

# Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией

Е.Н. Амосова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, профилактика ишемической болезни сердца, комбинированная антигипертензивная терапия, амлодипин, периндоприл

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются причиной каждого третьего случая смерти в мире, и по прогнозу ВОЗ к 2020 г. этот показатель возрастет до 37 %. Примерно половина случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе обусловлена непосредственно ишемической болезнью сердца (ИБС), то есть острыми коронарными синдромами. Кроме того, ИБС лежит в основе более половины случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая также относится к числу самых частых причин возникновения сердечно-сосудистой смерти.

Как показали результаты многочисленных обсервационных эпидемиологических исследований и их метаанализов, повышенное артериальное давление (АД), как диастолическое, так и систолическое, ассоциируется с возрастанием риска развития инсульта, всех форм ИБС, ХСН, хронической почечной недостаточности, расслоения аорты и других поражений экстракардиальных артерий и сопряжено с увеличением сердечно-сосудистой смертности. Причем эта связь имеет линейный характер, начиная с уровня АД 110/70 мм рт. ст. [20, 30, 35].

В 80–90 гг. XX века был проведен ряд проспективных плацебо-контролируемых исследований, которые убедительно доказали, что снижение АД у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с помощью медикаментозной терапии позволяет значительно уменьшить количество фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. При этом, однако, уменьшение частоты возникновения инсульта было значительно более выраженным, чем ИБС. По данным ряда относительно ранних проспективных плацебо-контролируемых исследований, лечение  $\beta$ -адреноблокаторами и/или тиазидными диуретиками вообще не сопровождалось достоверным снижением количества случаев и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), и фатальной ИБС («Veterans Administration» [33], «The Australian National Blood Pressure Study»

[2], «Medical Research Council» [21], NER, J. Coore [6, 7]). Сходные результаты получены в более поздних плацебо-контролируемых исследованиях у больных пожилого возраста с изолированной систолической АГ с применением антигипертензивной терапии на основе дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) – STONE [12] и Syst-EUR [29]. В целом же, по данным метаанализа R. Collins и S. McMahon [5], относительно небольшое – на 5–6 мм рт. ст. – снижение диастолического АД в ходе антигипертензивного лечения, главным образом, тиазидными диуретиками или/и  $\beta$ -адреноблокаторами приводило к уменьшению количества инсульта на 38 %, что примерно соответствовало результатам эпидемиологических исследований (35–40 % [20]), а количества случаев ИБС – лишь на 16 %, тогда как, исходя из данных эпидемиологических исследований, сокращение числа случаев ИБС должно было быть значительно большим – на 20–25 % [20]. Более выраженное положительное влияние антигипертензивной терапии на уменьшение частоты развития инсульта, по сравнению с частотой развития ИБС (соответственно на 37 и 21 % относительно группы плацебо или контроля) при снижении систолического АД на 12–13 мм рт. ст. в течение 4 лет отмечено также в более позднем метаанализе J. He и P. Whelton [16] десяти контролируемых исследований, в которые вошли в общей сложности 18 542 больных, преимущественно (в 8 исследованиях) с систоло-диастолической АГ.

Причины такой ограниченной эффективности антигипертензивной терапии в предупреждении коронарных событий остаются не вполне понятными. С учетом важной роли в патогенезе ИБС гипер-, дислипидемии и инсулинорезистентности ее склонны были объяснять неблагоприятным «метаболическим профилем» тиазидных диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов. Это поставило вопрос о возможности повышения эффективности профилактики ИБС и ее фатальных осложнений у больных с АГ путем при-

менения более «новых» антигипертензивных препаратов – БКК и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как метаболически нейтральных и оказывающих положительное влияние на показатели функции эндотелия и ремоделирования сосудов.

