и 2 типов.

**Клинические и инструментальные методы исследования.** Протокол обследования включал:

— стандартный опрос по русифицированной версии опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Рамиприл n=21	Нолипрел n=21
Длительность АГ (лет)	6,8±0,79	7,1±0,79
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30,5±0,8	29,8±1,1
Окружность талии (см)	102,9±2,4	104,8±2,2
Никогда не курил	33,3 %	42,89 %
Бросил курить	19,1 %	28,56 %
Курит	47,6 %	28,6 %
Злоупотребление алкоголем	9,5 %	9,5 %
Малоподвижный образ жизни	47,6 %	57,1 %
Сопутствующие заболевания:		
– бронхолегочной системы	14,3 %	14,3 %
– костно-мышечной системы	42,9 %	42,9 %
– желудочно-кишечного тракта	14,3 %	38,1 %
– мочеполовой системы	19,4 %	0 %
Наследственная отягощенность:		
– АГ	66,7 %	76,2 %
– СД 2 типа	42,86 %	4,76 %
– ИБС	23,81 %	19,05 %
– МИ	4,8 %	14,3 %
– онкология	0 %	14,3 %

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

(семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диета, течение АГ, сопутствующие заболевания).

– измерение АД механическим тонометром на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя, в покое. Для анализа использовалась средняя величина 2 измерений.

– регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, в положении лежа, на аппарате SCHILLER CARDIOVIT AT-1 (Швейцария).

**Биохимические методы исследования.** Забор крови из локтевой вены — утром натощак после 12-часового голодания; определяли:

– содержание ОХС и ТГ (ммоль/л) в сыворотке с помощью ферментных наборов фирмы “Abbott” (США) на автоанализаторе “Architect c8000” (США); ХС ЛВП оценивали колориметрическим методом с помощью наборов фирмы “Abbott” после полианионной адсорбции из сыворотки липидов низкой плотности (ЛНП) и липидов очень низкой плотности (ЛОЛНП). ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald W 1972: ХС ЛНП (ммоль/л) = ОХС — (ТГ/2,2 + ХС ЛВП).

– уровень глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови на анализаторе “Architect c8000” (США) гексокиназным методом с помощью наборов фирмы “Abbott” натощак и через 2 ч теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

– содержание иммунореактивного инсулина (мкед/мл) в сыворотке натощак на автоанализаторе Immulite 2000 (США) иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов фирмы SIEMENS (США). Индекс ИР рассчитывали по формуле НОМА ИР (Matthews D., 1985г.): инсулин натощак (мкед/мл) • глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Значение индекса > 2,27, принимали за наличие ИР.

– уровень МК (мкмоль/л) количественно оценивали ферментативным методом с уриказой (автоанализатор “Architect c8000” (США)).

– содержание К<sup>+</sup> в сыворотке крови (ммоль/л) — ионоселективным методом на анализаторе “Architect c8000” (США).

**Оценка суммарного коронарного риска.** Уровень суммарного коронарного риска оценивали с помощью компьютерной программы PROCAM (Германия). Эта программа позволяет прогнозировать риск развития смертельных и несмертельных коронарных событий в ближайшие 8 лет у мужчин, а также у женщин в постменопаузальном периоде. Для оценки риска учитываются следующие параметры: возраст, пол, наследственная отягощенность (ИМ у ближайших родственников в возрасте < 60 лет), курение, величина систолического артериального давления (САД), наличие СД 2 типа, содержание глюкозы крови натощак, концентрации ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в сыворотке. Низким считается риск <20 %, высоким > 20 % [7].

**Протокол исследования.** После скрининга 190 мужчин в возрасте 30-65 лет с АГ 1-2 ст. 42 пациента были включены в исследование. Они были опрошены с помощью опросников и прошли клиническое и биохимическое обследование. Затем участники исследования были рандомизированы (с помощью специально подготовленных таблиц) в 2 гр.:

I гр. (n=21) получала ИАПФ — рамиприл. Первоначальная доза — 2,5 мг/сут., однократно утром, в дальнейшем доза титровалась до 5-10 мг/сут.

