

# Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией

Я.А.Орлова, Б.Д.Кулев, А.Н.Рогоза, А.Е.Кузьмина, В.М.Сербул, Ф.Т.Агеев  
НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

**Резюме.** С целью оценки эффективности и безопасности лечения больных артериальной гипертонией ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном и изучения влияния этой терапии на состояние магистральных сосудов обследованы 30 пациентов с АГ I–III стадии. Данная комбинированная терапия позволила добиться снижения систолического артериального давления (АД) со  $166,9 \pm 22,8$  до  $135,7 \pm 14,1$  мм рт. ст., диастолического АД – со  $101,8 \pm 10,6$  до  $84,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Пульсовое давление исходно составило  $68,9 \pm 16,2$  мм рт. ст., после 12 нед лечения –  $50,5 \pm 12,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). По данным объемной сфигмографии продемонстрировано уменьшение ригидности артерий. Скорость распространения пульсовой волны достоверно снизилась с  $14,8 \pm 2,0$  до  $14,1 \pm 1,9$  м/с. Симметричные изменения в жесткости сосудов наблюдались и по данным ультразвука высоких разрешений. Индекс жесткости  $\beta$  снизился почти на 25% – с  $35,5 \pm 13,3$  до  $26,8 \pm 16,3$ ,  $p = 0,02$ . Снижение жесткости общих бедренных артерий подтверждалось ростом их эластичности – коэффициент податливости имел отчетливую тенденцию к увеличению. Таким образом, применение энаренала и оксодолина сопровождается улучшением демпфирующей функции магистральных артерий уже в первые 3 мес лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функциональное состояние магистральных артерий, энаренал, оксодолин.

## Impact of combined therapy with the ACE inhibitor enalapril and the thiazide-type agent chlortalidone on the functional status of great arteries in outpatients with arterial hypertension

Ya.A. Orlova, B.D. Kulev, A.N. Rogozha, A.Ye. Kuzmina, V.M. Serbul, F.T. Ageyev

**Summary.** Thirty patients with grades 1–3 arterial hypertension were examined to evaluate the effectiveness and safety of treatment in patients with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril and the thiazide-type diuretic chlortalidone and to study the impact of this therapy on the great arteries. This combined therapy could reduce systolic blood pressure (BP) from  $166,9 \pm 22,8$  to  $135,7 \pm 14,1$  mm Hg, diastolic BP from  $101,8 \pm 10,6$  to  $84,8 \pm 14,1$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Baseline pulse pressure was  $68,9 \pm 16,2$  mm Hg, after 12-week therapy, it was  $50,5 \pm 12,2$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Volumetric sphygmography demonstrated a reduction in arterial rigidity. The rate of pulse wave propagation significantly decreased from  $14,8 \pm 2,0$  to  $14,1 \pm 1,9$  m/sec. Symmetrical changes were also observed in the rigidity of vessels, as also evidenced by the data of high-resolution ultrasound. The rigidity  $\beta$ -index reduced by almost 25% – from  $35,5 \pm 13,3$  to  $26,8 \pm 16,3$ ,  $p = 0,02$ . The reduction in the rigidity of common femoral arteries was confirmed by a rise in their elasticity – the compliance coefficient clearly tended to increase. Thus, the use of enalapril and oxodoline improved the function of great arteries just within the first 3 months of therapy.

**Key words:** arterial hypertension, functional status of great arteries, enalapril, oxodoline.

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается самым распространенным и социально значимым сердечно-сосудистым заболеванием. Данные отечественных эпидемиологических исследований показывают, что стабильно повышенное артериальное давление (АД) имеют до 40% взрослого населения России и по этому показателю АГ опережает все другие болезни системы кровообращения вместе взятые, а Россия – все другие страны [1]. Однако социальная значимость этого заболевания определяется не столько рекордно большой распространенностью, сколько высоким риском развития осложнений АГ, ведущими из которых являются мозговой инсульт и инфаркт миокарда. По данным ВОЗ, частота смертельных инсультов в нашей стране достигает в среднем 230 и 140 случаев на каждые 100 тыс. мужского и женского населения соответственно, что ставит Россию на первое место в списке самых неблагополучных по этому показателю стран [2]. Именно поэтому задекларированная во всех Рекомендациях главная цель лечения больных АГ – максимальное снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – для России становится особо актуальной.

