

---

**ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

УДК 616.12 – 008.331.1 – 07 - 08; 615.355

**РОМАНЕНКО ЗИНАИДА ВЛАДИМИРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ  
МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И РАМИПРИЛОМ НА  
КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ  
ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.00.06 – Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Гродно 2002

---

Работа выполнена в Белорусском государственном  
медицинском университете

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
поликлинической подготовки, медицинской реабилитации и  
физиотерапии Белорусского государственного медицинского  
университета М.В. Зюзенков

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Н.Ф. Волков

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
гериатрии и геронтологии Белорусской медицинской академии  
последипломного образования В.П. Сытый

**Оппонирующая организация:**

Витебский государственный медицинский университет

Защита состоится « 21 » июня 2002 года в « 14 » часов на заседании  
Совета по защите диссертаций К 03.17.02 в  
Гродненском государственном медицинском университете  
по адресу 230015, г.Гродно, ул. М. Горького, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
Гродненского медицинского университета

Автореферат разослан « \_\_\_ » 2002 года

**Ученый секретарь**

Совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

М.А. Добродей

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 20 – 40 % взрослого населения и повышает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза и мозгового инсульта в 6 раз (Д.В. Небиеридзе, 1998; Г.Г. Арабидзе, 1999; Р.Г. Оганов, 2000; W.B. Abrams et al., 1995; N.M. Kaplan et al., 1996; S.Tan et al., 1999). В Республике Беларусь практически каждый пятый житель старше 18 лет страдает АГ, а доля болезней системы кровообращения в структуре общей смертности и первичной инвалидности среди трудоспособного населения в 1999 году составила соответственно 53% и 25,2 % (Н.А. Манак, В.Г. Русецкая, 2000).

Регулярное лечение АГ снижает частоту инсультов на 42 % и смертность от ИБС на 16 % (R. Collins, R. Peto, 1994). Отдаленный прогноз при АГ зависит не только от уровня АД, но и наличия других факторов риска, поражения органов-мишеней, сопутствующих клинических состояний (J.D. Neaton et al., 1992). Актуальной становится реализация на практике риск-стратегии, подразумевающей индивидуальную стратификацию риска и начало лечения АГ до появления ассоциированных клинических состояний (ВОЗ/МОГ, 1999). Несмотря на имеющиеся достижения в изучении АГ, в реальности образовалась огромная пропасть между теорией и практикой лечения больных (Ж.Д. Кобалава, 1999).

В патогенезе АГ участвует ренин-ангиотензиновая система (РАС), которой отводится важная роль в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и сосудов (V.J. Dzau, 1993). Активация РАС и ГЛЖ способствуют патологическому ремоделированию сердца и являются независимыми факторами риска развития ИБС и инсульта, которые у больных АГ с ГЛЖ отмечаются в 5 раз чаще, чем при ее отсутствии (Ю.Б. Белоусов, 1997; Г.И. Сидоренко, 2001; D. Levy et al., 1990; W.B. Kannel, 1992; A.M. Heagerty, 1996; F.H. Messerly, 1996). Пока нет доказательств улучшения прогноза жизни в зависимости от степени уменьшения ГЛЖ, в то время как влияние ее регрессии на клинические проявления АГ очевидно (Н.А. Мазур, 1999).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рассматриваются как весьма перспективные в лечении АГ, хотя сведения литературы об их влиянии на ГЛЖ противоречивы и нуждаются в уточнении (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 1998; А.И. Мартынов и др., 2000; R.H. Fagard, 1995; R.E. Schmieder et al., 1996; J.S. Gottdiener et al., 1997).

Берлиприл и тритаце являются химическими аналогами эналаприла и рамиприла, но могут отличаться от них клинической эффективностью. Большое значение для оценки эффективности действия берлиприла и тритаце имеет наличие исследований на местной популяции, а также разработка таких практически значимых вопросов, касающихся их применения, как

дозозависимость, титрация дозы, тактика отмены препаратов, принципы длительной терапии.

Программа лечения АГ должна включать коррекцию других факторов риска – гиподинамии, дислипидемии, ожирения, курения (ВОЗ/МОГ, 1999).

Обычно оценка эффективности гипотензивных препаратов проводится на основании измерения артериального давления (АД) в покое (Ф.И. Комаров и др., 2001). Влияние терапии ИАПФ на переносимость физической нагрузки у больных АГ изучено недостаточно.

Остается низким качество амбулаторного лечения АГ, что обусловлено установкой на "рабочее давление", курсовое лечение с использованием клонидина, адельфана и недостаточным назначением основных средств (А.Д. Деев и др., 1999; М.В. Зюзенков и др., 1999; Ю.И. Нестеров и др., 1999; В.Г. Михайлов и др., 2000; Ю.Г. Шварц и др., 2000).

Значительная распространенность АГ, крайне высокая инвалидизация и летальность среди лиц с повышенным АД, плохая выявляемость заболевания, низкая эффективность проводимой антигипертензивной терапии, необходимость внедрения в практику международных стандартов по лечению АГ и адаптации этих стандартов к условиям здравоохранения страны определяют актуальность представленной работы, направленной на оптимизацию антигипертензивной терапии с использованием эналаприла и рамиприла в амбулаторных условиях.

#### **Связь с крупными научными программами**

Работа выполнена в рамках плана НИР Белорусского государственного медицинского университета в русле государственной программы "Кардиология" и ее раздела "Борьба с АГ как фактором риска ИБС и инсультов" (приказ МЗ РБ № 18 от 19.01.1999г.) и приказа МЗ РБ № 225 от 3.09.2001г. "О совершенствовании организации выявления, динамического наблюдения и лечения больных с артериальной гипертензией".

**Цель работы** – оценить гипотензивный эффект, динамику структурно-функциональных изменений сердца, переносимость физической нагрузки, клиническое течение заболевания и трудоспособность у больных АГ при длительной монотерапии эналаприлом и рамиприлом в амбулаторных условиях и ее влияние на показатели липидного и электролитного обменов.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить гипотензивный эффект длительной монотерапии эналаприлом и рамиприлом больных АГ в амбулаторных условиях.
2. Исследовать характер структурно-функциональных изменений сердца при АГ и возможность обратного развития ГЛЖ под влиянием монотерапии эналаприлом и рамиприлом.

3. Установить механизмы адаптации кардиогемодинамики к физической нагрузке и уровень восстановления физической работоспособности у больных АГ в процессе длительной терапии эналаприлом или рамиприлом и проведения регулярных физических тренировок в амбулаторных условиях.

4. Оценить влияние длительной терапии АГ эналаприлом или рамиприлом в амбулаторных условиях на клиническое течение заболевания, трудоспособность больных, показатели липидного и электролитного обменов.

5. Разработать рекомендации по использованию систематической терапии больных АГ эналаприлом или рамиприлом в амбулаторных условиях.

#### **Объект исследования**

Объектом исследования явились 153 больных АГ, проходивших обследование и лечение в клинической поликлинике № 1 г.Минска, поликлинике и кардиологическом отделении Минской областной клинической больницы.

#### **Гипотеза**

Оптимизация антигипертензивной терапии с использованием эналаприла и рамиприла в амбулаторных условиях, реализация на практике риск-стратегии, подразумевающей индивидуальную оценку степени риска и начало лечения до развития ассоциированных клинических состояний, позволит внести вклад в решение как кратко- и среднесрочных, так и долгосрочных задач в борьбе с АГ – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения.

#### **Методология и методы проведенного исследования**

Проводилось клиническое обследование больных АГ (опрос по специально разработанной карте наблюдения), измерение уровня АД, выполнялись эхокардиографическое исследование, велоэргометрическая нагрузочная проба, биохимический анализ крови.