Результаты трех многоцентровых исследований STOP-Hypertension-2 [14], CAPPP [15], UKPDS (исследование у больных с сахарным диабетом 2-го типа [31]), а также их метаанализа, в который вошли данные о более чем 16 000 больных (Blood Pressure Lowering Trials [3]), показали, что антигипертензивная терапия на основе БКК и ИАПФ не имела преимуществ во влиянии на частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий перед традиционным лечением тиазидными диуретиками или/и  $\beta$ -адреноблокаторами. Однако следует отметить, что в этих исследованиях использовали относительно «старые» ИАПФ – каптоприл, эналаприл и лизиноприл, которые при недостаточной эффективности комбинировали с тиазидными диуретиками. В то же время во втором австралийском исследовании (ANBP-2 [36]) у 6083 больных пожилого возраста с АГ при одинаковом антигипертензивном эффекте лечение на основе ИАПФ (в 35 % с добавлением других препаратов –  $\beta$ -адреноблокаторов, БКК или  $\alpha$ -адреноблокаторов) ассоциировалось с уменьшением суммарной частоты случаев смерти от любых причин и сердечно-сосудистых событий (включая ХСН и клинически значимые поражения экстракоронарных и экстрацеребральных артерий) на 11 % ( $P < 0,05$ ), преимущественно за счет нефатального ИМ, по сравнению с таковой при лечении на основе тиазидных диуретиков (в 33 % в сочетании с другими препаратами). При этом отмечали отчетливую тенденцию к увеличению количества случаев развития фатального инсульта. Как и в более ранних исследованиях, общая и сердечно-сосудистая летальность в обеих группах была одинаковой.

Что касается БКК, то результаты метаанализа «Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration» [3] 6 рандомизированных исследований, в которых лечение на основе дигидропиридиновых и недигидропиридиновых БКК сравнивали с терапией на основе тиазидных диуретиков или  $\beta$ -адреноблокаторов, не продемонстрировал существенных различий между антигипертензивными режимами по общей и сердечно-сосудистой летальности. При этом, однако, при использовании БКК отмечали достоверно меньшую частоту развития инсульта (на 13 %) и большую – ИБС (на 12 %).

Хотя метаанализы позволяют увеличить число наблюдений и, благодаря этому, в части случаев

выявить статистически достоверные различия, которые не удавалось обнаружить в отдельных исследованиях, по своей информативности они, безусловно, уступают индивидуальным многоцентровым проектам с едиными критериями включения и исключения и методикой лечения. Поэтому дать окончательную сравнительную оценку влияния различных классов антигипертензивных препаратов на возникновение сердечно-сосудистых осложнений АГ, прежде всего связанных с ИБС, было призвано крупнейшее многоцентровое исследование ALLHAT [1]. Оно охватило 33 351 больного старше 55 лет с АГ I–II степени и одним или более фактором риска развития ИБС. Больные получали терапию на основе либо хлорталидона, либо амлодипина, либо лизиноприла. При недостаточной антигипертензивной эффективности монотерапии в лечение включали или резерпин, или клонидин, или атенолол, а в качестве третьего препарата – гидралазин. Как показали полученные результаты, суммарная частота смерти от ИБС и нефатального ИМ (первичная конечная точка) за пятилетний период наблюдения в трех группах больных была практически одинаковой. Однако существенные отличия обнаружены в количестве случаев инсульта и впервые возникшей ХСН – вторичных конечных точках исследования ALLHAT. Частота развития инсульта у получавших терапию на основе хлорталидона оказалась на 15 % меньше, чем у получавших лизиноприл ( $P < 0,05$ ), существенно не отличаясь от таковой у получавших амлодипин. Терапия диуретиком ассоциировалась с достоверно меньшей, по сравнению с лечением как лизиноприлом, так и амлодипином, частотой развития ХСН. С учетом результатов исследования ALLHAT в последних (седьмых) рекомендациях Объединенной национальной комиссии США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного АД – JNC-7 [17] – препаратами первого ряда при неосложненной АГ названы тиазидные диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы.

Существенные ограничения, присущие исследованию ALLHAT, не позволяют считать его цель достигнутой. Так, при использовании хлорталидона систолическое АД было в среднем на 2 мм рт. ст. ниже, чем при использовании лизиноприла, и на 1 мм рт. ст. ниже, чем при использовании амлодипина, причем в первый год лечения эти различия составляли соответственно 4 и 2 мм рт. ст. В ряде публикаций [22] было указано на недостаточную обоснованность диагноза ХСН у включенных в исследование больных. Он ставился лечащим врачом, главным образом, на основании появления периферических отеков и не уточнялся комитетом по оце-