II гр. (n=21) получала комбинацию ИАПФ и тД — периндоприл 2 мг и индапамид 0,625 мг (Нолипрел®, Лаборатории Сервье, Франция), однократно утром. В дальнейшем, при недостижении целевого уровня АД, препарат меняли на Нолипрел® форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

Исходные клинико-демографические показатели пациентов представлены в таблице 1.

По исходным клинико-демографическим характеристикам сравниваемые группы достоверно не различались.

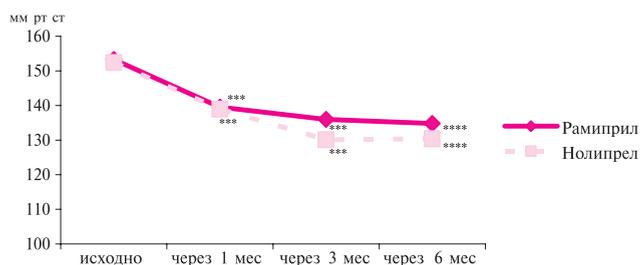
С целью оценки эффективности АГТ через 1 мес. пациентам провели промежуточный клинический осмотр с измерением ЧСС и АД. При недостижении целевых уровней АД дозы препаратов увеличивались. Через 3 мес. от начала терапии все пациенты прошли очередной осмотр с измерением ЧСС и АД. Через 6 мес. от начала терапии проведено повторное обследование пациентов по схеме 2 этапа.

**Статистическая обработка.** Статистическую обработку материала осуществляли с помощью стандартных процедур вариационной статистики, с применением программ Excel и SAS (Statistical Analysis System). Для дисперсионного анализа применялись стандартные критерии значимости:  $\chi^2$ , t-тест Стьюдента (двухвыборочный и парный) и критерий Фишера (F-тест). Доверительный интервал (ДИ) для показателей эффективности составлял 95 %.

## Результаты

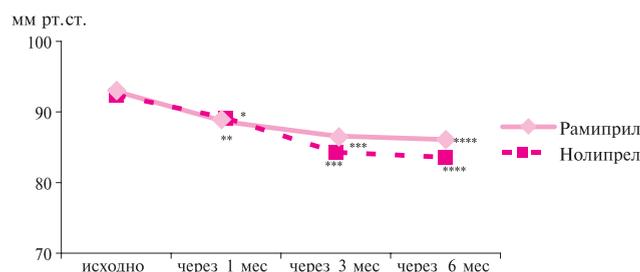
Исходные средние показатели САД и диастолического АД (ДАД) в обеих гр. были сопоставимы. Исходно в I гр. все пациенты получали рамиприл в дозе 2,5 мг/сут. Через 1 мес. лечения доза рамиприла была увеличена до 5 мг/сут. у 12 пациентов и до 10 мг/сут. у 7. При очередном визите через 3 мес. терапии среди 12 пациентов, получавших 5 мг рамиприла, доза была увеличена до 10 мг у 7 пациентов. Во II гр. исходно все пациенты получали препарат Нолипрел®, а через 1 мес. терапии 15 пациентам был назначен препарат Нолипрел® форте. Начиная со второго визита (через 1 мес. от начала лечения), отмечалось достоверное снижение уровня САД и ДАД в обеих гр. В I гр. САД через 1 мес. составило  $139,5 \pm 1,78$  мм рт.ст., а во II гр. —  $138,9 \pm 2,3$  мм рт.ст. Через 3 мес. терапии уровень САД в I гр. составил  $135,9 \pm 2,44$  мм рт.ст., а во II гр. —  $130,1 \pm 1,5$  мм рт.ст. (рисунок 1). Согласно полученным результатам, через 6 мес. лечения в I гр. средний уровень САД снизился на 14 %: исходно —  $153,3 \pm 1,6$  мм рт.ст., после лечения —  $134,8 \pm 2,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), во II гр. этот показатель уменьшился на 16,8 %: исходно —  $152,4 \pm 1,1$  мм рт.ст., после лечения —  $130,4 \pm 1,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ).