#### **Научная новизна и значимость полученных результатов**

В процессе проведения работы впервые:

–установлены выраженный гипотензивный и клинический эффект, доступность длительной монотерапии эналаприлом (берлиприлом) и рамиприлом (тритаце) у больных с мягкой и умеренной гипертензией в амбулаторных условиях;

–выявлена частота встречаемости ГЛЖ при АГ в местной популяции и показано существенное влияние терапии эналаприлом или рамиприлом на обратное развитие ГЛЖ;

–установлены механизмы адаптации кардиогемодинамики к физической нагрузке и значительное увеличение физической

работоспособности у больных АГ на фоне длительной терапии эналаприлом или рамиприлом и проведения регулярных физических тренировок;

–исследовано влияние длительной монотерапии эналаприлом и рамиприлом у больных АГ на показатели липидного и электролитного обменов.

#### **Практическая (экономическая, социальная) значимость полученных результатов**

1. Даны рекомендации по начальной дозе и титрации дозы, длительности назначения эналаприла или рамиприла больным АГ в амбулаторных условиях.

2. Показана необходимость эхокардиографического обследования больных АГ для выявления структурно-функциональных нарушений сердца, обоснования раннего назначения антигипертензивной медикаментозной терапии, в том числе эналаприла или рамиприла, независимо от уровня АД, а также для оценки эффективности проводимого лечения.

3. Рекомендовано более широкое использование проб с нагрузкой для оценки переносимости физической нагрузки, уровня восстановления физической работоспособности и эффективности физической реабилитации у больных АГ в процессе терапии эналаприлом или рамиприлом в амбулаторных условиях.

4. Рекомендовано исследование показателей липидного и электролитного обменов у больных АГ при длительной терапии эналаприлом или рамиприлом для обоснования активного проведения в необходимых случаях немедикаментозной и медикаментозной коррекции этих нарушений.

5. Экономическая и социальная эффективность монотерапии мягкой и умеренной гипертензии эналаприлом (берлиприлом) и рамиприлом (тритаце) на протяжении 12 месяцев заключается в значительном снижении частоты гипертонических кризов, длительности временной нетрудоспособности и госпитализаций. Экономия средств за счет уменьшения длительности госпитализаций в 4 раза превысила стоимость препаратов для проведения лечения.

**Внедрение.** Результаты исследования внедрены в работу городских клинических поликлиник № 1 и № 6 г.Минска, поликлиники и кардиологического отделения Минской областной клинической больницы, используются в учебном процессе на кафедре поликлинической подготовки, медицинской реабилитации и физиотерапии БГМУ и кафедре терапии и клинической фармакологии БелМАПО.

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

1. Терапия эналаприлом в дозе 5 – 20 мг/сут или рамиприлом в дозе 1,25 – 5 мг/сут на протяжении 12 месяцев приводит к достижению целевого уровня

АД соответственно у 71,7 % и 70,7 % больных с мягкой и умеренной гипертензией.

2. Частота встречаемости ГЛЖ при АГ в местной популяции в 69,8 % и значительная регрессия ГЛЖ под влиянием длительной терапии больных эналаприлом или рамиприлом.

3. Лечение эналаприлом или рамиприлом и проведение регулярных физических тренировок способствуют физиологической адаптации хронотропного и инотропного резервов миокарда к нагрузке и достоверному увеличению физической работоспособности больных АГ.

4. Длительная терапия эналаприлом или рамиприлом положительно влияет на липидный обмен, значительно улучшает клиническое течение заболевания и трудоспособность больных АГ.

#### **Личный вклад соискателя**

Диссертантом изучена имеющаяся отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, сформулированы основные направления исследований, проведена курация 153 больных АГ, осуществлялось клинико-анамнестическое, функционально-диагностическое, велоэргометрическое, эхокардиографическое обследование пациентов в процессе лечения эналаприлом и рамиприлом на протяжении 12 месяцев, произведены статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены к печати публикации.

#### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены и представлены: на IV съезде кардиологов РБ (Минск – 2000г.), X съезде терапевтов Беларуси (Минск – 2001г.), Российской международной научно-практической конференции "Лечение и профилактика артериальной гипертензии" (Москва – 2000г.), Международной научно-практической конференции "Артериальная гипертензия" (Витебск – 2000г.), V Международном конгрессе "Иммунореабилитация и реабилитация в медицине" (Испания – 1999г.), пленуме Белорусского научного общества кардиологов (Солигорск – 1999г.), 3 пленумах Белорусского общества терапевтов (Гомель – 1998г., Гродно – 1998г., Брест – 2000г.), на клинических конференциях кафедры поликлинической подготовки, медицинской реабилитации и физиотерапии (2000г. и 2001г.).

#### **Опубликованность результатов**

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы: 15 статей (7 – единолично) и 7 тезисов (3 – единолично). Общее количество страниц опубликованных материалов - 46, личный вклад - 29 страниц.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, включающих литературный обзор, общую характеристику работы и 4 главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка использованных источников, включающих 330 работ, из них 120 – на русском языке и 210 – на иностранных языках. В работе представлены 27 таблиц и 21 рисунок.

### Материал и методы исследования

Обследовано 153 больных с АГ трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний. Среди обследованных больных АГ преобладали женщины – 58,2%, лица в возрасте 30 – 49 лет – 66 % и городские жители – 60,1 %. Пациенты, занимающиеся интеллектуальным трудом составили 68,6 %, при этом среди больных с мягкой и умеренной гипертензией ( $75,9 \pm 4,6$  %) их было значительно больше, чем при тяжелой гипертензии –  $59,1 \pm 6,1$  % ( $p < 0,05$ ). Пациентов, занимающихся физическим трудом ( $40,9 \pm 6,1$  %), и лиц с незаконченным средним и начальным образованием ( $28,8 \pm 5,6$  %) при тяжелой гипертензии было значительно больше, чем при мягкой и умеренной гипертензии –  $24,1 \pm 4,6$  % ( $p < 0,05$ ) и  $13,8 \pm 3,7$  % ( $p < 0,05$ ).

Выделено две группы больных: 1-я группа (78 больных), получавших эналаприл (берлиприл, Berlin-Chemie) и 2-я группа (75 больных), получавших рамиприл (тритаце, Hoechst). Средний возраст больных 1-й группы составил  $45,1 \pm 0,8$  года, 2-й группы –  $45,1 \pm 0,9$  года. В 1-й группе мужчин и женщин было 37,2 % и 62,8 %, 2-й группе – 46,7 % и 53,3 %. По анамнезу давность заболевания в 1-й группе составила  $9,5 \pm 0,8$  года, 2-й группе –  $11,2 \pm 0,9$  года. Больные 1-й и 2-й группы в зависимости от уровня диастолического АД (ДАД) разделены на мягкую (95 – 104), умеренную (105 – 114) и тяжелую гипертензию при ДАД  $\geq 115$  мм рт.ст. (ВОЗ/МОГ, 1993). Больные АГ наблюдались на протяжении 12 месяцев с обследованием в первые сутки, через 1, 2, 3, 4 недели и 3, 6, 9, 12 месяцев от начала лечения. В стандартных условиях измеряли АД методом Короткова. Гипотензивный эффект препаратов в процессе лечения больных АГ оценивался по достижению целевого уровня АД (ДАД  $< 90$  мм рт. ст.).