В последние годы появилось большое количество данных, демонстрирующих существование тесной зависимости между частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений (инсультов, инфарктов) и состоянием

магистральных сосудов у больных АГ. Эти данные сформировали новые, более высокие требования к современным антигипертензивным средствам, которые должны не только эффективно снижать повышенное АД, но и оказывать ангио- и органопротективное действие. Ингибиторы АПФ – один из самых распространенных классов сердечно-сосудистых препаратов, уже зарекомендовали себя как мощное гипотензивное средство, однако скорость наступления и сила их ангиопротективных эффектов исследованы недостаточно.

В этой же связи возникает необходимость расширения арсенала доступных неинвазивных методик, дающих возможность выявлять начальные изменения в по-

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

| Всего больных             | 30           |
|---------------------------|--------------|
| Женщин                    | 17           |
| Мужчин                    | 13           |
| Средний возраст, лет      | 58,4 ± 11,6  |
| АГ I стадии               | 11           |
| АГ II стадии              | 10           |
| АГ III стадии             | 9            |
| Продолжительность АГ, лет | 13,8 ± 8,4   |
| Среднее САД, мм рт. ст.   | 166,9 ± 22,8 |
| Среднее ДАД, мм рт. ст.   | 101,8 ± 10,6 |
| Длительность терапии, нед | 12           |

ражаемых при АГ сосудах и оценивать динамику их состояния на фоне терапии.

Поэтому целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности лечения больных АГ ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидом, а также изучение влияния этой терапии на состояние магистральных сосудов.

### Материал и методы

В исследование включены амбулаторные пациенты с АГ I–III стадии, мужчины и женщины старше 18 лет. Все пациенты ранее получали гипотензивную терапию, однако ни у кого из вошедших в исследование не был достигнут целевой уровень АД ( $<140/90$  мм рт. ст.). Характеристика больных представлена в таблице.

Критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда в предшествующие 3 мес, нарушение функции печени и почек, беременность, лактация, известная непереносимость ингибиторов АПФ, стеноз почечных артерий, прием ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензина II в предшествующие 2 нед.

АД измеряли после 3-минутного отдыха, сидя, на правой руке. Измерения проводили трижды. Регистрировали среднее арифметическое значение последних 2 измерений.

Критерием эффективности терапии считали достижение целевого уровня АД (САД) – систолического АД (САД) менее 140 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) менее 90 мм рт. ст., а также снижение АД на 10 мм рт. ст. от исходного.

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы препаратов. В качестве основной терапии пациенты в течение 12 нед получали ингибитор АПФ эналаприл (энаренал, "Polpharma SA") и отечественный диуретик хлорталидон (оксодолин). На первом визите всем пациентам с умеренной и тяжелой гипертензией назначали энаренал (10 мг/сут) и оксодолин (12,5 мг/сут). Пациентам с мягкой АГ терапию начинали только с энаренала (5–10 мг/сут), в дальнейшем, при необходимости, присоединяли оксодолин. Всем пациентам дозы препаратов титровали индивидуально до достижения ЦАД. Средняя суточная доза энаренала составила  $19,8 \pm 7,1$  мг, оксодолина –  $16,5 \pm 8,6$  мг.

Помимо оценки АД в амбулаторных условиях у всех пациентов изучали демпфирующую функцию магистральных сосудов двумя методами.

**УЗИ дистального сегмента общих бедренных артерий** проводили на приборе EnVisor ("Philips") линейным датчиком L-12–3 по стандартной методике. Эластические свойства сосудистой стенки оценивали на основании анализа изменений геометрии сосуда под действием пульсового давления. Рассчитывали коэффициент податливости артерий и индекс жесткости  $\beta$ .

**Коэффициент податливости** (Compliance coefficient) =  $\Delta A / \Delta P$  (мм<sup>2</sup>/кПа),

где  $\Delta A$  – абсолютное изменение площади поперечного сечения артерии в систолу и диастолу,  $\Delta P$  – пульсовое давление (ПАД) [3].

**Индекс жесткости  $\beta$**  (stiffness index  $\beta$ ) =  $\ln(\text{САД}/\text{ДАД}) / \text{ГД}/\text{D}$ ,

где D – диаметр общей бедренной артерии в диастолу, ГД – разница диаметров артерии в систолу и диастолу [4].

