

На правах рукописи

**Минникова Татьяна Николаевна**

**УДК 616.12-008.331.1-085.22**

**Оценка эффективности ингибитора АПФ трандолаприла при лечении  
гипертонической болезни**

**14.00.06 – Кардиология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2006**

Работа выполнена в ГОУ ВПО «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» РОСЗДРАВА и Государственном учреждении «ГЛАВНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ МИНИСТЕРСТВА ВНУТРЕННИХ ДЕЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Тболов Константин Иналович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Люсов Виктор Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор **Радзевич Александр Эдуардович**

**Ведущая организация** Московский областной научно-исследовательский клинический институт.

Защита состоится 10 июня 2006 г. в 13.00 часов.

на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава.

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10А.

Автореферат разослан 16 мая 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**М.В. Балуда**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
ИММ – индекс массы миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИНСД – инсулин независимый сахарный диабет  
КДР – конечно-диастолический размер  
КСР – конечно-систолический размер  
ЛЖ – левый желудочек  
ММ – масса миокарда  
САД – систолическое артериальное давление  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СНС – степень ночного снижения (артериального давления)  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ФВ – фракция выброса  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
УЗДГ МАГ – ультразвуковая диагностика магистральных артерий головы  
ЭХОКГ – эхо-кардиография

## I. Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** На протяжении многих лет гипертоническая болезнь остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающих большое количество (около 20 % в общей популяции) случаев потери трудоспособности, заболеваемости и смертности (Оганов Р.Г., 1999; Кобалава Ж.Д., 2000).

За последние два десятилетия в России отмечается рост смертности от ИБС и инсультов мозга, являющихся основными осложнениями ГБ. По данным рабочей группы ВОЗ (1997) РФ по этим показателям занимает одно из первых мест в Европе. В России среди мужчин 45–74 лет на ИБС и инсульт мозга приходится 87,5 % случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 40,8 % от общей смертности. У женщин того же возраста доля ИБС и инсульта равна 85% смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и 45,4 % общей смертности (Дмитриев В.В и соавт., 2001).

В многочисленных исследованиях показано, что с помощью регулярной терапии гипотензивными препаратами можно на 40–50% снизить смертность от мозгового инсульта и на 15–20% от инфаркта миокарда (Burt V.L. et al., 1995; Dahlof B., 1998; Hansson L. et al., 1998). Однако, несмотря на большой арсенал эффективных гипотензивных препаратов, доля больных, у которых удается нормализовать АД, не превышает 27 % (Burt V.L. et al., 1995).

Совершенствование гипотензивной терапии является важнейшей задачей, стоящей перед современной кардиологией (Чазов Е.И. 2005)

В связи с вышесказанным особый интерес представляет иАПФ трандолаприл, по некоторым литературным данным обладающий рядом преимуществ перед другими препаратами этой группы. Так, гипотензивный эффект одной дозы трандолаприла сохраняется дольше, чем у других иАПФ, препарат обладает преимуществами у больных с ГБ в сочетании с ожирением, ИНСД, сниженной функцией почек. Однако литературные сообщения по этому вопросу немногочисленны и противоречивы, и трандолаприл является

гипотензивным препаратом недостаточно хорошо знакомым отечественным кардиологам.

Все вышеизложенное позволяет считать проведение предлагаемого исследования целесообразным и своевременным.

**Цель исследования** – изучение эффективности трандолаприла (Готген-Abbott Laboratories) при гипертонической болезни II стадии без сопутствующей патологии и при сочетании с ожирением, инсулиннезависимым сахарным диабетом и начальной стадией хронической почечной недостаточности.

**Задачи исследования:**

1. Сравнение эффективности и безопасности терапии трандолаприлом и эналаприлом при ГБ II ст. без сочетанной патологии.
2. Определение длительности действия одноразовой дозы трандолаприла (2мг) и эналаприла (10мг) при ГБ II ст без сочетанной патологии.
3. Сравнение эффективности трандолаприла и эналаприла при ГБ II ст в сочетании с ожирением I – II ст., ИНСД и начальной стадией ХПН.
4. Сравнительная оценка влияния 4-месячного лечения трандолаприлом и эналаприлом на гипертрофию миокарда, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка по показателям ЭХОКГ.
5. Сравнение воздействия 4-месячного лечения трандолаприлом и эналаприлом на толщину слоя интима-медиа сонной артерии по показателям УЗДГ МАГ.

**Научная новизна исследования**

Впервые в России проведено сравнительное исследование эффективности трандолаприла и эналаприла при гипертонической болезни без сопутствующей патологии и при сочетании с ожирением I–II ст., ИНСД и начальной стадией ХПН.

Показано, что при ГБ II ст. без сопутствующей патологии гипотензивная эффективность трандолаприла и эналаприла существенно не

различаются, при этом гипотензивное действие однократной дозы трандолаприла длится не менее 36 часов, эналаприла – не более 16 часов

Установлено, что при ГБ II ст. в сочетании с ожирением I-II ст и ИНСД трандолаприл как гипотензивный препарат обладает преимуществом перед эналаприлом. У пациентов с ГБ II ст. в сочетании с начальной стадией ХПН эффективность трандолаприла и эналаприла не различаются.