Стартовая суточная доза берлиприла (эналаприла) составила 5 мг, тритаце (рамиприла) – 1,25 мг. У больных с недостаточным гипотензивным эффектом (ДАД  $> 90$  мм рт.ст.) через 2 – 4 недели от начала лечения доза берлиприла или тритаце удваивалась (берлиприл 10 мг/сут и тритаце 2,5 мг/сут) и в дальнейшем, при необходимости, через такой же промежуток времени доводилась до максимально используемой в работе суточной дозы (берлиприл 20 мг, тритаце 5 мг). Пациентам, у которых не был достигнут целевой уровень ДАД через 6 месяцев лечения, берлиприл или тритаце



назначались в комбинации с диуретиком (гидрохлортизид 12,5 - 25 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут).

Методом эхокардиографии в М-режиме исследовали линейные и объемные показатели левого желудочка. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу в см, конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка в см, индекс конечного диастолического объема (ИКДО) и индекс конечного систолического объема (ИКСО) левого желудочка в мл/м<sup>2</sup>, ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>) и сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) рассчитывался по формуле R. Devereux, N. Reichek (1977).

Переносимость физической нагрузки оценивали с помощью велоэргометрической пробы (ВЭП) начиная с 25 Вт и увеличивая ступенчато на 25 Вт каждые 3 минуты. Объем выполненной работы (ОВР, Вт) рассчитывали как сумму произведений количества ступеней нагрузки на время выполнения работы (ВВР, мин). В покое и на высоте переносимой нагрузки измеряли уровень систолического АД (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), определяли двойное произведение – ДП (ЧСС x САД) и коэффициент расходования резервов миокарда (КР) – отношение разности ДП на высоте нагрузки и в покое к ОВР.

В процессе исследования больные выполняли физические тренировки в режиме быстрой ходьбы (90 – 100 шагов в минуту при мягкой и умеренной гипертензии и 80 – 90 шагов в минуту при тяжелой гипертензии) продолжительностью до 45 минут не менее 4 раз в неделю (ВОЗ/МОГ, 1999).

Исходно и в процессе лечения больных АГ эналаприлом и рамиприлом определяли общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), α-холестерин в ммоль/л, коэффициент атерогенности (К/А), калий, натрий, мочевины, креатинин, глюкозу в плазме крови в ммоль/л.

Клиническая эффективность лечения АГ оценивалась также по динамике симптомов и осложнений заболевания, временной нетрудоспособности за 1 год до и 1 год после начала лечения.

Статистическая обработка материала проведена с использованием t-критерия Стьюдента и метода альтернативного варьирования. Различия между показателями считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

У больных 1-й группы с мягкой и умеренной гипертензией исходный уровень САД и ДАД составил соответственно  $179,2 \pm 2,1$  и  $106,2 \pm 0,9$  мм рт.ст. Отмечалось снижение САД и ДАД через 1 неделю лечения эналаприлом соответственно до  $145,3 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ) и  $92,9 \pm 0,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), или на 18,6 % и 12,3 %; 2 недели –  $139,3 \pm 1,2$  ( $p < 0,001$ ) и  $87,7 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ), или на 22,0 % и 17,2 %; 4 недели –  $138,4 \pm 1,0$  ( $p < 0,001$ ) и

87,6 ± 0,8 (p < 0,001), или на 22,4 % и 17,4 %; 6 месяцев – 139,3 ± 1,0 (p < 0,001) и 87,2 ± 0,7 (p < 0,001), или на 21,9% и 17,6%; 12 месяцев – 136,5 ± 0,8 (p < 0,001) и 86,1 ± 0,6 (p < 0,001), или на 23,8 % и 18,6 %.

Таблица 1  
Больные АГ с ДАД < 90 мм рт.ст. при монотерапии эналаприлом, абс. зн. (%)

Контингент обследованных	Время от начала лечения					
	1 нед	2 нед	4 нед	3 мес	6 мес	12 мес
Мягкая и умеренная гипертензия (n = 46)	20	25	29	31	33	33
Тяжелая гипертензия (n = 32)	43,5	54,3	63,1	67,4	71,7	71,7
	0	1	3	4	4	4
	0	3,1	9,3	12,5	12,5	12,5

Монотерапия мягкой и умеренной гипертензии эналаприлом в суточной дозе 5 – 20 мг приводила к снижению ДАД < 90 мм рт.ст. через 6 месяцев от начала лечения в 71,7 %, в том числе 90 % - при мягкой и 57,7 % - при умеренной гипертензии и этот эффект сохранялся у них до 12 месяцев лечения (табл. 1). Больным с сохранившимся ДАД > 90 мм рт. ст. через 6 месяцев монотерапии эналаприлом добавлялся гидрохлортиазид 12,5 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут, что привело к увеличению числа пациентов, достигших целевого уровня ДАД через 12 месяцев лечения до 91,3 %, из них 100 % - при мягкой и 84,6 % - при умеренной гипертензии.

Исходный уровень САД и ДАД у больных 1-й группы с тяжелой гипертензией составил 200,5 ± 1,9 и 119,5 ± 0,8 мм рт.ст. Через 1 неделю от начала лечения эналаприлом наблюдалось снижение САД и ДАД до 167,2 ± 2,2 (p < 0,001) и 104,2 ± 1,1 (p < 0,001), или на 16,5 % и 12,3 %; 2 недели – 157,3 ± 2,0 (p < 0,001) и 99,1 ± 1,1 (p < 0,001), или на 21,5 % и 17,0 %; 4 недели – 152,0 ± 1,9 (p < 0,001) и 95,5 ± 0,9 (p < 0,001), или на 24,0 % и 20,0%; 6 месяцев – 154,7 ± 2,0 (p < 0,001) и 95,8 ± 1,0 (p < 0,001), или на 22,7% и 19,4 %; 12 месяцев – 148,0 ± 1,7 (p < 0,001) и 93,9 ± 0,9 мм рт.ст. (p < 0,001), или на 25,9 % и 21,3 %. Как следует из табл. 1, при монотерапии эналаприлом больных с тяжелой гипертензией ДАД < 90 мм рт.ст. через 6 – 12 месяцев от начала лечения определялось в 12,5 %. Добавление гидрохлортиазида 25 мг/сут или индапамида 2,5 мг/сут через 6 месяцев от начала лечения эналаприлом привело к увеличению числа пациентов с ДАД < 90 мм рт.ст. к 12 месяцам лечения до 43,7 %.

У больных 2-й группы с мягкой и умеренной гипертензией исходный уровень САД и ДАД составил 176,7 ± 2,3 и 105,1 ± 0,8 мм рт.ст. Наблюдалось снижение САД и ДАД через 1 неделю от начала лечения рамиприлом соответственно до 143,6 ± 1,2 (p < 0,001) и 90,9 ± 0,7 (p < 0,001), или на 18,3 % и 13,1 %; 2 недели – 139,6 ± 0,9 (p < 0,001) и 88,7 ± 0,7 (p < 0,001), или на 20,4 % и 15,2 %; 4 недели – 138,8 ± 0,9 (p < 0,001) и 87,6 ± 0,7 (p < 0,001), или на 21,3 % и 16,5 %; 6 месяцев – 137,3 ± 0,8 (p < 0,001) и

86,7 ± 0,8 (p < 0,001), или на 22,1 % и 18,1 %; 12 месяцев – 134,7 ± 0,8 (p < 0,001) и 84,7 ± 0,6 мм рт.ст (p < 0,001), или на 23,2 % и 18,9 %.