**Объемную сфигмографию** выполняли на приборе Vasera VS-1000 ("Fukuda Denshi", Япония). Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) определяли "лодыжечно-плечевым" способом [5]. В основе этой методики лежит регистрация сфигмограмм на 4 конечностях (с помощью манжет). СПВ рассчитывали автоматически по формуле:

$$\text{СПВ} = (\text{АЛ} - \text{АП}) / \text{Г},$$

где АЛ – длина сосуда от начала аорты до места наложе-

ния манжеты на голень, АП – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на плечо, Г – время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени.

Вычитанием расстояния от корня аорты до плеча из расстояния от корня аорты до лодыжки из конечного результата исключали время прохождения пульсовой волны по артериям мышечного типа. Таким образом, полученный показатель отражал скорость распространения пульсовой волны преимущественно по артериям эластического типа. Тем не менее СПВ, измеренная "лодыжечно-плечевым" способом, несколько выше, чем при измерении стандартным методом. При высокой степени корреляции данных, полученных обоими методами, величине 9 м/с при измерении классическим способом соответствует примерно 14 м/с по "лодыжечно-плечевой" методике [6]. Такая разница в значениях объясняется тем, что при расчете СПВ "лодыжечно-плечевым" способом фиксируется распространение пульсовой волны не только по аорте, но и по части бедренных артерий.

Проводимое **лабораторное обследование** включало в себя определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), креатинина, мочевины, глюкозы натощак, калия ( $\text{K}^+$ ) и натрия ( $\text{Na}^+$ ) в плазме крови.

Измерения АД проводили на иницирующем, титрационных и заключительном визитах. Все инструментальные и лабораторные исследования проводили исходно и через 3 мес терапии.

На заключительном визите проводили **субъективную оценку результатов лечения**. Пациентам и врачам предлагалось оценить переносимость и эффективность терапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2002 и PASS 2000. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный  $t$ -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

Из 30 больных завершили исследование 25; 2 пациента выбыли из-за кашля, 1 – из-за диспепсии и 2 по личным причинам.

#### Контроль АД

Комбинированная терапия ингибитором АПФ и мочегонным привела к значимому снижению АД во всей группе больных. Среднее САД снизилось со  $166,9 \pm 22,8$  до  $135,7 \pm 14,1$  мм рт. ст., ДАД – со  $101,8 \pm 10,6$  до  $84,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). ПАД исходно составило  $68,9 \pm 16,2$  мм рт. ст., после 12 нед лечения –  $50,5 \pm 12,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$  (рис. 1).

Достигли целевого уровня САД 18 пациентов, 16 – целевого уровня ДАД, по обоим показателям достигли целевого уровня 15 пациентов (рис. 2). Трое пациентов с легкой АГ достигли целевого уровня только на монотерапии ингибитором АПФ. Все 7 (23%) пациентов, не достигших целевого уровня САД, продемонстрировали его

Рис. 1. Эффективность терапии энареналом и оксодолином.

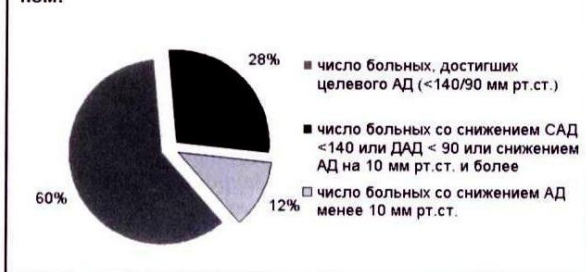


Рис. 2. Динамика АД на фоне терапии энареналом и оксодолоном.

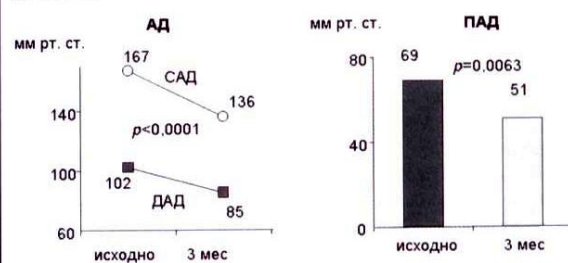


Рис. 3. Динамика биохимических показателей на фоне терапии энареналом и оксодолоном.

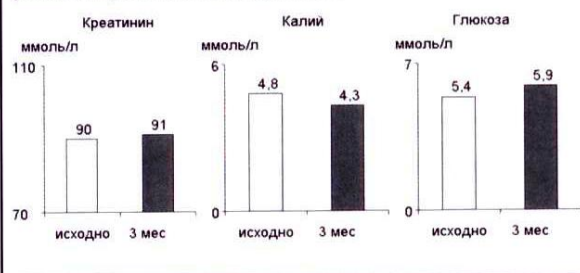


Рис. 4. Динамика СПВ на терапии энареналом и оксодолоном.