Побочные действия и аллергические реакции при лечении трандолаприлом встречаются реже, чем при лечении эналаприлом.

Показано, что в результате 4-месячного лечения трандолаприлом происходит обратное развитие гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка, а также уменьшение толщины слоя интима-медиа сонной артерии. По выраженности кардио- и церебропротективного эффекта трандолаприл превосходит эналаприл.

#### **Практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования указывают на то, что трандолаприл является препаратом выбора при лечении «забывчивых» больных, а также пациентов с низкой приверженностью к гипотензивной терапии.

Показано, что при лечении больных ГБ II ст. в сочетании с ожирением I-II ст. и ИНСД целесообразно применять иАПФ трандолаприл.

При 4-месячном использовании у пациентов с гипертонической болезнью II ст. трандолаприл обладает выраженным кардио- и церебропротективным эффектом, что определяет показания его применения у пациентов с гипертрофией и нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ, а также с поражением сосудов головного мозга.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Ингибитор АПФ трандолаприл является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с гипертонической болезнью. У пациентов с ГБ II ст. без сопутствующей патологии трандолаприл по гипотензивной активности равен эналаприлу. При сочетании ГБ II ст. с

ожирением I–II ст. и ИНСД трандолаприл как гипотензивный препарат имеет преимущества перед эналаприлом. Побочные действия и аллергические реакции при применении трандолаприла встречаются реже, чем при лечении эналаприлом.

2. Длительность действия однократной дозы трандолаприла – не менее 36 ч, эналаприла – не более 16 часов.
3. При длительном применении трандолаприл обладает выраженным кардио- и церебропротективным действием, что выражается в обратном развитии гипертрофии левого желудочка, улучшении его диастолической функции, а также в уменьшении толщины слоя интима-медиа сонной артерии.

#### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы кардиологических отделений ГКГ МВД России (г. Москва) и ГКБ № 19 г. Москвы.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы доложены на 7-й научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».

Диссертация апробирована на заседании научно-практического совета Главного клинического госпиталя МВД России (протокол № 7/2005 от 28 декабря 2005 г.)

**Публикации.** Основные положения диссертации представлены в пяти публикациях, одна из которых – в центральной печати.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 138 машинописных страниц, 30 таблиц, 23 рисунков. Список литературы включает 227 наименований работ, из них 51 отечественную и 176 зарубежных.

## II. Материал и методы исследования

### 1. Общая характеристика больных и организация исследования

В исследование вошли пациенты с эссенциальной гипертонией. Дифференциальная диагностика с вторичными АГ проводилась по двухэтапной схеме, рекомендованной ВКНЦ (2001).

Набор больных производился на базе ГКГ МВД РФ.

В исследование включены 147 больных с ГБ II ст., АГ 1–2 степени по классификации ВОЗ/МОГ (1999 г).

Среди обследованных пациентов 75 мужчин и 72 женщины. Возраст больных – от 38 до 57 лет (средний возраст –  $46,2 \pm 1,7$  года).

Пациенты, вошедшие в исследование, составили две группы. В группу I вошли 90 больных, леченных трандолаприлом в дозе 2–4 мг/сут. Группа II составлена 57 пациентами, получавшими эналаприл в суточной дозе 10–20 мг/сут.

Первый этап работы посвящен сравнительной оценке эффективности трандолаприла и эналаприла при 3-недельном курсе лечения.

Обе обследованные группы пациентов – группа I, леченная трандолаприлом, и группа II, леченная эналаприлом – составлены из 4-х аналогичных подгрупп, каждая из которых соответствует определенной задаче исследования.

- 1) гипертоническая болезнь без сопутствующей патологии (подгруппы I-1, II-1).
- 2) гипертоническая болезнь в сочетании с ожирением I–II ст. (подгруппы I-2, II-2).
- 3) гипертоническая болезнь в сочетании с сахарным диабетом (подгруппы I-3, II-3).
- 4) гипертоническая болезнь в сочетании с начальной стадией ХПН (подгруппы I-4, II-4).



Эффективность трандолаприла и эналаприла в указанных подгруппах оценивалась по результатам 3-недельного курса лечения с оценкой распространенности основных жалоб пациентов и средних показателей АД.

Для решения второй из поставленных перед исследованием задач – определения длительности действия однократной дозы исследуемых препаратов – у 15 из 25 с ГБ без сопутствующей патологии, получавших трандолаприл (подгруппа I-A) и у 12 из 15-й больных аналогичной подгруппы, получавших эналаприл (подгруппа II-A), на 15 день лечение было временно прервано с последующим тщательным контролем за пациентами.