Аналогичная тенденция отмечается по уровню ДАД: через 1 мес. лечения в I гр. ДАД снизилось до  $88,62 \pm 1,04$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), а во II гр. — до  $89,14 \pm 1,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Через 3 мес. терапии ДАД в I и II гр. составило  $86,57 \pm 1,1$  и  $84,26 \pm 0,99$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$  для обеих гр.), соответственно (рисунок 2). Через 6 мес. лечения в I гр. отмечалось снижение ДАД на 8,3 %:  $92,9 \pm 0,9$  мм рт.ст. до лечения и  $86,1 \pm 5,1$  мм рт.ст. после лечения ( $p < 0,0001$ ), а во II гр. ДАД снизилось на 10,3 %: исходно  $92,4 \pm 0,8$  мм рт.ст., после лечения  $83,6 \pm 1,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ). Через 6 мес. терапии целевого уровня АД в I гр. достигли 76,2 % ( $n=16$ ) пациентов, при этом 9,5 %



Примечание: \*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\*\* —  $p < 0,0001$  — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1 Динамика уровня САД у исследуемых пациентов.



Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 2 Динамика величины ДАД в гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями на фоне АГТ.

( $n=2$ ) достигли целевого уровня АД на дозе 2,5 мг/сут., 23,8 % ( $n=5$ ) — на дозе 5 мг/сут., 42,9 % ( $n=9$ ) — на дозе 10 мг/сут. Во II гр. целевого уровня АД достигли 80,9 % пациентов ( $n=17$ ), 28,6 % ( $n=6$ ) из них достигли целевого уровня АД на препарате Нолипрел® и 52,4 % ( $n=11$ ) на препарате Нолипрел® форте.

На фоне АГТ ЧСС в обеих гр. не изменилась. ЧСС исходно в I гр. составляла  $71,8 \pm 1,2$  уд/мин, во II гр. —  $70,5 \pm 1,0$  уд/мин. Через 6 мес. средние показатели ЧСС в I гр. —  $73,5 \pm 1,5$  уд/мин, во II гр. —  $72,1 \pm 1,6$  уд/мин.

Большинство пациентов исходно имели мягкую ГХС и нормальное содержание ТГ. Низкий уровень ХС ЛВП определялся у 24 % пациентов II гр. и 42 % пациентов в I гр. Через 6 мес. лечения в I гр. уровень ОХС практически не изменился: ОХС до лечения —  $5,93 \pm 0,25$  ммоль/л, после лечения —  $5,83 \pm 0,20$  ммоль/л. Во II гр. отмечалось небольшое (5 %), но статистически значимое снижение концентрации ОХС: исходно уровень ОХС составил  $6,11 \pm 0,17$  ммоль/л, после лечения —  $5,73 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Во II гр. отмечалась тенденция к снижению концентрации ТГ в крови —  $2,10 \pm 0,26$  ммоль/л до лечения и  $1,58 \pm 0,18$  ммоль/л после лечения. В I гр. средняя концентрация ТГ до исследования составила  $2,24 \pm 0,27$  ммоль/л, а после лечения —  $2,42 \pm 0,43$  ммоль/л.

Концентрация ХС ЛВП в сыворотке пациентов I гр. практически не изменилась: до и после лечения составляла в I гр.  $0,99 \pm 0,06$  ммоль/л и  $1,16 \pm 0,07$  ммоль/л, соответственно. Во II гр. ХС ЛВП достоверно увеличилась; до лечения концентрация

Таблица 2

Исходные нарушения углеводного обмена у лиц с АГ

Показатели углеводного обмена	I гр. n=21	II гр. n=21
НТГ	23,8 %	23,8 %
ВГН	9,5 %	19 %