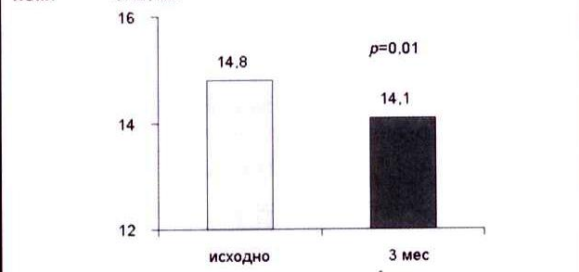
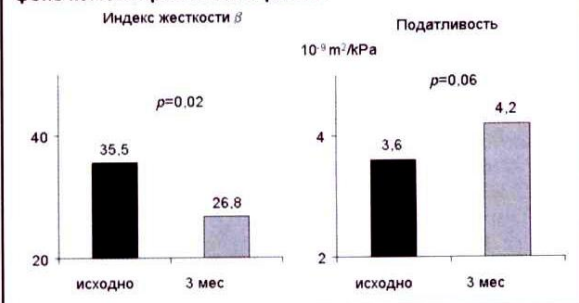


Рис. 5. Динамика жесткости и податливости артерий на фоне комбинированной терапии.



снижение больше чем на 10 мм рт. ст. Из 9 пациентов, которые не достигли целевого уровня ДАД, 6 продемонстрировали его снижение на 10 мм рт. ст. и более.

**Биохимические показатели крови** (калий, натрий, мочевины, креатинин, глюкоза) исходно были в пределах нормы и на фоне лечения значимо не менялись (рис. 3). ОХС в исследуемой группе был несколько выше нормальных значений ( $5,87 \pm 0,87$  ммоль/л), однако после 12 нед терапии его уровень также не изменился ( $5,82 \pm 0,80$  ммоль/л).

**Переносимость препаратов** у большинства пациентов была хорошей, за исключением 3 больных, 2 из которых на втором визите пожаловались на сухой кашель; у 3-го пациента на 4-й день приема ингибитора АПФ развилась диарея, которая прекратилась с отменой препарата и возобновилась при повторном назначении. Из 25 пациентов, закончивших исследование, 24 (96%) считали, что их самочувствие улучшилось, а 1 (4%) – что не изменилось. Эти 24 пациента хотели продолжить начатую терапию. Врачи были более строги в оценках. Они считали, что значимо улучшил свое самочувствие и должен продолжить прием подобранной терапии только 21 (84%) больной, остальные пациенты требуют коррекции лечения. В целом была продемонстрирована высокая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Другой важнейшей задачей нашего исследования было оценить влияние 3-месячного курса терапии на **состояние магистральных сосудов**. По данным объемной сфигмографии мы видим уменьшение ригидности артерий. СПВ достоверно снизилась с  $14,8 \pm 2,0$  м/с до  $14,1 \pm 1,9$  м/с (рис. 4). Симметричные изменения в жесткости сосудов наблюдались и по данным УЗИ высоких разрешений. Индекс жесткости  $\beta$  снизился почти на 25% – с  $35,5 \pm 13,3$  до  $26,8 \pm 16,3$ ,  $p = 0,02$  (рис. 5). В эксперименте показано, что кривая зависимости напряжение/растяжимость артериальной стенки подчиняется закону логарифма, таким образом, в формулу индекса  $\beta$  заложен математический аппарат, который уменьшает зависимость значений этого параметра от уровня АД и делает его актуальным для оценки динамики структурно-функционального состояния артериальной стенки.

Снижение жесткости общих бедренных артерий подтверждалось ростом их эластичности – коэффициент податливости имел отчетливую тенденцию к увеличению (см. рис. 5).

## Обсуждение

Наиболее важным в оценке эффективности терапии больных с АГ является степень ее влияния на уровень АД. Именно адекватный контроль АД в значительной мере позволяет предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и в конечном итоге увеличить продолжительность жизни пациентов.

Анализ результатов амбулаторных измерений АД выявил высокую гипотензивную активность комбинированной терапии энареналом и оксодолоном. В целом по группе уровень САД достоверно снизился на 18,6%, ДАД – на 16,6%. Все пациенты, закончившие исследование, либо достигли целевого уровня по САД, либо снизили его на 10 мм рт. ст. и более. Только 3 пациента из группы имели снижение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. и не перешли планку 90 мм рт. ст. Результаты представленной работы сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях с подобным дизайном [7].