нке конечных точек, причем большинство таких случаев отмечено в ранние сроки после рандомизации, что в группах применения ИАПФ и БКК могло быть отчасти связано с отменой принимавшихся ранее диуретиков, а также с вазодилататорным эффектом амлодипина. Существенное влияние на результаты исследования ALLHAT могла оказать генетическая гетерогенность вошедших в него больных из-за включения значительного числа афроамериканцев, отличающихся повышенной чувствительностью к соли и низкой активностью ренина. Так, при ретроспективном анализе в подгруппе больных, в которую не вошли афроамериканцы, частота развития инсульта у лечившихся лизиноприлом и хлорталидом была одинаковой. Наконец, в данном исследовании, как и в подавляющем большинстве предыдущих подобных клинических исследований у больных с АГ, о сравнительной оценке эффективности представителей разных групп препаратов можно говорить лишь условно, так как в большинстве случаев (около 60 %) имела место комбинированная терапия. В данном случае нельзя считать удачным выбор использованных при этом препаратов второго ряда, которые в современной терапии АГ практически не применяются, что могло обусловить субоптимальный эффект. На целесообразность применения комбинаций антигипертензивных средств из 5 классов препаратов первого ряда с самого начала проведения медикаментозной терапии больных с АГ указывается как в современных американских (JNC-7) [17], так и в европейских [13] рекомендациях. В то же время, специально спланированные рандомизированные исследования сравнительной эффективности комбинированной терапии АГ до недавнего времени отсутствовали, а рекомендуемые в современных инструктивных документах комбинации препаратов для лечения АГ, кроме сочетания тиазидного диуретика с  $\beta$ -адреноблокатором, не имели под собой доказательной базы.

Особенно актуальным является поиск комбинации из «новых», метаболически нейтральных, антигипертензивных препаратов, которые были бы более эффективными, чем сочетание диуретика с  $\beta$ -адреноблокатором, у больных с неосложненной АГ, в том числе без клинически значимой ИБС, у которых нет четких показаний к выбору в качестве средств начальной терапии ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и БКК. У такой категории больных проблема первичной профилактики коронарных катастроф далека от решения.

Первым широкомасштабным рандомизированным исследованием такого рода стало закончившееся недавно многоцентровое англо-скандинавское

исследование исходов антигипертензивной терапии ASCOT-BPLA [8]. Его основной целью было сравнение влияния стандартной терапии комбинацией тиазидного диуретика с  $\beta$ -адреноблокатором атенололом и более современной комплексной терапии амлодипином и периндоприлом на частоту развития нефатального ИМ (включая так называемый «немой» ИМ) и фатальной ИБС (первичная комбинированная конечная точка) у больных с АГ без клинических признаков ИБС в начале наблюдения. Вторичными конечными точками были общая летальность, сердечно-сосудистая летальность, частота развития инсульта, суммарная частота развития нефатального ИМ, исключая «немой», и фатальной ИБС, частота развития всех коронарных событий, суммарная частота развития всех сердечно-сосудистых событий и процедур хирургической реваскуляризации. В исследование вошли 19 527 больных в возрасте 40–79 лет (в среднем 63 года) с АГ: с систолическим АД 160 мм рт. ст. и более и/или диастолическим АД 100 мм рт. ст. и более в случаях отсутствия предшествующей медикаментозной антигипертензивной терапии либо с систолическим АД 140 мм рт. ст. и более и/или диастолическим АД 90 мм рт. ст. и более на фоне медикаментозного лечения, а также имевшие не менее трех факторов сердечно-сосудистого риска. К последним отнесены мужской пол (81 % больных), возраст старше 55 лет (84 %), микроальбуминурия или протеинурия (62 %), гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ и/или эхокардиографии (55 %), курение (33 %), сахарный диабет 2-го типа (27 %), отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ИБС (26 %), отношение в плазме крови уровня общего холестерина к уровню холестерина липопротеинов высокой плотности 6 и более (14 %), инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) давностью более 3 мес (11 %), поражение периферических артерий (6 %). Критериями исключения были: перенесенный ИМ, стенокардия, не поддающиеся лечению аритмии, ХСН, инсульт или ТИА давностью до 3 мес, повышение уровня триглицеридов в крови более 4,5 ммоль/л, а также существенные отклонения гематологических и биохимических показателей. Для достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. для больных без сахарного диабета и менее 130/80 мм рт. ст. для больных с сахарным диабетом) в опытной группе дозу амлодипина повышали с 5 до 10 мг, затем при необходимости добавляли периндоприл, вначале 4 мг, затем 8 мг, а в контрольной группе титровали атенолол с 50 до 100 мг в сутки с последующим (по потребности) добавлением бендрофлумтиазида в дозе 1,25–2,50 мг. При

недостаточной эффективности в обеих группах в лечение включали доксазозин GITS 4–8 мг в сутки. В целом, комбинированную терапию на основе амлодипина и периндоприла (с доксазозином или без него) получали 85 % больных, на основе ателолола и тиазидного диуретика (с доксазозином или без него) – 91 %. Среднее количество использованных антигипертензивных препаратов составляло 2,2.

