

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра Госпитальной терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н. проф. Обрезан А.Г.

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: Оценка эффективности антигипертензивной терапии в
амбулаторных условиях

Выполнил студент

Савельев Дмитрий Юрьевич

610 группы

Научный руководитель

д.м.н. доц. Иванова О.М.

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Цель и задачи исследования.....	6
Публикации по теме выпускной квалификационной работы.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	7
Глава 2. Материалы и методы.....	33
Глава 3. Результаты исследования.....	34
Выводы.....	55
Практические рекомендации.....	56
Список литературы.....	59

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АП – антигипертензивные препараты

БАБ (β -АБ) – бета- адреноблокаторы

БМКК (АК) – блокатор медленных кальциевых каналов (антагонист кальция)

БМКК_д – блокатор медленных кальциевых каналов дигидропиридиновый;

БМКК_{нд} – блокатор медленных кальциевых каналов недигидропиридиновый

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II типа АТ₁

ДМАД – домашнее мониторирование артериального давления

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

ЛС – лекарственное средство

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТД – тиазидные диуретики

Введение

Актуальность темы.

Артериальная гипертензия является распространенной патологией, и страдают ей в диапазоне 30-45% общей популяции, однако с возрастом частота увеличивается, достигая 60-70%. Самая высокая распространенность — на африканском континенте — 46%, самая низкая — в Северной Америке — 35%. В целом, в странах с высокими доходами распространенность ниже (35%), чем во всем остальном мире (40%). В России во взрослой популяции в 2003-2010 распространенность составляла 39-40%, в 2012-2013, после начала экономического кризиса, она возросла и составила 44%. В большинстве случаев артериальная гипертензия является эссенциальной (гипертонической болезнью). По данным всемирной организации здравоохранения, на долю гипертонии приходится 45% случаев смерти, вызванных болезнями сердца, и 51% случаев смерти, вызванных инсультом. [1], [3], [11], [21], [24], [33]

31% смерти от инсульта приходится на предгипертензию (нормальное и высокое нормальное давление), определенную согласно данным офисного измерения артериального давления. Распространенность предгипертензии среди населения различных стран мира весьма вариабельна. При применении унифицированных критериев, по данным разных авторов, она составляет в России 34,1% (исследование ЭССЕ), Турции — 14,5%, Японии — 33%, США — 36,3%, КНР — 35,7%, Нигерии — 58,7%. Оказывается, что предгипертензия, подобно артериальной гипертензии, тоже ассоциирована еще и с ожирением и метаболическими отклонениями (повышенным сахаром, холестерином, сахарным диабетом). То есть, у людей с предгипертензией по данным офисного измерения артериального давления часто повышены и другие факторы риска, что суммарно накапливается и может привести к сердечно-сосудистой катастрофе. [5], [33], [34]

При этом лечение эссенциальной гипертензии в России эффективно на 49,2%, что заметно ниже данного показателя в США и Канаде (от 52,8% до

65,8%), несмотря на то, что согласно данным фармакоэпидемиологического исследования Пифагор IV, врачи России назначают антигипертензивную терапию, соответствующую современным рекомендациям. [7], [16], [24], [32], [39]