Таблица 2

Больные АГ с ДАД < 90 мм рт.ст. при монотерапии рамиприлом, абс. зн. (%)

Контингент обследованных	Время от начала лечения					
	1 нед	2 нед	4 нед	3 мес	6 мес	12 мес
Мягкая и умеренная гипертензия (n = 41)	17	22	25	28	29	29
	41,4	53,7	61,0	68,3	70,7	70,7
Тяжелая гипертензия (n = 34)	0	2	4	5	5	5
	0	5,9	11,8	14,7	14,7	14,7

Монотерапия мягкой и умеренной гипертензии рамиприлом в суточной дозе 1,25 – 5 мг приводила к снижению ДАД < 90 мм рт. ст. через 6 месяцев от начала лечения в 70,7 %, в том числе 84,2 % - при мягкой и 59,1 % - при умеренной гипертензии и этот эффект сохранялся у них до 12 месяцев лечения (табл. 2). Больным, с сохранившимся ДАД > 90 мм рт.ст. через 6 месяцев монотерапии рамиприлом добавлялся гидрохлортиазид 12,5 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут. что привело к увеличению числа пациентов, достигших целевого уровня АД к 12 месяцам лечения до 92,6 %, из них при мягкой гипертензии 100 % и умеренной - 86,3 %.

Исходный уровень САД и ДАД у больных 2-й группы с тяжелой гипертензией составил 202,8 ± 2,9 и 120,3 ± 1,1 мм рт.ст. Наблюдалось снижение САД и ДАД через 1 неделю от начала лечения рамиприлом до 167,9 ± 2,7 (p < 0,001) и 104,1 ± 1,3 (p < 0,001), или на 17,0 % и 13,5 %; 2 недели – 158,5 ± 2,3 (p < 0,001) и 99,6 ± 1,2 (p < 0,001), или на 21,5 % и 17,3%; 4 недели – 153,6 ± 1,8 (p < 0,001) и 96,8 ± 0,8 (p < 0,001), или на 23,9% и 19,6 %; 6 месяцев – 154,7 ± 2,0 (p < 0,001) и 97,2 ± 1,1 (p < 0,001), или на 23,6 % и 19,3 %; 12 месяцев – 151,5 ± 1,8 (p < 0,001) и 94,5 ± 0,8 мм рт.ст. (p < 0,001), или на 25,1 % и 21,4 %. Как видно из табл. 2, при тяжелой гипертензии ДАД < 90 мм рт.ст. через 6 – 12 месяцев лечения рамиприлом отмечался у 14,7 % больных. Добавление гидрохлортиазида 25 мг/сут или индапамида 2,5 мг/сут через 6 месяцев лечения способствовало увеличению числа пациентов с ДАД < 90 мм рт.ст. к 12 месяцам лечения до 41,2 %.

При АГ наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД через 2 – 4 недели лечения эналаприлом или рамиприлом по сравнению с этими показателями через 1 неделю от начала лечения и поэтому проводить титрацию дозы препаратов следует не ранее, чем через 2 – 4 недели лечения.

Большое клиническое значение приобретает выявление ГЛЖ у больных с АГ, так как она во многом определяет характер течения и прогноз заболевания. По данным эхокардиографического исследования 116 больных АГ величина ИММЛЖ, свидетельствующая о ГЛЖ (ИММЛЖ > 130 г/м<sup>2</sup> у мужчин и > 110 г/м<sup>2</sup> у женщин), определялась нами в 69,8 %, в том числе при мягкой гипертензии – 27,3 %, умеренной – 65,1 % и тяжелой – 92,1 %.

Наблюдалось существенное увеличение частоты ГЛЖ по мере нарастания тяжести заболевания. Увеличение ТМЖП и/или ТЗСЛЖ в диастолу больше 1,1 см, что также расценивается как критерий ГЛЖ, выявлялись при АГ в 73,3 %, в том числе при мягкой гипертензии – 54,5 %, умеренной – 69,8 %, тяжелой – 84,3 %. Следовательно, при эволюции АГ формирование ГЛЖ происходит в большей степени за счет утолщения стенок левого желудочка.

Таблица 3  
Динамика показателей морфометрии левого желудочка и ИММЛЖ при АГ с ГЛЖ в процессе лечения эналаприлом (M ± m)

Показатели	Умеренная (n = 8)		Тяжелая (n = 10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТМЖП, см	1,13 ± 0,04	1,01 ± 0,04*	1,32 ± 0,05	1,16 ± 0,05*
ТЗСЛЖ, см	1,02 ± 0,02	0,96 ± 0,03	1,15 ± 0,04	1,04 ± 0,05
КДР, см	5,08 ± 0,12	4,72 ± 0,13*	5,04 ± 0,10	4,57 ± 0,12**
КСР, см	3,17 ± 0,10	2,81 ± 0,12*	3,17 ± 0,09	2,66 ± 0,10***
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132,8 ± 3,7	107,0 ± 4,2***	157,4 ± 8,2	117,8 ± 7,7**

\* - различия до и после лечения (p < 0,05), \*\* - p < 0,01, \*\*\* - p < 0,001

При монотерапии больных умеренной и тяжелой гипертензией с ГЛЖ эналаприлом в суточной дозе 5 – 20 мг в течение 6 месяцев и более отмечалось значительное снижение ИММЛЖ вследствие выраженного уменьшения ТМЖП и КДР (табл. 3). Вместе с тем, утверждать о регрессии ГЛЖ под влиянием гипотензивной терапии в каждом конкретном случае можно лишь при уменьшении ИММЛЖ не менее чем на 10 % от его исходного уровня. У обследованных больных с АГ и ГЛЖ ИММЛЖ после лечения эналаприлом уменьшился по сравнению с исходной величиной при умеренной гипертензии и ГЛЖ в среднем на 25,8 г/м<sup>2</sup> (19,4 %) и при тяжелой гипертензии с ГЛЖ в среднем на 39,6 г/м<sup>2</sup> (25,1 %). Таким образом, после лечения эналаприлом больных умеренной и тяжелой гипертензией с ГЛЖ наблюдалось статистически достоверное снижение ИММЛЖ, что свидетельствует об обратном развитии ГЛЖ.

Таблица 4  
Динамика показателей морфометрии левого желудочка и ИММЛЖ при АГ с ГЛЖ в процессе лечения рамиприлом (M ± m)

Показатели	Умеренная (n = 9)		Тяжелая (n = 12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТМЖП, см	1,18 ± 0,03	1,05 ± 0,04*	1,25 ± 0,04	1,09 ± 0,04*
ТЗСЛЖ, см	1,07 ± 0,04	0,98 ± 0,03	1,11 ± 0,04	1,03 ± 0,04
КДР, см	5,00 ± 0,06	4,65 ± 0,11*	5,02 ± 0,11	4,61 ± 0,12*
КСР, см	3,13 ± 0,08	2,80 ± 0,10*	3,21 ± 0,08	2,90 ± 0,11*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,2 ± 2,5	108,6 ± 4,8***	146,8 ± 8,9	117,9 ± 7,5**

\* - различия до и после лечения (p < 0,05), \*\* - p < 0,01, \*\*\* - p < 0,001

При монотерапии больных умеренной и тяжелой гипертензией с ГЛЖ рамиприлом в суточной дозе 2,5 – 5 мг в течение 6 месяцев и более наблюдалось статистически достоверное снижение ИММЛЖ вследствие значительного уменьшения ТМЖП и КДР (табл. 4). У обследованных больных с АГ и ГЛЖ после лечения рамиприлом ИММЛЖ уменьшился по сравнению с исходной величиной при умеренной гипертензии с ГЛЖ в среднем на  $27,6 \text{ г/м}^2$  (20,2 %) и при тяжелой гипертензии с ГЛЖ в среднем на  $28,9 \text{ г/м}^2$  (19,6 %). Следовательно, после лечения рамиприлом больных с умеренной и тяжелой гипертензией с ГЛЖ отмечается статистически значимое снижение ИММЛЖ, что свидетельствует об обратном развитии ГЛЖ.