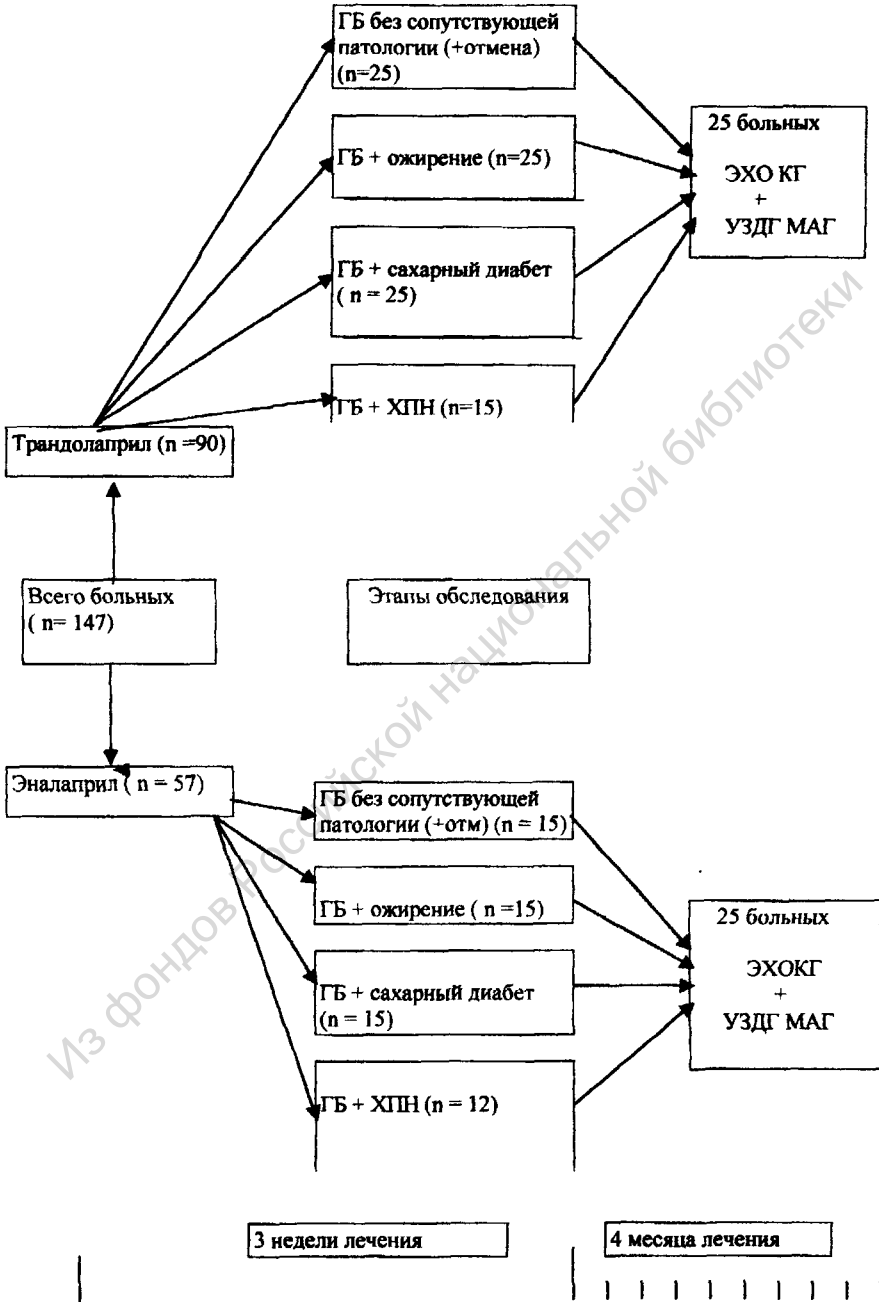
Методика определения длительности действия однократной дозы изученных препаратов, критерии диагностики ожирения, ИНСД, начальной стадии ХГН, использованные при подборе пациентов в соответствующие подгруппы, приводятся в разделе «Методы исследования».

Вторым этапом работы явилась сравнительная оценка эффективности трандолаприла и эналаприла при долгосрочном их применении, для чего у 25 пациентов, получавших трандолаприл, и у 25 пациентов, получавших эналаприл, лечение было продолжено на амбулаторном этапе на срок до 4 мес. С целью изучения кардио- и церебропротективных свойств трандолаприла и эналаприла до начала исследования и по его окончании пациенты были обследованы методом ЭХОКГ и УЗДГ магистральных артерий головы, описание которых приводится в разделе «Методы исследования».

По основным показателям – средний возраст, соотношение мужчин и женщин, степень АГ, средние величины ИМТ, содержания глюкозы и креатинина в крови – сравниваемые подгруппы пациентов, леченные трандолаприлом и эналаприлом, сопоставимы между собой.

Таким образом, решению каждой из стоящих перед исследованием задач соответствует исследование в определенной подгруппе пациентов, при этом все сравниваемые подгруппы сопоставимы между собой по основным показателям.

На рис. №1 в схематической форме приводится дизайн выполненного исследования.



## 2. Методы исследования.

Эффективность 3-недельного курса лечения исследуемыми препаратами у всех пациентов оценивалась по динамике клинической картины заболевания и уровню средних показателей САД и ДАД.

### *Оценка клинической картины*

При оценке клинической картины заболевания учитывали распространенность в подгруппе таких типичных для ГБ жалоб, как головная боль, головокружение, боли в сердце нестенокардического характера, слабость и утомляемость.

### *Суточное мониторирование артериального давления*

СМАД осуществлялось до начала и по окончании лечения трандолаприлом и эналаприлом. Использован портативный прибор TONOPORT V с регистрацией АД осциллометрическим методом.