Через 5,5 года исследование ASCOT было прекращено досрочно по этическим причинам из-за существенных преимуществ «нового» режима антигипертензивной терапии. К его окончанию целевое систолическое АД было достигнуто в целом у 53 % больных и снизилось в среднем с 164/95 до 137/78 мм рт. ст. При этом АД было относительно немного – в среднем на 2,7/1,9 мм рт. ст. – но достоверно ниже при использовании терапии на основе амлодипина и периндоприла, чем на основе ателолола и тиазидного диуретика. К концу исследования АД в среднем составляло соответственно 136/77 и 138/79 мм рт. ст.

Различие (составлявшее 10 %) между группами в пользу амлодипина-периндоприла по первичной конечной точке – суммарной частоте развития нефатального ИМ, включая «немой», и смерти от ИБС – не достигло статистической достоверности. Этот факт исследователи объясняют меньшим, чем планировалось для получения достоверности, количеством больных, у которых успели развиться эти события до прекращения исследования (869 по сравнению с 1150). Анализ всех вторичных конечных точек показал существенное преимущество «нового» антигипертензивного режима по сравнению со «старым». Так, терапия амлодипином с периндоприлом ассоциировалась с уменьшением суммарной частоты развития нефатального ИМ, исключая «немой», и смерти от ИБС на 13 % ( $P=0,0458$ ), всех коронарных событий – на 13 % ( $P=0,007$ ), всех сердечно-сосудистых событий и хирургической реваскуляризации миокарда – на 16 % ( $P<0,0001$ ), общей летальности – на 11 % ( $P=0,0247$ ), сердечно-сосудистой летальности – на 24 % ( $P=0,001$ ), фатального и нефатального инсульта – на 23 % ( $P=0,0003$ ). При этом частота возникновения нестабильной стенокардии снизилась на 32 % ( $P=0,0115$ ) при одинаковой частоте стабильной стенокардии. Обращает на себя внимание значительное – на 30 % – уменьшение в ходе лечения амлодипином и периндоприлом числа случаев впервые выявленного сахарного диабета ( $P<0,0001$ ), а также риска развития хронической почечной недостаточности – на 15 % ( $P=0,0187$ ).

Значение результатов исследования ASCOT трудно переоценить. Впервые в многоцентровом

исследовании у больных с АГ без клинических признаков ИБС установлена возможность предупреждения коронарных катастроф и снижения общей летальности с помощью определенного режима антигипертензивной терапии – сочетания амлодипина с периндоприлом, по сравнению с результатами «традиционного» лечения ателололом и тиазидным диуретиком.

Чем же можно объяснить такой эффект? Прежде всего, более выраженным антигипертензивным действием комбинации «новых» препаратов. Этого однако, очевидно, недостаточно, поскольку, по данным проведенных ранее рандомизированных [3, 32] и проспективных обсервационных [18] исследований, снижение систолического АД в среднем на 2,7 мм рт. ст. способно уменьшать риск коронарных событий лишь примерно на 4–8 %, инсульта – на 10–14 %. Следовательно, преимущество современной комбинированной антигипертензивной терапии, кроме дополнительного снижения АД (что, безусловно, также очень важно), обусловлено иными, не связанными с этим, факторами.

Можно предположить, что определенный «дополнительный» клинический эффект имело отсутствие неблагоприятного влияния «новой» антигипертензивной терапии, по сравнению со «старой», на ряд важных метаболических показателей. Так, к концу наблюдения в группе амлодипина/периндоприла, по сравнению с группой ателолола/тиазидного диуретика, отмечены меньшая масса тела, более низкие уровни триглицеридов, глюкозы и креатинина и более высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови (все  $P<0,0001$ ).