После лечения эналаприлом или рамиприлом наблюдалось выраженное равномерное уменьшение ИКДО и ИКСО левого желудочка по сравнению с их исходной величиной ( $p < 0,05$ ). Показатели насосной функции сердца – УИ и СИ не претерпевали существенных изменений.

Вместе с тем динамику ИММЛЖ при проведении антигипертензивной терапии АГ в каждом конкретном случае невозможно предсказать до ее начала, поскольку она определяется взаимодействием многих факторов. Поэтому подход к лечению ГЛЖ при АГ остается сложной задачей. По показаниям больному АГ назначается антигипертензивный препарат первого выбора и даются рекомендации по коррекции устранимых факторов риска. Через 6 – 12 месяцев антигипертензивной терапии определяется ИММЛЖ и в зависимости от показателей эхокардиографии и уровня АД выносятся решение о продолжении монотерапии, замене одного препарата на другой или назначении комбинированного лечения. Что же касается механизмов регрессии ГЛЖ у больных АГ под влиянием ИАПФ, то они сложны и требуют дальнейшего изучения.

В лечении АГ особое место должна занимать физическая реабилитация. В 1-й и 2-й группах больных с мягкой и умеренной гипертензией исходные показатели ОВР составили соответственно  $598 \pm 48$  и  $617 \pm 71$  Вт ( $p > 0,05$ ); ВВР  $10,2 \pm 0,4$  и  $10,2 \pm 0,6$  мин ( $p > 0,05$ ); КР –  $29,4 \pm 1,9$  и  $33,0 \pm 4,1$  ( $p > 0,05$ ). В этих же группах больных с тяжелой гипертензией исходные показатели ОВР были равны соответственно  $275 \pm 38$  и  $237 \pm 26$  Вт ( $p > 0,05$ ); ВВР –  $6,4 \pm 0,5$  и  $5,9 \pm 0,4$  мин ( $p > 0,05$ ); КР –  $49,8 \pm 4,0$  и  $44,4 \pm 3,3$  ( $p > 0,05$ ). Низкая переносимая нагрузка у больных АГ была обусловлена высоким САД в покое и выраженной гипертензивной реакцией на незначительную физическую нагрузку. При этом исходные показатели САД и ДП в покое при тяжелой гипертензии были значительно больше, чем при мягкой и умеренной гипертензии.

У больных с мягкой, умеренной гипертензией и тяжелой гипертензией показатели ОВР через 2 – 4 недели, 3 и 6 месяцев лечения эналаприлом статистически достоверно увеличились по сравнению с их исходной величиной. При мягкой и умеренной гипертензии через 6 месяцев лечения

эналаприлом ОВР составил  $1509 \pm 59$  Вт и был достоверно выше, чем при тяжелой гипертензии –  $877 \pm 81$  Вт ( $p < 0,001$ ). Значительный рост ОВР у больных АГ в процессе лечения эналаприлом был обусловлен существенным снижением САД в покое по сравнению с его исходной величиной, а также адекватной реакцией кардиогемодинамики на физическую нагрузку. Об этом свидетельствует выраженное уменьшение КР при мягкой и умеренной гипертензии с  $29,4 \pm 1,9$  до  $13,2 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ) и тяжелой гипертензии с  $49,9 \pm 4,0$  до  $19,7 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ).

У больных с мягкой, умеренной гипертензией и тяжелой гипертензией показатели ОВР через 2 – 4 недели, 3 и 6 месяцев от начала лечения рамиприлом значительно увеличились по сравнению с их исходной величиной. При мягкой и умеренной гипертензии через 6 месяцев лечения рамиприлом ОВР составил  $1279 \pm 72$  Вт и был достоверно выше этого показателя при тяжелой гипертензии –  $876 \pm 87$  Вт ( $p < 0,001$ ). Значительный рост ОВР у больных АГ при лечении рамиприлом был обусловлен выраженным снижением САД в покое по сравнению с его исходной величиной, а также нормализацией реакции кардиогемодинамики на нагрузку. Это подтверждается статистически достоверным уменьшением КР через 6 месяцев лечения рамиприлом с  $33,0 \pm 4,1$  до  $14,7 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ) при мягкой и умеренной гипертензии и с  $44,4 \pm 3,3$  до  $20,6 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ) при тяжелой гипертензии.

У больных с тяжелой гипертензией через 6 месяцев лечения эналаприлом или рамиприлом величина ОВР была значительно ниже, а КР – выше по сравнению с этими показателями у больных с мягкой и умеренной гипертензией. Это обусловлено все еще сохраняющейся у больных с тяжелой гипертензией неадекватной реакцией кардиогемодинамики на физическую нагрузку.

Независимо от тяжести АГ и эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии для поддержания адекватного инотропного и хронотропного резервов сердца больные АГ нуждаются в проведении физических тренировок в режиме быстрой ходьбы не менее 4 раз в неделю продолжительностью 45 минут и более.

На каждого больного АГ в местной популяции приходилось в среднем по 2,6 устранимых факторов риска, среди которых наблюдались в 44 % случаев гиперхолестеринемия, 52 % - ожирение, 69 % - гиподинамия, 45 % - избыточное потребление соли и 20 % - алкоголя, 30 % - курение.

Крайне важным аспектом действия антигипертензивного препарата являются его метаболические эффекты. После лечения больных АГ эналаприлом отмечалось выраженное снижение показателей ОХ с  $6,12 \pm 0,14$  до  $5,57 \pm 0,07$  ( $p < 0,01$ ), ТГ – с  $2,08 \pm 0,11$  до  $1,68 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), К/Л – с  $5,01 \pm 0,19$  до  $3,32 \pm 0,16$  ( $p < 0,001$ ) и увеличение  $\alpha$ -холестерина с  $1,05 \pm 0,03$  до  $1,32 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). После лечения больных АГ рамиприлом также наблюдалось существенное снижение показателей ОХ с

5,97 ± 0,16 до 5,43 ± 0,11 (p < 0,05), ТГ – с 2,16 ± 0,11 до 1,61 ± 0,15 ммоль/л (p < 0,01), К/А – с 4,94 ± 0,20 до 3,31 ± 0,21 (p < 0,001) и увеличение α-холестерина с 1,01 ± 0,03 до 1,27 ± 0,04 ммоль/л (p < 0,01).

У обследованных больных АГ повышенная масса тела с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> отмечалась в 87,6 ± 2,6 %, в том числе избыточная масса тела с ИМТ 25 – 29,9 кг/м<sup>2</sup> – 35,3 ± 3,8 % и ожирение с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> – 52,3 ± 4,0 %. Поэтому при АГ необходима коррекция и этого фактора риска.

При выборе программы фармакотерапии больных АГ с гиперхолестеринемией и ожирением предпочтение должно отдаваться метаболически нейтральным средствам или препаратам, улучшающим обмен веществ и воздействующим на механизмы развития метаболического синдрома. Этим требованиям в полной мере отвечают эналаприл и рамиприл.

Исходное содержание калия в плазме крови у больных АГ не выходило за пределы нормы, хотя и наблюдалась тенденция к его увеличению при монотерапии эналаприлом и рамиприлом, но эти различия между показателями до и после лечения были незначительны. Исходные показатели натрия, мочевины, креатинина, глюкозы в плазме крови у обследованных больных находились в пределах нормы и не претерпевали существенных изменений на протяжении всего лечения.