Таблица 3

Изменения уровня глюкозы крови натощак и после ТТГ в 2 гр. пациентов

Гр. лечения	Глюкоза натощак, ммоль/л		Глюкоза после ТТГ, ммоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Рамиприл	5,75±0,19	5,88±0,21	6,37±0,42	5,98±0,37
Нолипрел®	5,92±0,17	5,87±0,13	6,29±0,38	5,45±0,32

Таблица 4

Концентрация K<sup>+</sup> в крови в гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, принимавших АГП

Гр.	Концентрация калия в крови (ммоль/л)	
	До лечения	После лечения
I	4,35±0,11	4,52±0,08
II	4,54±0,09	4,35±0,05

ХС ЛВП была 1,15±0,05 ммоль/л, а после терапии — 1,28±0,06 ммоль/л (p<0,01).

Таким образом, АГТ с применением комбинации ИАПФ + тД оказывала нейтральное влияние на липидный профиль и была сопоставима с монотерапией ИАПФ.

В таблице 2 представлены данные о наличии исходных нарушений углеводного обмена у пациентов, включенных в исследование.

Через 6 мес. терапии уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после нагрузки практически не изменился в I гр., тогда как во II гр. отмечалась тенденция к снижению уровня постпрандиальной глюкозы (таблица 3).

Исходный уровень иммунореактивного инсулина натощак, а также индекс ИР по НОМА IR были сопоставимы в исследуемых гр. На фоне терапии с применением различных АГП эти показатели практически не изменились. Во II гр. пациентов уровень иммунореактивного инсулина натощак исходно был 12,4±1,2 мкЕд/мл, после лечения — 12,3±1,6 мкЕд/мл. В I гр. содержание иммунореактивного инсулина натощак достоверно снизилось на 11 % — исходно было 12,7±0,9 мкЕд/мл, после курса терапии — 10,9±1,0 мкЕд/мл (p<0,05).

В I гр. наметилась тенденция к снижению индекса ИР — 3,6±0,3 до лечения и 2,9±0,3 после лечения. Во II гр. индекс ИР не изменился — до исследования составил 3,0±0,4, после курса терапии — 3,2±0,4.

Таким образом, 6-месячная монотерапия ИАПФ оказала положительное влияние на уровень иммунореактивного инсулина и на ее фоне наблюдалась тенденция к снижению ИР, при этом в конце исследования по всем показателям углеводного обмена не было различий между гр.

Исходно, в зависимости от гр., от 14 % до 35 % пациентов, включенных в исследование, имели повышенный уровень МК в крови. Исходный уровень МК в крови в обеих гр. был сопоставим: 363,4±21,1 мкмоль/л и 393,2±13,3 мкмоль/л, соответственно. Через 6 мес. терапии с применением рамиприла и Нолипрела® уровень МК не изменился.

Концентрация K<sup>+</sup> в крови в обеих гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями исходно была сопоставима и находилась в пределах референсных значений. После терапии с применением различных режимов АГТ содержание K<sup>+</sup> не изменилось (таблица 4).

Анализ суммарного показателя риска развития смертельного и несмертельного ИМ в ближайшее 8 лет, оцененного по программе PROCAM, в двух гр. мужчин с АГ и метаболическими нарушениями продемонстрировал, что ~ 50 % пациентов до начала исследования имели высокое его значение (> 20 %). В I гр. у 47,6 % мужчин выявлен высокий коронарный риск, а во II гр. высокий коронарный риск у 57 % пациентов.

Исходно в I гр. средний уровень суммарного коронарного риска составил 23,5±4,4 %, а во II гр. — 22,9±4,4 %. По завершению исследования в обеих гр. отмечалось достоверное снижение суммарного коронарного риска. В I гр. отмечается относительное снижение суммарного риска на 27 %; после лечения его уровень составил 16,3±3,3 % (p<0,01). Во II гр. пациентов риск уменьшился на 30 % (p<0,001) и составил 15,9±3,9 % после 6-месячной терапии.