Заслуживает внимания вопрос о возможности существования, помимо антигипертензивного, «дополнительного» защитного эффекта составляющих «нового» антигипертензивного режима – амлодипина и/или периндоприла. На сегодняшний день на этот вопрос, безусловно, нет однозначного ответа, однако анализ имеющихся данных доказательной медицины позволяет выдвинуть некоторые предположения.

В свете изложенных выше результатов весьма крупного по числу включенных больных исследования ALLHAT существование значительного защитного эффекта у амлодипина представляется сомнительным. Его результаты, в целом, соответствуют данным, полученным при ретроспективном анализе клинических исходов у вошедших в исследование VALUE [34] больных с АГ, которые получали терапию на основе амлодипина или валсартана и были полностью сопоставимы не только по основным

демографическим и клиническим показателям, но и по достигнутому на фоне лечения уровню АД. В этих группах не выявлено существенных отличий частоты развития сердечно-сосудистых событий в целом, а также ИМ, инсульта и общей летальности. При этом терапия на основе амлодипина ассоциировалась с повышенной частотой госпитализаций по поводу ХСН.

По иному обстоит дело с периндоприлом. Его клиническая эффективность во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была впервые установлена в исследовании PROGRESS [28]. Это было первое и единственное на сегодняшний день в мире законченное плацебо-контролируемое исследование по изучению возможности предупреждения повторных сосудистых церебральных катастроф у больных, которые перенесли инсульт или ТИА. В исследовании PROGRESS изучали эффективность применения периндоприла (престариума, «Servier», Франция) в дозе 4 мг в сутки, как изолированно, так и в сочетании с индапамидом (на усмотрение лечащего врача) в дополнение к общепринятой антитромбоцитарной терапии и антигипертензивной терапии – у больных с АГ. Его результаты показали, что лечение на основе периндоприла приводит к уменьшению риска развития повторных инсультов и ТИА (первичная конечная точка) на 28 % по сравнению с плацебо, нефатального ИМ – на 38 %, ХСН – на 26 %. Хотя у больных в целом такой эффект ассоциировался со значительным – в среднем на 9 мм рт. ст. – снижением систолического АД, он не зависел от наличия или отсутствия сопутствующей АГ.

Уменьшение количества сердечно-сосудистых событий при терапии периндоприлом получило подтверждение в крупнейшем многоцентровом исследовании EUROPA [9]. В него вошли 12 218 больных с подтвержденной ИБС относительно низкого риска, в том числе 27 % больных с АГ, которые, кроме исследуемого препарата (периндоприла или плацебо), получали адекватную профилактическую терапию антитромбоцитарными препаратами (92 %), статинами (69 %) и β-адреноблокаторами (62 %). Включение в лечение периндоприла (престариума) в дозе 8 мг в сутки в течение в среднем 2 лет привело к уменьшению суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и внезапной остановки сердца (первичная конечная точка) на 20 % ( $P=0,0003$ ), частоты развития фатального и нефатального ИМ – на 24 % ( $P<0,001$ ), развития ХСН – на 39 % ( $P=0,002$ ). Как и в исследовании PROGRESS, этот эффект не зависел от наличия или отсутствия АГ.

При оценке значения исследования ASCOT для клинической практики закономерно возникает вопрос: связан ли отмеченный в нем эффект периндоприла у больных с АГ с «эффектом класса», то есть является общим для всех ИАПФ или присущ только периндоприлу. Имеющиеся в нашем распоряжении к настоящему времени факты позволяют склониться в пользу последнего. Так, в исследовании TOMHS [24] у больных с мягкой АГ при лечении эналаприлом, по сравнению с терапией тиазидными диуретиками (хлорталидоном) или β-адреноблокаторами (ацебутололом), частота развития тяжелых сердечно-сосудистых событий и летальность были одинаковы. Отсутствовали также существенные отличия в частоте фатальных сердечно-сосудистых событий, как и фатальных ИМ и инсульта, при лечении больных с АГ эналаприлом или лизиноприлом (при необходимости в сочетании с тиазидным диуретиком) по сравнению с таковой при лечении β-адреноблокаторами (у части больных также с добавлением диуретика) в шведском исследовании STOP-Hypertension-2 [14]. Аналогичные результаты получены при применении в опытной группе каптоприла (при недостаточной эффективности – с добавлением тиазидного диуретика) в исследовании CAPPP [15]. Наконец, как уже было сказано, в крупном исследовании ALLHAT [1] антигипертензивная терапия на основе лизиноприла (у 39 % больных в сочетании с другими препаратами) не имела никаких преимуществ по сравнению с лечением хлорталидоном (у 40 % больных в рамках полифармакотерапии) в предупреждении фатальных и нефатальных коронарных событий и даже ассоциировалась с более высокой – на 10 % – частотой развития всех сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка, хирургическая реваскуляризация и стенокардия, требовавшая госпитализации), а также повышенным риском возникновения инсульта (на 15 %) и ХСН (на 19 %), все различия достоверны.