Используя данные СМАД, мы оценили также особенности суточного ритма АД на фоне проведенного лечения. С этой целью в обеих группах – группе I, леченной трандолаприлом (90 больных) и группе II, леченной эналаприлом (57 больных), было определено количество «дишперов», «нондишперов», «овердипперов» и «найтпикеров» до начала лечения и по окончании его.

### *Методика определения длительности действия однократной дозы исследованных препаратов*

Для решения данной задачи на 15-й день лечения препараты временно отменяли под тщательным контролем исследователя, включавшим осмотр пациента, оценку его жалоб и контроль АД каждые 2 ч (за исключением периода сна). При повышении АД на 10 мм. рт. ст. и более от исходных цифр лечение возобновлялось.

Критерием длительности действия однократной дозы препарата служило время, прошедшее от последнего приема препарата до повышения артериального давления на 10 мм рт. ст.

### *Оценка степени ожирения*

Оценка степени ожирения у пациентов соответствующих подгрупп проводилась по ИМТ с использованием классификации, предложенной Шурыгиным Д.Я. и соавт. (1980).

### *Критерии диагностики сахарного диабета*

Критериями диагностики сахарного диабета (ВОЗ, 1999 г) служили:

- 1) показатели глюкозы крови натощак, превышающие 6,1 ммоль/л;
- 2) показатели глюкозы крови более 11,1 ммоль/л через 2 ч после глюкозотолерантного теста или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия).

### *Критерии диагностики начальной стадии ХПН*

Начальная стадия ХПН диагностировалась по уровню креатинина в крови. В исследование вошли пациенты с содержанием креатинина в крови 96–130 ммоль/л (норма 50–95 ммоль/л).

### *ЭХОКГ исследование*

Эхокардиография выполнялась в отделении УЗИ-диагностики ГКГ МВД РФ. Исследование осуществлялось в М-, В- и импульсно-доплеровском режимах на ультразвуковом аппарате Acuson Sequoia-512 (США) датчиками 3,5, 2,5 и 2,0 МГц.

Толщину стенок левого желудочка и размеры полостей сердца определяли из парастеральной позиции.

Измерение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка осуществлялось чуть ниже створок митрального клапана по стандартной методике.

Конечно-систолический и конечно-диастолический объемы левого желудочка вычислялись автоматически с последующим автоматическим расчетом показателей ударного объема и фракции выброса левого желудочка.

Массу миокарда левого желудочка вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастерального доступа по формуле R. Devereux и N. Reichek.

Диастолическая функция левого желудочка оценивалась по максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения (Е), максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения (А), их соотношению (Е/А), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР).

#### *Ультразвуковая диагностика магистральных артерий головы*

Исследование выполнялось в отделении ультразвуковой диагностики ГКГ МВД РФ.

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводили на аппаратах Acuson (Sequoia)-512, Acuson 128 xp/10 (Siemens) с использованием линейных датчиков 5 МГц с применением цветного энергетического доплеровского картирования.

Измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии производилось на 1 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии, во внутренней и наружной сонных артериях – на 1 см дистальнее области бифуркации.

#### *Статистическая обработка полученных данных*

Обработка результатов проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 9,0 (SPSS inc. 1989–1999) на персональном компьютере PC-repentium-II 233 MHz. Использовался критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Внутригрупповые сравнения проводились непараметрическим методом Wilcoxon.

### **III. Результаты исследования и их обсуждение**

#### **1. Побочные эффекты трандолаприла и эналаприла**

Первоначально в группу I вошли 93 пациента. Однако, на 4–5-й день приема препарата у 3 (3,2 %) из них появился навязчивый сухой кашель. В связи с этим трандолаприл был заменен на другой гипотензивный препарат, и пациенты выбыли из исследования. Таким образом, в исследовании осталось 90 больных, леченных трандолаприлом.

В группе больных, получавших эналаприл (группа II), изначально присутствовали 63 пациента. У 4 (6,3 %) из них на 4–5 день приема препарата

появился навязчивый сухой кашель. Кроме того, у 2 (3,1 %) пациентов отмечена аллергическая реакция в виде бронхоспазма. Во всех 6 случаях эналаприл был заменен на другой гипотензивный препарат, и пациенты исключены из исследования. Таким образом, в исследовании осталось 57 пациентов, леченных эналаприлом.

Согласно полученным данным распространенность характерного для всех иАПФ побочного действия - кашля - среди пациентов, получавших трандолаприл, меньше, чем в группе, леченной эналаприлом -3,2% и 6,3% соответственно. Кроме того, среди пациентов, получавших эналаприл, 3,1 % случаев отмечена аллергическая реакция в виде бронхоспазма.

Полученные результаты совпадают с имеющимися в литературе данными по этому вопросу (Wiseman L., 1994; Con Duc L. 1992).