У больных АГ исходно отмечались в 83,6 % головная боль, 76,4 % – головокружение, 56,8 % – боли в сердце, 88,2 % – гипертонические кризы, в том числе при тяжелой гипертензии 92,4 ± 3,2 % и при мягкой, умеренной гипертензии – 85,0 ± 3,8 %.

Не лечились перед началом исследования 25,5 % и получали кратковременную курсовую терапию 74,5 % больных. Для лечения АГ на амбулаторном этапе использовались преимущественно короткодействующие гипотензивные средства – адельфан и клофелин, частота назначений которых составила в среднем 1,67 на 1 больного и была в 2,04 раза чаще назначений всех основных средств (0,82 на 1 больного). Редко применялись такие средства, как диуретики (7 %), ИАПФ (12,3 %) и часто – адельфан (92,1 %) и клофелин (75,4 %). На низкую эффективность лечения больных АГ указывали высокие число случаев и общая продолжительность временной нетрудоспособности, которые за 1 год до начала исследования составили соответственно 339 и 4387 дней, из них число случаев и продолжительность госпитализаций составили 247 и 3620 дней.

После проведенного лечения эналаприлом больных 1-й группы значительно уменьшились по частоте и интенсивности такие проявления заболевания, как головная боль с 84,6 ± 4,1 % до 29,5 ± 5,2 % (p < 0,001), головокружение с 76,9 ± 4,8 % до 23,0 ± 4,7 % (p < 0,001), боли в сердце с 56,4 ± 5,6 % до 15,4 ± 4,1% (p < 0,001). Достоверно снизилась частота гипертонических кризов с 87,1 ± 3,8 % до 10,2 ± 3,4 % (p < 0,001), в том

числе с  $84,7 \pm 5,3$  % до  $4,3 \pm 3,0$  % ( $p < 0,001$ ) при мягкой и умеренной и с  $90,6 \pm 5,2$  % до  $18,7 \pm 7,0$  % ( $p < 0,001$ ) при тяжелой гипертензии. В результате лечения эналаприлом больных с мягкой и умеренной гипертензией уменьшились число случаев и общая продолжительность временной нетрудоспособности соответственно на 69 и 808 дней, из них число госпитализаций на 52 и продолжительность госпитализаций на 664 дня. В таких же условиях при тяжелой гипертензии число случаев и общая продолжительность временной нетрудоспособности уменьшились на 57 и 946 дней, из них число госпитализаций на 49 и продолжительность госпитализаций на 869 дней.

После лечения рамиприлом больных 2-й группы достоверно уменьшились по частоте и интенсивности головная боль с  $82,3 \pm 4,4$  % до  $26,6 \pm 5,1$  % ( $p < 0,001$ ), головокружение с  $76,0 \pm 4,9$  % до  $21,3 \pm 4,7$  % ( $p < 0,001$ ), боли в сердце с  $57,3 \pm 5,7$  % до  $16,0 \pm 4,2$  % ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось снижение частоты гипертонических кризов с  $89,3 \pm 3,5$  % до  $10,6 \pm 3,5$  % ( $p < 0,001$ ), в том числе с  $85,3 \pm 5,5$  % до  $2,4 \pm 2,6$  % ( $p < 0,001$ ) при мягкой и умеренной и с  $94,1 \pm 6,5$  % до  $20,6 \pm 7,0$  % ( $p < 0,001$ ) при тяжелой гипертензии. В результате лечения рамиприлом больных с мягкой и умеренной гипертензией уменьшились число случаев и общая продолжительность временной нетрудоспособности соответственно на 67 и 798 дней, из них число госпитализаций на 47 и продолжительность госпитализаций на 643 дня. В аналогичных условиях при тяжелой гипертензии число случаев и общая продолжительность временной нетрудоспособности уменьшились на 49 и 857 дней, из них число госпитализаций на 34 и продолжительность госпитализаций на 709 дней.

Отмечалась хорошая переносимость препаратов. Только у 3 (3,8 %) больных, получавших эналаприл, и у 2 (2,7 %) больных, получавших рамиприл, на 2 – 3 месяце лечения наблюдался сухой кашель, который прошел без отмены препарата.

Для лечения 46 больных с мягкой и умеренной гипертензией на протяжении 12 месяцев назначено 770 упаковок берлиприла (эналаприл 5 мг по 30 табл. в упаковке), стоимость которых составила 1232 у.е. или в среднем 26,8 у.е. на 1 больного. Только за счет сокращения длительности госпитализаций была получена экономия в 5223 у.е., которая в 4,2 раза превышала стоимость препарата для проведения лечения.

Для лечения 41 больного с мягкой и умеренной гипертензией на протяжении 12 месяцев использована 241 упаковка тритаце (рамиприл 5 мг по 28 табл. в упаковке), стоимость которых составила 1157 у.е. или в среднем 28,2 у.е. на 1 больного. За счет сокращения продолжительности госпитализаций у этих больных была получена экономия в 5058 у.е., которая в 4,3 раза превышала стоимость препарата для проведения лечения.

Исследование показало высокую эффективность, безопасность и доступность длительной монотерапии эналаприлом в суточной дозе 5 – 20



мг и рамиприлом в суточной дозе 1,25 – 5 мг больных с мягкой и умеренной гипертензией. В лечении больных с тяжелой гипертензией эналаприл или рамиприл также могут широко использоваться, но в комбинации с диуретиками и другими антигипертензивными средствами.

### ВЫВОДЫ

1. Монотерапия больных с мягкой и умеренной гипертензией эналаприлом в дозе 5 – 20 мг/сут и рамиприлом в дозе 1,25 - 5 мг/сут на протяжении 6 - 12 месяцев способствует достижению и поддержанию целевого уровня АД соответственно в 71,7 % и 70,7 %, в том числе в 90 % и 84,2 % - при мягкой и 57,7% и 59,9 % - при умеренной гипертензии. Добавление гидрохлортиазида 12,5 мг/сут или индапамида 2,5 мг/сут больным с сохранившимся повышенным АД после 6 месяцев монотерапии эналаприлом и рамиприлом приводит к увеличению числа пациентов, достигших целевого уровня АД к 12 месяцам лечения, соответственно до 91,3 % и 92,6%, в том числе во всех случаях при мягкой, а также 84,6 % и 86,4 % - при умеренной гипертензии. Монотерапия эналаприлом и рамиприлом больных с тяжелой гипертензией сопровождается значительным снижением АД, но для достижения целевого уровня АД они нуждаются в назначении комбинированного лечения (7, 15, 20, 22).

2. Распространенность ГЛЖ при АГ в местной популяции по величине ИММЛЖ составляет 69,8 %, в том числе 27,3 % - при мягкой, 65,1% - умеренной и 92,1 % - тяжелой гипертензии. Наблюдается существенное увеличение частоты выявляемости ГЛЖ по мере нарастания тяжести заболевания. После лечения эналаприлом в течение 6 месяцев и более отмечается значительное снижение ИММЛЖ с 132,8 до 107,0 г/м<sup>2</sup> у больных с умеренной и с 157,7 до 117,8 г/м<sup>2</sup> у больных с тяжелой гипертензией и ГЛЖ. Терапия рамиприлом также приводит к значительному уменьшению ИММЛЖ с 136,2 до 108,6 г/м<sup>2</sup> у больных с умеренной и с 146,8 до 117,9 г/м<sup>2</sup> у больных с тяжелой гипертензией и ГЛЖ. При лечении эналаприлом или рамиприлом больных АГ регрессия ГЛЖ происходила за счет уменьшения ТМЖП и КДР левого желудочка (1, 3, 6, 11, 16, 17).