По данным исследования Пифагор IV (2015): 80% пациентов регулярно принимают антигипертензивную терапию; 32,8% – получают лечение одним препаратом; 38,6% – сочетание из 2 антигипертензивных препаратов; 28,4% – сочетание из 3 антигипертензивных препаратов и более. Среднее количество антигипертензивных препаратов на 1 больного составило 2,02. 52,6% всех назначений составляют фиксированные комбинации. В назначениях врачей повысилась доля комбинаций АК с ИАПФ до 29,1%, снизилась доля комбинации БАБ с диуретиком до 15,6%. Спектр антигипертензивных препаратов в Пифагор IV составляли 5 рекомендованных классов препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (27,8%), бета-адреноблокаторы (21,7%), диуретики (15,7%), блокаторы медленных кальциевых каналов (11,3%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (10,7%), фиксированные комбинации – 10,8%. Доли дополнительных классов препаратов центрального действия – 2,3%; доля альфа-адреноблокаторов – 0,1%. Среди ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента согласно назначениям врачей наибольшие доли имеют 5 препаратов: периндоприл (20,3%), эналаприл (18,3%), лизиноприл (18,5%), рамиприл (14,2%) и фозиноприл (13,6%). В классе бета-адреноблокаторов наибольшие доли имеют 3 препарата – бисопролол (30,2%), метопролол в лекарственных формах обычного и модифицированного высвобождения (суммарная доля 25,2%), карведилол (16%). В структуре класса диуретиков лидируют индапамид в обычной и ретардной лекарственных формах — 54,8%; торасемид – 18,4%, гидрохлоротиазид – 19,4%. В классе блокаторов медленных кальциевых каналов наибольшую долю имеет амлодипин — 32,6%, нифедипин в разных лекарственных формах (21,5%), при этом доля форм с модифицированным высвобождением – 14,3%, а также в разных

лекарственных формах представлены верапамил (14,6%) и дилтиазем (13%). В классе блокаторов рецепторов ангиотензина наибольшая доля у лозартана (37,3%). Класс препаратов центрального действия представлен моксонидином (доля 66%), метилдопой (17%) и клофелином (5%). Врачи используют адекватные критерии выбора антигипертензивных препаратов и рекомендованные критерии оценки эффективности лечения (целевой уровень артериального давления – менее 140/90 мм рт. ст.). Доля оригинальных препаратов в структуре антигипертензивной терапии – 38,3%. [15], [16], [22], [39]

Цель исследования: Оценить эффективность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в амбулаторных условиях Санкт-Петербурга.

Задачи исследования:

1. Исследовать по показателям реализации лекарственных препаратов районной аптеки частоту назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина II в амбулаторной практике и приверженность пациентов терапии, назначенной врачом;
2. Исследовать эффективность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина II в амбулаторной практике;
3. Исследовать эффективность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина II в комбинации с другими препаратами.

Публикации по теме выпускной квалификационной работы.

Результаты исследования представлены на конференции: Фундаментальная наука и клиническая медицина: XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. По теме

работы автором были опубликованы тезисы: «Эффективность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина в амбулаторных условиях. Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2017. — 680 с. [Фундам. наука клин. мед. — 2017. — т. 20. — 680с.].с. 480-481.

Глава 1. Обзор литературы.

Согласно европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии от 2013 года и Российскому национальному руководству по кардиологии 2015 года, нет разницы, с какого именно класса препаратов для лечения артериальной гипертензии начинать. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики (включая торасемид, тиазидные, тиазидоподобные (хлорталидон и индапамид)), бета-адреноблокаторы (при отсутствии сердечной недостаточности, при её наличии используются только некоторые бета-адреноблокаторы, они при хронической сердечной недостаточности используются не для снижения артериального давления, а титруются исходя из пользы для снижения сердечно-сосудистого риска), антагонисты кальция, — все они подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций. Таким образом, имеет смысл подбирать какой-либо класс препаратов в каждом конкретном случае, в случае бета-адреноблокаторов особо важны эффекты каждого конкретного препарата. [11], [33], [37], [39]

Таблица 1. Препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах [33]

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней:	

Гипертрофия левого желудочка	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, антагонист кальция, блокатор рецепторов ангиотензина II
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
Микроальбуминурия	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II
Нарушение функции почек	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II (можно сочетать ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и блокатор рецепторов ангиотензина II)
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий артериальное давление
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-адреноблокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II
Стенокардия	Бета-адреноблокатор, антагонист кальция