**2. Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии без сопутствующей патологии.**

Таблица 1

Динамика клинической картины заболевания  
( $\Delta$  % – уменьшение распространенности симптома)

Клинические симптомы	Трандолаприл ( $\Delta$ %)	Эналаприл ( $\Delta$ %)
Головные боли	40	33,3
Головокружение	44	40
Боли в области сердца нестенокардического характера	32	33,3
Слабость, утомляемость	44	40
Отсутствие жалоб	76	73,3

Таблица 2

Динамика АД ( $\Delta$  мм рт ст- уменьшение средних показателей АД)

$\Delta$ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	26,0 $\pm$ 3,9 (p < 0,01)	23,5 $\pm$ 2,2 (p < 0,01)
ДАД	11,6 $\pm$ 3,2 (p < 0,01)	11,8 $\pm$ 2,3 (p < 0,01)

Очевидно, что оба исследуемых препарата оказывают благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания и средние показатели АД. При этом выраженность гипотензивного эффекта трандолаприла и эналаприла одинаковы, что совпадает с литературными данными, согласно которым по силе гипотензивного эффекта трандолаприл сравним с эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом и фозиноприлом (Gosse P. 1990, Vaur L. 1995).

### 3. Эффект кратковременной отмены трандолаприла (n=15) и эналаприла (n=12) у пациентов с гипертонической болезнью

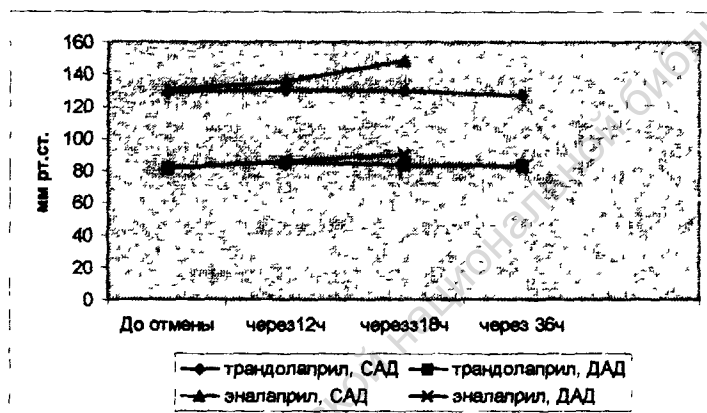


Рис. 2 Изменения АД у пациентов с ГБ до и после отмены трандолаприла и эналаприла

Из представленных данных очевидно, что на фоне отмены трандолаприла АД практически не изменилось в течение 36 ч. В то же время при лечении эналаприлом через 12 ч после приема последней дозы препарата средние показатели АД с исходного уровня 130,1/81,4 мм рт. ст. повысились до 135/85,7 мм рт. ст., а еще через 6 ч наблюдения средние показатели АД были уже на уровне 148,4/90,2 мм рт. ст. У 4 больных появились головные боли.

Таким образом, согласно полученным данным, длительность действия однократной дозы трандолаприла – не менее 36 ч, эналаприла – не более 16 ч.

Для объяснения полученных результатов, следует привлечь следующие литературные данные. Концентрация трандолаприла в плазме достигает максимума через 6 ч после приема препарата внутрь. Терминальный период полувыведения трандолаприлата, который отражает его элиминацию после диссоциации из комплекса с мембранными АПФ, превышает 100 ч (Con Duc L., Brunner H., 1992).

По длительности эффективного периода полувыведения трандолаприлат значительно превосходит большинство ингибиторов АПФ, поэтому антигипертензивный эффект трандолаприла более длителен (Conen H., Brunner H., 1995). Отношение «остаточный эффект/максимальный эффект» у трандолаприла значительно выше, чем у других ингибиторов АПФ (F-Zannad, 1996). Следовательно, трандолаприл обеспечивает более равномерное снижение АД в течение суток, чем все другие и АПФ.

Хорошо известно, что многие больные ГБ забывают или не хотят ежедневно принимать антигипертензивные препараты. Таким «забывчивым» и «недисциплинированным» пациентам крайне важно назначать препараты со сверхдлительным действием, которые позволяют контролировать АД даже в тех случаях, когда больной пропускает прием очередной дозы препарата.

Полученные нами результаты в совокупности с данными литературы позволяют отнести к таким препаратам трандолаприл.



4. Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ожирением

Таблица 3

Динамика клинической картины заболевания  
( $\Delta$  % – уменьшение распространенности симптома)

Клинические симптомы	Трандолаприл ( $\Delta$ %)	Эналаприл ( $\Delta$ %)
Головные боли	48	33,3
Головокружение	48	33,3
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	26,7
Слабость, утомляемость	60	40
Отсутствие жалоб	80	66,7

Таблица 4

Динамика АД ( $\Delta$  мм рт. ст. – уменьшение средних показателей АД)

$\Delta$ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	24,5 $\pm$ 3,9 (p < 0,01)	18,7 $\pm$ 2,5 (p < 0,05)
ДАД	10,4 $\pm$ 1,6 (p < 0,01)	8,1 $\pm$ 2,4 (p < 0,05)

В обеих подгруппах отмечены благоприятные изменения клинической картины заболевания. Однако среди пациентов, получавших трандолаприл, эти изменения более выражены, чем у больных, леченных эналаприлом (табл. 3). Более выраженным было воздействие трандолаприла и на средние показатели АД (табл. 4).