Таким образом, АГТ в течение 6 мес. с применением ИАПФ как в монотерапии, так и в комбинации тД, способствовала статистически значимому снижению суммарного коронарного риска в ближайшие 8 лет у пациентов с АГ и метаболическими

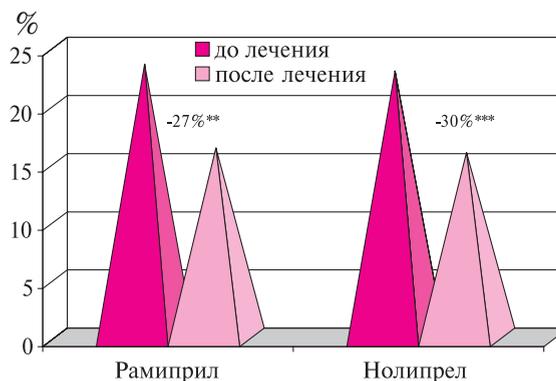
нарушениями. Достоверные различия между моно- и КАГТ по снижению коронарного риска отсутствовали.

### Обсуждение

Главной целью настоящего клинического исследования является: изучение динамики уровня АД, метаболических показателей и суммарного коронарного риска на фоне двух видов АГТ: монотерапия с ИАПФ и комбинация ИАПФ + тД.

В последние годы интерес к фиксированным комбинациям АГП заметно вырос в связи с тем, что они обладают дополнительным антигипертензивным эффектом, позволяют снизить побочные эффекты (ПЭ) отдельно взятых компонентов этих комбинаций. Такая форма препарата позитивно влияет на приверженность пациентов лечению. Логично, что у пациентов с высоким риском и сочетанием нескольких заболеваний рекомендуется прием комбинированных препаратов с фиксированными дозами, входящих в них лекарств [6]. В настоящем исследовании к концу лечения большинство пациентов получали высокие дозы АГП: в I гр. 67 % пациентов получали рамиприл в дозе 10 мг/сут.; во II гр. 52 % получали Нолипрел® форте. Это способствовало выраженному снижению АД и достижению целевых уровней АД в большинстве случаев I и II гр. **Полученные результаты согласуются с результатами российских и зарубежных исследователей [8-12].** В крупном, многоцентровом, российском исследовании НОКТЮРН показана эффективность комбинированного препарата с фиксированными дозами периндоприла и индапамида (Нолипрел®) у пациентов с АГ 1-2 ст., которые параллельно обучались в школах здоровья по коррекции сопутствующих ФР. Интеграция медикаментозной терапии и обучающих программ на протяжении 1,3 лет привела к достижению целевых уровней АД у 76,2 % пациентов [6]. У пациентов с метаболическими нарушениями часто требуется титрование доз препаратов. По данным многоцентрового исследования ЭТАЛОН у пациентов с АГ 1-2 ст. терапия фиксированной низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида через 1 мес. привела к достижению целевого уровня АД у 64 % пациентов, в конце 6-месячной терапии удвоение дозы препарата способствовало достижению целевого уровня АД у 92 % пациентов [10]. По мнению авторов, возможными причинами недостаточной эффективности первоначальной дозы Нолипрела® являлись: СД, курение, Ож и мужской пол. Таким образом, эффективность АГТ зависит от нескольких причин: исходной величины АД, наличия сопутствующих заболеваний и дозы препарата.

Одной из важных проблем длительного применения АГТ является ее метаболические эффекты [13]. В последних европейских и российских реко-



Примечание: \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с исходным показателем.

Рис. 1 Изменение суммарного коронарного риска на фоне АГТ у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями.

мендациях по АГ этому вопросу придается большое значение. Известно, что ИАПФ так же, как и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), оказывают слабopоложительное или нейтральное метаболическое действие, тогда как тД в монотерапии могут негативно влиять на метаболические ФР; это влияние носит дозозависимый характер. В настоящем исследовании изучалось влияние ИАПФ в монотерапии и в комбинации с тД на параметры липидного спектра крови, углеводного обмена: уровни гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, уровень инсулина натощак и индекс ИР, а также на концентрацию МК и  $K^+$  у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Известно, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину за счет снижения уровня ангиотензина II и увеличения содержания кининов, из-за которых возможно некоторое улучшение липидного и углеводного профилей у больных с метаболическими нарушениями. По мнению экспертов при комбинации ИАПФ с Д могут нивелироваться отрицательные метаболические влияния последнего, в результате чего суммарный эффект становится нейтральным или слабopоложительным при лечении пациентов с АГ без СД или в сочетании с СД 2 типа [14,15].