3. Для больных АГ характерны низкий ОВР и высокий КР, что обусловлено выраженной гипертензивной реакцией на физическую нагрузку. Терапия больных АГ эналаприлом и рамиприлом сопровождается существенным увеличением ОВР и уменьшением КР, что происходит вследствие выраженного снижения САД в покое и нормализации реакции кардиогемодинамики на нагрузку. Величина ОВР при тяжелой гипертензии в процессе лечения эналаприлом и рамиприлом остается значительно меньшей, а КР - большим, чем эти показатели при мягкой и умеренной гипертензии. Двойное произведение, объединяя ЧСС и САД, точнее отражает энергозатраты миокарда и является важным показателем в оценке эффективности и безопасности терапии больных АГ эналаприлом и

рамиприлом. Для поддержания инотропной и хронотропной функции сердца больные АГ нуждаются в проведении регулярных физических тренировок в режиме быстрой ходьбы (2, 4, 10, 12, 14).

4. На каждого больного АГ в местной популяции приходится в среднем по 2,6 устранимых факторов риска, среди которых особое место принадлежит гиперхолестеринемии, встречавшейся в 44 %. В процессе лечения больных АГ эналаприлом или рамиприлом наблюдается значительное снижение ОХ, ТГ, К/А и увеличение  $\alpha$ -холестерина. При лечении больных АГ эналаприлом или рамиприлом не отмечается существенных изменений в содержании калия, натрия, мочевины, креатинина в сыворотке крови, которые до начала исследования были в пределах нормы (8, 19).

5. После лечения АГ эналаприлом и рамиприлом снизились по частоте и интенсивности соответственно с 84,6 % до 29,5 % и с 82,3 % до 26,6 % - головная боль, с 76,9 % до 23 % и с 76 % до 21,3 % - головокружение, с 56,4 % до 15,4 % и с 57,3 % до 16 % - боли в сердце. Терапия эналаприлом больных с мягкой и умеренной гипертензией в течение 12 месяцев привела к уменьшению частоты гипертонических кризов с 84,7 % до 4,3 %, снижению общей временной нетрудоспособности с 952 до 144 дней, в том числе длительности госпитализаций с 764 до 100 дней. Терапия рамиприлом больных с мягкой и умеренной гипертензией в течение 12 месяцев позволила снизить частоту гипертонических кризов с 85,3 % до 2,4%, общую временную нетрудоспособность с 944 до 146 дней, в том числе длительность госпитализаций с 746 до 103 дней. Экономия средств за счет уменьшения длительности госпитализаций в 4 раза превысила стоимость препаратов для проведения лечения. Выраженный клинический и гипотензивный эффект, способность вызывать обратное развитие ГЛЖ и адекватную реакцию кардиогемодинамики на нагрузку, хорошая переносимость, доступность и удобство применения положительно характеризуют эналаприл и рамиприл и позволяют рекомендовать их для длительной терапии больных АГ в амбулаторных условиях (5, 9, 13, 18, 21).

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ  
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Романенко З.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента II поколения на морфофункциональное состояние левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Мед. новости – 2000. - № 5. – С. 59 – 63.
2. Романенко З.В. Реадаптация гемодинамики и толерантность к физической нагрузке у больных гипертонической болезнью при длительной монотерапии берлиприлом // Здоровоохранение. – 2000 - № 6. – С. 4 – 6.
3. Романенко З.В. Влияние длительной терапии берлиприлом на процессы ремоделирования и функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Здоровоохранение. – 2000. - № 10. – С. 9 – 12.
4. Романенко З.В. Адаптация к физической нагрузке больных гипертонической болезнью при длительной монотерапии берлиприлом в поликлинических условиях // Материалы пленума Белорусского науч. общ. кардиологов, Солигорск, 1999. - С. 79 – 80.
5. Романенко З.В. Гипотензивный эффект и переносимость физической нагрузки у больных гипертонической болезнью при длительной монотерапии берлиприлом в амбулаторных условиях // IV съезд кардиологов Республики Беларусь: Сборник докл. – Минск, 2000. – С. 126 – 128.
6. Романенко З.В. Динамика ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью под влиянием берлиприла. Лечение и профилактика артериальной гипертонии // Материалы российской конференции. – Москва, 2000. – С. 177 – 178.
7. Романенко З.В. Оценка гипотензивного действия и реадаптация гемодинамики к физической нагрузке у больных гипертонической болезнью при длительной монотерапии тритаце в амбулаторных условиях // IV съезд кардиологов Республики Беларусь: Сборник докл. – Минск, 2000. – С. 128 – 130.
8. Романенко З.В. Влияние длительной терапии берлиприлом на некоторые показатели липидного обмена у больных гипертонической болезнью // Тез. докл. пленума правления Белорусского общества терапевтов. – Брест. – 2000 / Рецепт. – 2000. - № 2 (11). – С. 125.
9. Романенко З.В. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертонии и ее динамика при монотерапии ингибиторами АПФ II класса берлиприлом и тритаце // X съезд терапевтов Республики Беларусь: Тез. докл. / Рецепт (приложение). - Минск - 2001. – С. 114.
10. Романенко З.В. Переносимость физической нагрузки у больных артериальной гипертонией при монотерапии берлиприлом // X съезд терапевтов Республики Беларусь: Тез. докл. / Рецепт (приложение). - Минск - 2001. – С. 114.

11. Романенко В.В., Романенко З.В. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и возможность ее обратного развития под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // *Здравоохранение.* – 2001. – № 2. – С. 44 – 47.
12. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф. Реадаптация к физической нагрузке при монотерапии тритаце больных гипертонической болезнью // *Здравоохранение.* – 1999. – № 1. – С. 4 - 7.
13. Романенко В.В., Романенко З.В. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и возможность ее обратного развития под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // *Ингибитор АПФ берлиприл / Сборник научных работ.* – Berlin-Chemie. – 2001. – С. 17 – 20.
14. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф., Ивашкевич В.М., Воробей Л.А., Курсевич В.В., Рогатень П.П. Реадаптация к физической нагрузке больных гипертонической болезнью под влиянием антигипертензивной монотерапии тритаце // *Актуальные вопросы кардиологии: Сборник научных трудов / Под ред. Манака Н.А.* – Минск, 1997. – Вып. 1. – С. 383 – 386.
15. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф. Гемодинамический эффект берлиприла у больных стабильной артериальной гипертензией // *Неотложная кардиология: Материалы пленума Белорусского научного общества кардиологов, Солигорск, 1999.* – С. 77 – 78.
16. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В. Динамика ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью при длительной монотерапии берлиприлом и тритаце // *IV съезд кардиологов Республики Беларусь: Сборник докл.* – Минск, 2000. – С. 130 – 132.
17. Романенко В.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф. Изменение морфофункциональных параметров левого желудочка у больных гипертонической болезнью под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента тритаце // *Лечение и профилактика артериальной гипертензии: Материалы российской конференции.* – Москва, 2000. – С. 176 – 177.
18. Романенко В.В., Романенко З.В. Морфофункциональные показатели левого желудочка у больных гипертонической болезнью и их изменения при длительной монотерапии ингибиторами АПФ II класса берлиприлом и тритаце // *Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров.* – Минск, 2002. С. 238 – 241.
19. Романенко З.В., Зюзенков М.В. Изменение некоторых показателей липидного обмена у больных гипертонической болезнью при длительной терапии тритаце // *Тез. докл. пленума правления Белорусского общества терапевтов.* – Брест. – 2000 / *Рецепт.* – 2000. - № 2 (11). – С. 125.
20. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф. Эффективность курсовой монотерапии тритаце больных гипертонической

- болезнью // Современные проблемы медицины: Тез. докл. пленума Белорусского общ. терапевтов. - Гродно, 1998. - С. 80 - 81.
21. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф. Эффективность монотерапии берлиприлом больных гипертонической болезнью // Современные проблемы внутренней медицины: Тез. докл. пленума Белорусского общества терапевтов. - Гомель, 1998. - С. 54.
22. Романенко В.В., Зюзенков М.В., Романенко З.В., Корниевич Г.Ф. Гемодинамический эффект монотерапии берлиприлом больных гипертонической болезнью // International Journal on Immunorehabilitation. - 1999. - № 12. - P. 869.