Особого внимания заслуживает недавно закончившееся исследование INVEST [25]. Его основной целью было сравнить суммарную частоту смерти и нефатальных ИМ и инсульта (первичная конечная точка) у больных с АГ в сочетании с ИБС ( $n=22\ 556$ ) при лечении комбинацией верапамила SR и трандолаприла с таковыми при терапии ателололом в сочетании с гидрохлортиазидом. Полученные результаты не обнаружили преимуществ влияния комбинации БКК с трандолаприлом, по сравнению со «старым» режимом антигипертензивной терапии, на первичную конечную точку, каждую из ее составляющих и частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Неэффективность трандолаприла для вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф отмечена также у больных с основным диагнозом ИБС в исследовании PEACE [27]. В него вошли 8100 больных в возрасте старше 50 лет с ангиографически документированной ИБС и сопутствующей АГ в 45 % случаев. Как показали его результаты, лечение трандолаприлом в дозе 4 мг в сутки не оказало существенного влияния на суммарную частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда по сравнению с таковыми при использовании плацебо. Отсутствовали и существенные различия в частоте каждой из составляющих этой первичной комбинированной конечной точки и общей летальности, несмотря на более выраженное снижение АД в группе трандолаприла (систолического – в среднем на 4,4 мм рт. ст., по сравнению с 1,4 мм рт. ст. в группе плацебо, диастолического – на 3,6 по сравнению с 2,4 мм рт. ст.,  $P < 0,001$ ). Следует подчеркнуть, что больные, вошедшие в исследование PEACE [14], были полностью сопоставимы с контингентом в исследовании EUROPA [9] по возрасту и частоте перенесенного ИМ, сопутствующих АГ и сахарного диабета, а также фонового приема антиагрегантных препаратов, статинов и  $\beta$ -адреноблокаторов. Сходные результаты были получены в исследовании QUITE [26] с участием 1740 больных с ИБС без АГ и дислипидемии, которым была выполнена коронарная ангиопластика или атерэктомия. Прием квинаприла в дозе 20 мг в сутки существенно не влиял на суммарную частоту случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и остановки сердца.

Таким образом, сегодня мы имеем достаточно убедительные основания утверждать, что, по сравнению с рядом препаратов ИАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, трандолаприл, квинаприл), только периндоприл обладает наиболее выраженной способностью предупреждать возникновение фатальных и нефатальных коронарных катастроф – у больных с АГ в сочетании с амлодипином. Такие результаты, полученные в контролируемых клинических исследованиях, можно объяснить выраженной липофильностью и высоким сродством периндоприла к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту, что определяет хорошее проникновение препарата в эндотелий и атеросклеротические бляшки [37]. Последнее способствует увеличению экспрессии NO-синтазы в венечных артериях [37], уменьшению пролиферации в бляшках неоинтимы и улучшению функции эндотелия [11]. Эти механизмы, очевидно, ответственны за установленную в ряде исследований [4, 10] способность периндоп-

рила предупреждать прогрессирование атеросклероза и уменьшать ишемию миокарда у больных с ИБС [23]. Важное клиническое значение имеет также способность периндоприла обеспечивать стойкую блокаду ангиотензинпревращающего фермента благодаря длительному периоду полужизни в плазме – 25–30 ч. Дозирование препарата один раз в сутки увеличивает приверженность больных к лечению.

Таким образом, на сегодняшний день убедительно продемонстрирована возможность уменьшить риск возникновения фатальной ИБС и ИМ, а также инсульта и смерти от любых причин у больных с АГ без клинических признаков ИБС путем использования, вместо традиционной антигипертензивной терапии атенололом и тиазидным диуретиком, комбинации более «новых» препаратов – амлодипина и периндоприла. Исходя из результатов проведенных многоцентровых рандомизированных исследований, это единственная комбинация препаратов из групп БКК и ИАПФ с доказанной способностью обеспечивать подобный эффект.