Полученные результаты можно объяснить используя следующие литературные данные. Известно, что по индексу липофильности трандолаприл превосходит все другие ингибиторы АПФ, за исключением фозиноприла (Copen H., Brunner H., 1993). Активный диацидный метаболит трандолаприла – трандолаприлат – отличается высокой липофильностью, что позволяет ему легко проникать в ткани и тормозить активность АПФ не только в крови, но и в

органах и тканях. Таким образом, трандолаприл подавляет активность не только циркулирующей ренин-ангиотензинной системы, но и тканевых РААС, играющих большую роль в возникновении артериальной гипертензии (Brown N., Badel M., 1988).

**5 Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ИНСД.**

Таблица 5

Динамика клинической картины заболевания  
(Δ % – уменьшение распространенности симптома)

Клинические симптомы	Трандолаприл (Δ %)	Эналаприл (Δ %)
Головные боли	48	26,7
Головокружение	48	40
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	26,7
Слабость, утомляемость	60	40
Отсутствие жалоб	68	66,7

Таблица 6

Динамика АД (Δ мм рт. ст. – уменьшение средних показателей АД)

Δ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	29,5 ± 3,5 (p < 0,01)	20,4 ± 2,1 (p < 0,05)
ДАД	13,6 ± 3,7 (p < 0,01)	9,1 ± 2,0 (p < 0,05)

Очевидно, что оба изученных препарата в данных подгруппах оказывают благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания, однако эффективность трандолаприла у этого контингента больных выше (табл. 5). Воздействие на средние показатели АД у трандолаприла также выше, чем у эналаприла (табл. 6).

Судя по данным литературы, у трандолаприла есть основания для преимущества перед эналаприлом у больных ГБ в сочетании с ИНСД. Результаты двух рандомизированных сравнительных исследований с использованием зугликемического клэмпинг теста свидетельствуют о том, что у пациентов с ГБ в сочетании с ИНСД трандолаприл значительно увеличивает чувствительность тканей к инсулину, причем выраженность данного эффекта сохраняется в течение достаточно длительного периода (Aranda P., Aranda F.J., 1996). Повышение чувствительности тканей к инсулину с последующим снижением содержания его в крови может реализоваться в гемодинамический эффект за счет прямой вазодилатации в тканях, чувствительных к инсулину, в первую очередь в мышечной ткани (Aranda P., Aranda F.J., 1996), замедления распада брадикинина с увеличением его концентрации в крови, снижения уровня катехоламинов в крови, уменьшения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, уменьшения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (Freslon J., Pourageand F., 1992).

Кроме того, мы обратили внимание на следующее обстоятельство. Средняя величина ИМТ в обеих подгруппах меньше, чем при ожирении, но больше, чем в норме, т.е. соответствует определению «избыточный вес». При этом средние величины ИМТ в обеих подгруппах одинаковы: 25,5 – в подгруппе I-3, леченной трандолаприлом, и 24,5 – в подгруппе II-3, леченной эналаприлом. Увеличение количества жировой ткани, повышенное сродство к которой, как известно, имеет трандолаприл, можно считать еще одним из объяснений более выраженной гипотензивной эффективности трандолаприла по сравнению с эналаприлом у пациентов данной подгруппы.

**6. Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=15) и эналаприлом (n=12) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с начальной стадией ХПН**

Таблица 7

Динамика клинической картины заболевания  
( $\Delta$  % уменьшение распространенности симптома)

Клинические симптомы	Трандолаприл ( $\Delta$ %)	Эналаприл ( $\Delta$ %)
Головные боли	40	33,3
Головокружение	50	50
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	41,7
Слабость, утомляемость	53,3	50
Отсутствие жалоб	80	75

Таблица 8

Динамика АД ( $\Delta$  мм рт. ст. уменьшение средних показателей АД)

$\Delta$ мм рт ст	Трандолаприл	Эналаприл
САД	24,0 $\pm$ 4,2 (p < 0,01)	25,3 $\pm$ 2,1 (p < 0,01)
ДАД	11,7 $\pm$ 4,1 (p < 0,01)	11,7 $\pm$ 2,2 (p < 0,01)

Согласно полученным результатам, у пациентов с ГБ II ст. в сочетании с начальной стадией ХПН оба изученных препарата оказывают выраженное благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания и цифры АД. Эффективность трандолаприла и эналаприла у данного контингента больных одинакова.

По литературным данным на гипотензивную активность ингибитора АПФ при начальной стадии ХПН влияют два фактора – нефропротективная активность препарата и степень его кумуляции в организме (Danielson B, Querin S, 1994). Полученные результаты, показывают, что выраженность этих факторов у трандолаприла и эналаприла на начальной стадии ХПН при 3-недельном лечении не различаются.