## РЕЗЮМЕ

Романенко Зинаида Владимировна

Влияние длительной амбулаторной монотерапии эналаприлом и рамиприлом на кардиогемодинамику и переносимость физической нагрузки у больных артериальной гипертензией.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, моно- и комбинированная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, берлиприл - эналаприл, тритаце - рамиприл, гипотензивный эффект, гипертрофия левого желудочка, эхокардиография, велоэргометрия, физическая работоспособность, клиническое течение и трудоспособность больных.

*Объект исследования:* больные артериальной гипертензией трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний и сахарного диабета.

*Цель исследования:* изучить гипотензивный эффект, динамику ремоделирования сердца, переносимость физической нагрузки, клиническое течение заболевания и трудоспособность у больных артериальной гипертензией при длительной монотерапии эналаприлом и рамиприлом в амбулаторных условиях и ее влияние на показатели липидного и электролитного обменов.

*Полученные результаты и их новизна:* монотерапия эналаприлом (берлиприлом) в суточной дозе 5 - 20 мг и рамиприлом (тритаце) 1,25 - 5 мг в течение 6 месяцев способствовало достижению целевого уровня артериального давления соответственно у 71,7% и 70,7% больных с мягкой и умеренной гипертензией. Распространенность гипертрофии левого желудочка среди больных артериальной гипертензией составило 69,8%. Под влиянием длительной терапии эналаприлом (берлиприлом) и рамиприлом (тритаце) больных артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка наблюдалось значительное снижение индекса массы миокарда левого желудочка, преимущественно за счет уменьшения толщины стенок левого желудочка. Лечение артериальной гипертензии эналаприлом (берлиприлом) и рамиприлом (тритаце) и проведение физических тренировок сопровождалось нормализацией реакции кардиогемодинамики на нагрузку, повышением физической работоспособности, значительным улучшением клинического течения заболевания и трудоспособности больных.

*Область применения:* кардиология и терапия.

## РЭЗЬЮМЭ

Раманенка Зінаіда Ўладзіміраўна

Уплыў працяглай амбулаторнай монатэрапіі эналапрылам і раміпрылам на кардыгемадынаміку і перацясенне фізічнай нагрузкі ў хворых артэрыяльнай гіпертэнзіяй.

*Ключавыя словы:* артэрыяльная гіпертэнзія, мона- і камбінаваная тэрапія, інгібітары ангіятэнзінператваральнага ферменту, берліпрыл – эналапрыл, трытацэ – раміпрыл, гіпатанічны эфект, гіпертрафія левага жалудачка, эхакардыяграфія, велаэргаметрыя, фізічная працаздольнасць, клінічны і працоўны прагноз.

*Аб'ект даследавання:* хворыя артэрыяльнай гіпертэнзіяй працаздольнага ўзросту без асацыіраванага клінічнага стану і цукровага дыябету.

*Мэта даследавання:* ацэнка гіпатэнзіўнага эфекту, дынамікі рэмадаліравання сэрца, перацясенне фізічнай нагрузкі, клінічнага цяжэння хваробы і працаздольнасці ў хворых артэрыяльнай гіпертэнзіяй пры працяглай монатэрапіі эналапрылам (берліпрылам) і раміпрылам (трытацэ) ў амбулаторных умовах і яе ўплыў на паказчыкі ліпіднага і электралітнага абмену.

*Вынікі даследавання іх навізна:* монатэрапія эналапрылам (берліпрылам) у сутачнай дозе 5 – 20 мг і раміпрылам (трытацэ) 1,25 – 5 мг за 6 месяцаў садзейнічала дасягненню мэтавага ўзроўню артэрыяльнага ціску адпаведна ў 71,1% і 70,7% хворых з мяккай і ўмеранай гіпертэнзіяй. Распаўсюджанасць гіпертрафіі левага жалудачка сярод хворых артэрыяльнай гіпертэнзіяй састаўляла 69,8%. Пад уплывам працяглай тэрапіі эналапрылам (берліпрылам) і раміпрылам (трытацэ) хворых артэрыяльнай гіпертэнзіяй і з гіпертрафіяй левага жалудачка наблюдалася значнае зніжэнне індаксу масы міякарду левага жалудачка пераважна за кошт змяншэння таўшчыні сценак левага жалудачка. Лячэнне артэрыяльнай гіпертэнзіі берліпрылам і трытацэ і правядзенне фізічных трэніровак суправаджалася нармалізацыяй рэакцыі кардыгемадынамікі на нагрузку, павышэннем фізічнай працаздольнасці, значным паляпшэннем клінічнага і працоўнага прагнозу хворых.

*Галіна ўжывання:* кардыялогія і тэрапія.

Summary  
Romanenko Zinaida

The Influence of Protracted Out-patient Enalapril and Ramipril Therapy  
on Cardiohemodynamics and Capacity for Physical Training  
of Arterial Hypertension Patients

*Keywords:* Arterial hypertension, mono- and combined therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors, berlipril - enalapril, tritace - ramipril, hypotensive effect, left ventricular hypertrophy, echocardiography, veloergometrics, physical capacity for work, clinical, working prognosis.

*Subject:* Arterial hypertension patients of capable of working age without associated clinical conditions and diabetes.

*Objective:* To evaluate the hypotensive effect, the dynamics of heart remodeling, capacity for physical training and clinical and working prognosis of arterial hypertension out-patients with enalapril (berlipril) and ramipril (tritace) monotherapy.

*Investigation results and newness:* 5 - 20 mg enalapril (berlipril) and 1,25 - 5 mg ramipril (tritace) monotherapy in twenty-four hours within six months contributed to attainment of principal blood pressure level: accordingly 71,7% and 70,7% mild and moderate hypertension patients. The spread of left ventricular hypertrophy among arterial hypertension patients was 69,7%. We observed a great decrease of left ventricular myocard mass index under the influence of protracted enalapril (berlipril) and ramipril (tritace) monotherapy of arterial hypertension and left ventricular hypertrophy patients. It was possible predominantly thanks to decrease of left ventricular sides thickness enalapril (berlipril) and ramipril (tritace) treatment of arterial hypertension and physical exercises were accompanied with normalization of cardiohemodynamics reaction to the training, rise of physical capacity for work and considerable improvement of clinical and working prognosis.

*Application:* cardiology, therapeutics.

Подписано в печать 15.05.02. Формат 60×84/16. Бумага писчая. Печать офсетная.  
Гарнитура "Times" Усл. печ л 1,39 Уч.-изд. л. 1,62. Тираж 100 экз. Заказ 208  
Издатель и полиграфическое исполнение –  
Белорусский государственный медицинский университет  
ЛВ № 410 от 08.11.99. ЛП № 51 от 17.11.97  
220050, г. Минск, Ленинградская, 6.