## Литература

1. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997.
2. Australian Therapeutic trial in Mild Hypertension Management Committee. Australian Therapeutic Trial in mild hypertension // *Lancet*. – 1980. – Vol. 1. – P. 1261-1267.
3. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1955-1964.
4. Candido R., Jandeleit-Dahm A., Cao Z. et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2002. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 30-32.
5. Collins R., Mc Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke coronary heart disease // *Brit. Med. Bull.* – 1984. – Vol. 50. – P. 272-278.
6. Coope J., Warrender T.S. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care // *Brit. Med. J.* – 1986. – Vol. 293. – P. 1145-1151.
7. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.
8. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. for ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Congress of ESC, Stockholm, 2005*.
9. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.
10. Fennessy P.A., Campbell J.H., Mendelsohn F.A., Campbell G.R.

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal model to human disease // Clin. Pharmacol. Physiology. – 1996. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 30-32.
11. Ghiadoni Magagna A., Versari D. et al. Different affect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1281-1286.
12. Gong L., Zhang W., Zhu I. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 14. – P. 1237-1245.
13. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
14. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: Swedish Trial in Old Patients with hypertension – 2 study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751-1756.
15. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity in hypertension: the CAPtopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.
16. He J., Whelton P.K. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (Suppl. 2). – P. 7-13.
17. The JNC-7 report. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
18. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
19. Lin L., Wang J.G., Gong L. et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese Patients with isolated systolic hypertension // J. Hum. Hypertension. – 1998. – Vol. 16. – P. 1823-1829.
20. Mcmahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke and CHD. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective Observational studies collected for the regression dilution bias // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 765-774.
21. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // Brit. Med. J. – 1985. – Vol. 29. – P. 97-104.
22. Meredith P.A., Elliott H.L., White W.B. Hypertension in patients at risk. – Mosby, 2003. – 109 p.
23. Moroshita T., Tsutsui M., Shimokawa H. et al. Long-term treatment with perindopril ameliorates dobutamine-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease // JPN. J. Pharmacology. – 2002. – Vol. 88. – P. 100-107.
24. Neaton J.D., Grimm R.H., Jr, Prineas R.S. et al. Treatment of mild hypertension study. Final results // JAMA. – 2004. – 1993. – Vol. 270. – P. 713-724.
25. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper De Hoff R.M. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease: the international Verapamil – Trandolapril Study (INVEST): A Randomised Controlled Trial // JAMA. – Vol. 290. – P. 2805-2816.
26. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 1058-1063.
27. Pitt B., Pfeffer M.A., Domanski M. et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition: results of the PEACE study // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 35. – P. 2058-2117.
28. PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
29. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 757-764.
30. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 598-615.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK PDS 39 // Brit. Med. J. – 1998. – Vol. 317. – P. 713-720.
32. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 386-392.
33. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // JAMA. – 1970. – Vol. 213. – P. 1143-1152.
34. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2049-2051.
35. Wilson P.W.F., Kannel W.B. Hypertension, other risk factors and risk of cardiovascular disease // Hypertension: Diagnosis and Management Pathophysiology / Eds. J.H. Laragh, B.M. Brenner. – 2nd. – N.Y.: Raven Press, 1995. – P. 99-114.
36. Wing L.M.H., Reid C.M., Lyan P. et al. for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 583-592.
37. Zhuo J., Mendelsohn F., Ohshi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT 1 receptor and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease // Hypertension. – 2000. – Vol. 39, Pt 2. – P. 634-638.

Поступила 28.12.2005 г.

## New possibilities to decrease cardiovascular risk in patients with arterial hypertension

E.N. Amosova

*The article presents evidence-based data regarding antihypertensive drugs efficacy relative to prevention of fatal and non-fatal coronary events and cardiovascular mortality in patients with arterial hypertension. The results of multicentre study ASCOT showed significant decrease of CHD risk and of fatal events in patients with arterial hypertension without clinical symptoms of coronary disease at the beginning of observation using amlodipine and perindopril instead of traditional combination of atenolol and thiazide diuretic. The factors that provide benefits of this partially new antihypertensive therapy regime are analyzed.*