## 7. Влияние трандолаприла и эналаприла на степень ночного снижения АД

Таблица 9

Разделение пациентов в зависимости от СНС в группе I (леченные трандолаприлом) до начала и по окончании 3-недельного курса лечения (n = 90)

Степень ночного снижения АД (СНС)	До начала лечения	По окончании лечения
дипперы	50 (55,6 %)	61 (67,8 %)
нон-дипперы	24 (26,7 %)	22 (24,4 %)
овер-дипперы	14 (15,6 %)	7 (7,8 %)
найт-пикеры	2 (2,2 %)	0

Таблица 10

Разделение пациентов в зависимости от СНС в группе II (леченные эналаприлом) до начала и по окончании 3-недельного курса лечения (n = 57)

Степень ночного снижения АД (СНС)	До начала лечения	По окончании лечения
дипперы	29 (50,9 %)	36 (63,1 %)
нон-дипперы	16 (28,1 %)	14 (24,6 %)
овер-дипперы	10 (17,5 %)	7 (12,2 %)
найт-пикеры	2 (3,5 %)	0

Полученные результаты показывают, что в результате 3-недельного лечения трандолаприлом и эналаприлом наряду с уменьшением средних показателей произошла нормализация степени ночного снижения АД, что проявляется увеличением количества «дипперов» в обеих группах. Подобные изменения в современной литературе рассматриваются как критерий эффективности лечения гипертонической болезни (Кобалава Ж.Д., 2004).

**IV. Эффективность 4-месячного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=25) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии**

Таблица 11

Динамика эхоструктурных показателей сердца в результате 4-месячного лечения трандолаприлом у больных ГБ

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения (4 мес)	$\Delta$ (%)	P
ТМЖП, см	1,45 ± 0,06	1,29 ± 0,05	-11,0	< 0,05
ТЗСЛЖ, см	1,32 ± 0,05	1,19 ± 0,04	-9,9	< 0,05
Масса миокарда, г	203,8 ± 6,5	185,3 ± 6,4	-9,1	< 0,05
ИММ, г/м <sup>2</sup>	87,8 ± 2,3	80,9 ± 2,2	-7,9	> 0,05

Таблица 12

Динамика эхокардиографических показателей сократительности миокарда на фоне 4-месячного лечения трандолаприлом

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения (4 мес)	$\Delta$ (%)	P
ЧСС уд/мин	74,6 ± 2,3	75,4 ± 1,7	+1,1	> 0,05
КСРЛЖ, см	3,41 ± 0,15	3,22 ± 0,13	-5,6	> 0,05
КДРЛЖ, см	4,92 ± 0,3	4,61 ± 0,29	-6,3	> 0,05
ФВ %	63,1 ± 2,3	65,8 ± 2,5	+4,3	> 0,05

Таблица 13

Динамика показателей диастолической функции левого желудочка на фоне 4-месячного лечения трандолаприлом

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения (4 мес)	$\Delta$ (%)	P
E зам, мс	236,2 ± 5,3	219,2 ± 4,9	-7,2	< 0,05
E/A	0,81 ± 0,03	1,12 ± 0,03	+38,3	< 0,01
ВИР, мс	120,5 ± 3,2	109,4 ± 2,7	-9,2	< 0,05

Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате 4-месячного лечения трандолаприлом уменьшается степень гипертрофии миокарда (табл. 11) и нормализуется диастолическая функция левого желудочка как следствие преимущественного увеличения скорости раннего диастолического наполнения (табл. 13). При этом систолическая функция миокарда остается неизменной (табл. 12).

Динамика изученных показателей в результате 4-месячного лечения эналаприлом (табл. 14, 15, 16) имеет однонаправленный характер, однако менее выражена, чем в группе пациентов, леченных трандолаприлом.

Таблица 14

Динамика эхоструктурных показателей сердца в результате 4-месячного лечения эналаприлом у больных ГБ

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения (4 мес)	$\Delta$ (%)	P
ТМЖП, см	$1,30 \pm 0,17$	$1,27 \pm 0,14$	-2,3	$> 0,05$
ТЗСЛЖ, см	$1,31 \pm 0,14$	$1,29 \pm 0,11$	-1,5	$> 0,05$
Масса миокарда, г	$220,2 \pm 7,9$	$208,2 \pm 7,2$	-5,4	$> 0,05$
ИММ, г/м <sup>2</sup>	$86,1 \pm 2,8$	$80,3 \pm 2,5$	-6,7	$> 0,05$

Таблица 15

Динамика эхокардиографических показателей сократительности миокарда на фоне 4-месячного лечения эналаприлом

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения (4 мес)	$\Delta$ (%)	P
ЧСС (уд/мин)	$72,3 \pm 2,3$	$70,8 \pm 1,8$	-2,1	$> 0,05$
КСРЛЖ, см	$3,37 \pm 0,17$	$3,10 \pm 0,14$	-8,0	$> 0,05$
КДРЛЖ, см	$4,81 \pm 0,3$	$4,21 \pm 0,29$	-12,5	$< 0,05$
ФВ %	$62,9 \pm 2,5$	$64,9 \pm 2,6$	+3,2	$> 0,05$

Таблица 16

Динамика показателей диастолической функции левого желудочка на фоне 4-месячного лечения эналаприлом

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения (4 мес)	$\Delta$ (%)	P
Е зам, мс	$240,5 \pm 5,3$	$230,2 \pm 4,5$	-4,3	$> 0,05$
Е/А	$0,84 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,03$	+15,5	$< 0,05$
ВИР, мс	$120,3 \pm 3,6$	$112,5 \pm 3,5$	-6,5	$> 0,05$

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными. Способность ингибиторов АПФ вызывать обратное развитие

ремоделирования сердца у пациентов с ГБ описана в литературе (Guller B., Hall J., 1994).