Особенно важно, что хороший общий антигипертензивный эффект энаренала и оксодолона сочетался с благоприятным влиянием на ПАД. Как известно, уровень ПАД является косвенным отражением тяжести патологических изменений в механических свойствах сосудистой стенки и достоверно коррелирует с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений [8, 9]. Исходя из данных исследования "PIUMA", при снижении ПАД менее 53 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистой смертности снижается более чем в 6 раз [10]. В представленном исследовании 76% пациентов перешли на фоне лечения этот рубеж.

В современной ситуации контроль АД не может быть единственным критерием оценки результатов терапии. Большое значение начинают приобретать терапевтические технологии, обладающие органопротективным действием. В связи с этим в последние годы прослеживается тенденция к увеличению способов оценки состояния органов-мишеней. В частности, жесткость аорты, определяемая по скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны, показала себя независимым предиктором смертности гипертонзивных пациентов [11]. Причем повышение СПВ на 4 м/с приводит к возрастанию риска фатального инсульта на 72% даже после поправки на "классические" факторы сердечно-сосудистого риска [12].

В представленном исследовании для определения демпфирующей функции магистральных сосудов поми-

мо ультразвука высоких разрешений использовался новый автоматизированный метод – объемная сфигмография, зарекомендовавшая себя как простой и надежный способ оценки СПВ.

Результатом 3-месячной комбинированной терапии было значимое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. Достоверность этих данных подтверждает согласованность результатов, полученных разными методами – измерение АД (снижение ПАД), объемная сфигмография (уменьшение СПВ), ультразвуковое исследование (снижение индекса жесткости  $\beta$  и повышение коэффициента податливости).

Положительные эффекты комбинированной терапии на состояние магистральных сосудов в большей степени, вероятно, обусловлены блокирующим действием ингибиторов АПФ на тканевую РААС. Благоприятное влияние препаратов этой группы на функциональное и структурное ремоделирование сосудов отмечено во многих исследованиях [13]. Тот факт, что достоверное снижение жесткости артерий было достигнуто всего за 3 мес, свидетельствует о высокой тропности энаренала к тканям сосудистой стенки.

Следует отметить высокую степень безопасности, которая проявлялась биохимическим нейтралитетом и минимальным набором нежелательных явлений, а также положительную оценку врачами и пациентами результатов лечения. По окончании 3 мес около 80% больных, включенных в исследование, высказали намерение продолжить прием подобранной терапии.

## Выводы

Комбинация ингибитора АПФ энаренала и тиазидо-подобного диуретика оксодолина показала себя как эффективная и хорошо переносимая терапия больных АГ. Частота побочных явлений (как клинических, так и биохимических) при применении этой комбинации не превышает принятых границ безопасности.

Применение энаренала и оксодолина сопровождается улучшением демпфирующей функции магистральных артерий уже в первые 3 мес лечения.

СПВ, измеренная с помощью “лодыжечно-плечевого” метода, объективно отражает жесткость сосудистой

стенки и наряду с ультразвуковыми методами может быть использована для оценки эффективности терапии больных с АГ.

## Литература

1. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПО-ХА, 2003 год. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Кардиология. В печати.
2. Shkolnikov V et al. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. *Lancet* 2001; 357: 917–21.
3. Gamble G, Zorn J, MacMahon S, Sharpe N. Estimation of arterial stiffness, compliance and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke* 1994; 25: 11–6.
4. Kawasaka T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovascular Res* 1987; 21: 678–87.
5. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В., Абраменкова Н.Ю., Тотоюки Yambe, Shin-ichi Nitta. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. Функцион. диагностика. 2004; 1: 33–9.
6. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. 7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дюмпуев В.В., Ханбалыева М.Н., Комкина Т.И. Ко-ренитек при лечении больных с умеренной и тяжелой формами гипертонической болезни. Тер. арх. 2003; 8: 1–5.
8. Madhavan S, Ooi W, Alderman M. Relation of pulse pressure and reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.
9. Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Puls pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in French male population. *Ibid* 1997; 30: 1410–5.
10. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983–8.
11. Blacher J, Asmar R, Djane S et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* May 1999; 33: 1111–7.
12. Laurent S, Katsabian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 May; 34 (5): 1203–6.
13. Флоря В.Г., Беленков Ю.Н. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 1996; 12: 72–8.