Одной из важных задач исследования была оценка влияния АГТ на суммарный коронарный риск. Использование суррогатной конечной точки, которой является суммарный коронарный риск, обусловлено небольшой продолжительностью курса лечения [7]. В крупных, проспективных исследованиях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) показано, что у больных АГ и нарушением углеводного обмена активная АГТ приводит к снижению частоты МИ на 44 %, микрососудистых осложнений СД — на 37 %, а макрососудистых осложнений — на 39 % [5]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) была оценена эффективность рамиприла и витамина Е у лиц с высоким ССР: наличие ССЗ, СД, хотя бы одного ФР ССЗ [11]. Анализ

результатов показал, что по сравнению с плацебо, лечение рамиприлом на протяжении 5 лет достоверно снизило частоту общей смертности на 15 %, возникновение ИМ — на 19 % и МИ — на 31 %. А в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) продемонстрировано, что добавление Нолипрела® к стандартной терапии у лиц с СД снижает риск развития коронарных событий на 14 % и сердечно-сосудистой смертности — на 18 % [12]. Это исследование является одним из первых, доказывающих снижение смертности при использовании фиксированной комбинации АГП. Для оценки влияния АГТ на уровень коронарного риска применили компьютерную программу PROCAM. В отличие от европейской шкалы SCORE и американской Фремингемской шкалы, в компьютерной программе PROCAM используются 9 ФР ССЗ, включая уровни ХС ЛВП, ТГ и глюкозы крови. Таким образом, применение программы PROCAM позволяет учитывать не только антигипертензивные, но и метаболические эффекты АГТ [7]. Согласно анализу исходных показателей, ~ 50 % пациентов с АГ и метаболическими нарушениями имели высокий риск коронарных осложнений АГ. В результате проведенной терапии

во всех гр. отмечается достоверное снижение риска развития коронарных событий. Необходимо подчеркнуть, что на снижение суммарного коронарного риска, в первую очередь, влияет динамика АД и ОХС (или ХС ЛНП).

### Заключение

В целом, у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями КАГТ с применением фиксированных доз ИАПФ + тД оказывает хороший антигипертензивный эффект и не вызывает негативного влияния на метаболические параметры. Комбинация ИАПФ + тД способствует увеличению вероятности достижения целевых уровней АД. АГТ с применением ИАПФ в комбинации с тД так же, как монотерапия ИАПФ не имела негативного влияния на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. В ходе исследования концентрация  $K^+$  в крови у пациентов также не изменилась. Анализ динамики риска коронарных осложнений продемонстрировал, что хорошее антигипертензивное действие Нолипрела®/ форте в сочетании со слабopоложительным и нейтральным метаболическим эффектом способствует снижению этого суммарного показателя на одну треть.

### Литература

1. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач* 2001; 7: 3-6.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РКЖ* 2006; 4: 45-50.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Из-во Информатик. Москва 1999: 10-8.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruther S. 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.
5. Valensi P. All in one. *Monde Moderne (France)* 2004; p 71-110, 184-209.
6. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Из-во Универсум Паблишинг. Москва 2005: 66-71.
7. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Руководство для врачей. Москва 2008: 20-34.
8. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
9. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(8): 21-7.
10. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность Нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. *Кардиология* 2004; 44(3): 66-9.
11. HOPE 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.
12. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001; 19(Suppl): S21-8.
13. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. *РФК* 2008; 2: 93-123.
14. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (suppl 4): 39-47.
15. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and anti-hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *New Engl J Med* 2000; 342: 905-12.

Поступила 11/04-2011