Кроме того, на фоне 4-месячного применения трандолаприла и эналаприла произошло уменьшение толщины слоя интима-медиа сонной артерии.



Рис 3 Изменение толщины слоя интима-медиа сонной артерии в результате 4 месячной терапии трандолаприлом ( $p \leq 0,05$ )

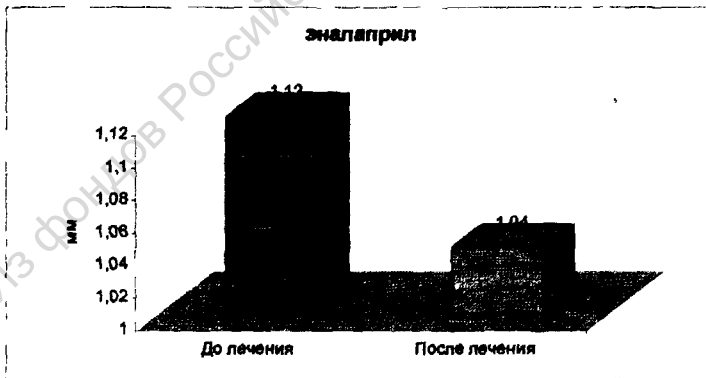


Рис 4 Изменение толщины слоя интима-медиа сонной артерии в результате 4-месячной терапии эналаприлом ( $p > 0,05$ )

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ГБ в результате 4-месячного лечения трандолаприлом и эналаприлом происходит



обратное развитие ремоделирования сердца и крупных сосудов, что выражается в снижении степени гипертрофии и улучшении диастолической функции ЛЖ, а также уменьшения слоя толщины интима-медиа.

Выявленные преимущества трандолаприла перед эналаприлом по выраженности кардио- и церебропротективного эффекта можно объяснить тем, что сравниваемые подгруппы составлены из пациентов, имеющих ГБ в сочетании с ожирением, сахарным диабетом, т.е. больных, у которых, как показывают результаты нашего исследования, трандолаприл обладает заметным преимуществом перед эналаприлом.

### **Выводы**

1. При ГБ II ст без сопутствующей патологии трандолаприл и эналаприл обладают достаточной и одинаково выраженной гипотензивной активностью. Побочные действия и аллергические реакции при использовании трандолаприла встречаются реже.
2. Длительность действия однократной дозы трандолаприла – не менее 36 ч, эналаприла – не более 16 ч.
3. При ГБ II ст. в сочетании с ожирением I-II ст. и ИНСД эффективность трандолаприла выше, чем эффективность эналаприла. У пациентов с ГБ II ст. в сочетании с начальной стадией ХПН эффективность трандолаприла и эналаприла не различается.
4. При 4-месячном применении трандолаприл в большей степени, чем эналаприл, уменьшает гипертрофию миокарда и улучшает диастолическую функцию левого желудочка.
5. По степени уменьшения толщины слоя интима-медиа трандолаприл при 4-месячном использовании превосходит эналаприл.

### **Практические рекомендации**

1. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое использование трандолаприла при лечении ГБ II ст. как без сопутствующей патологии, так и в сочетании с ожирением, ИНСД.

2. Трандолаприл является средством выбора при лечении так называемых «забывчивых» больных и пациентов с низкой приверженностью к терапии.
3. Рекомендуется широко использовать трандолаприл для профилактики ремоделирования сердца и магистральных артерий головы при гипертонической болезни.

**Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Минникова Т.Н., Теблов К.И. Особенности эффективности ингибитора АПФ «Гоптена» (трандолаприл) в лечении больных гипертонической болезнью. Сборник трудов 7-й научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» ГКГ МВД РФ. М., 2005. С. 343.
2. Минникова Т.Н., Теблов К.И., Макоева Л.Д., Тайбер Г.С., Макарова Т.П. Эффективность ингибитора АПФ «Гоптена» у больных с гипертонической болезнью. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию Главного клинического госпиталя МВД России, М, 2002. С. 227.
3. Минникова Т.Н., Теблов К.И., Макоева Л.Д. Применение и АПФ Гоптена у больных с гипертонической болезнью. Материалы XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М, 2004. С.252.
4. Минникова Т.Н., Теблов К.И. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента трандолаприл у больных гипертонической болезнью. Сборник трудов восьмой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» ГКГ МВД РФ, М, 2006. С. 433.
5. Минникова Т.Н., Теблов К.И. Сравнительная оценка эффективности трандолаприла и эналаприла у больных гипертонической болезнью. Вестник МВД. № 2 (21). С.20–22. М. 2006.

Из фондов Российской национальной библиотеки

Формат А5  
Бумага офсетная N I-80 г/м<sup>2</sup>  
Усл. печ. л. 0,8 Тираж 100 экз.  
Заказ № 31

Отпечатано в РИО МГМСУ  
Изд. лицензия ИД № 04993  
от 04.06.01 года  
Москва, 103473,  
Делегатская ул., 20/1

2006A

11407

№ 11407

Из фондов Российской национальной библиотеки