Сердечная недостаточность	Диуретик, некоторые бета-адреноблокаторы, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-адреноблокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	Блокатор рецепторов ангиотензина II, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
Терминальная стадия болезни почек/протеинурия	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II (можно сочетать)
Периферическое поражение артерий	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, антагонист кальция
Прочее	
Изолированная систолическая артериальная гипертензия (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецептора ангиотензина, антагонист кальция

Сахарный диабет	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецептора ангиотензина
Беременность	Метилдопа
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

Также подбор терапии следует начинать и с оценки противопоказаний к назначению в каждом конкретном случае:

Таблица 2. Абсолютные и относительные противопоказания к применению антигипертензивных препаратов. [11]

Препарат	Абсолютное противопоказание	Относительное противопоказание
Диуретики (тиазидные)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальцемия Гипокалиемиа

Б е т а - адреноблока торы	Бронхиальная астма Атриовентрикулярная блокада (2 или 3 степени)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты. Хроническая обструктивная болезнь легких (Но относительные противопоказания обычно не ограничивают применение вазодилатирующих селективных бета1- адреноблокаторов, рекомендуемых при хронической сердечной недостаточности, а только требуют дополнительный контроль)
Антагонист ы кальция (дигидропир идиновые)		Тахикардия Сердечная недостаточность
Антагонист ы кальция (верапамил, дилтиазем)	Атриовентрикулярная блокада (2 или 3 степени, трифасцикулярная блокада) Тяжелое нарушение функции левого желудочка Сердечная недостаточность	

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Беременность Ангioneвротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины, способные к деторождению
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины, способные к деторождению
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Острая или тяжелая болезнь почек (рСКФ <30 мл/мин) Гиперкалиемия	

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента широко распространены в кардиологии. Эта группа препаратов в различных исследованиях показали способность значительно улучшать прогноз жизни пациентов при ряде сердечно сосудистых заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда). Первый непептидный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента каптоприл был синтезирован в 1975 году. [9], [14], [33], [42]

Таблица 3. Основные свойства используемые в клинике ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [33]

Препарат	Выведение почками, %	T ½, ч	Суточные дозы, мг	Кратность приема в сутки
Содержащие сульфгидрильную группу				
Каптоприл	95	4-6	25-300	2-9
Беназеприл*	85	11	2,5-40	1-2
Зофеноприл*	60**	4,5	7,5-60	2
Содержащие карбоксильную группу				
Эналаприл*	88	6-11	5-40	1-2
Периндоприл*	75	3-10	2-8	1
Квинаприл*	75	1,8	10-40	1-2
Рамиприл*	85	13-17	2,5-10	1-2
Спирраприл*	50**	30-40	3-12	1
Трандолоприл*	15**	10	1-4	1
Цилазоприл	80	9	2,5-5	1
Лизиноприл	70	7-12	5-80	1
Содержащие фосфильную группу				
Фозиноприл	50**	12	10-40	1-2

*пролекарство

**в значительной мере выводится печенью

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента остаются одной из ведущих групп препаратов для лечения артериальной гипертензии, тем не менее на прогноз при артериальной гипертензии влияют так же, как и другие классы антигипертензивных препаратов. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента показали улучшение прогноза относительно других препаратов лишь в особых случаях (лечение хронической сердечной недостаточности, при наличии сопутствующих нарушений функции почек), также при непереносимости других групп препаратов. [2], [14], [25], [33], [41]

В последнее время появились данные о возможности благоприятного влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на прогноз жизни больных неосложненной ишемической болезнью сердца. Исследования HOPE и EUROPA убедительно доказали пользу применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных коронарным атеросклерозом или у пациентов группы высокого риска в качестве вторичной профилактики. [14], [10], [19], [33]

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента оказывают различное фармакологическое воздействие на организм: уменьшают сосудистое сопротивление, улучшают функцию эндотелия и работу почек, оказывают антипролиферативный и антиатерогенный эффект, положительно влияют на реологию крови. [14], [33]

У пациентов без сердечной недостаточности ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента на сердечный выброс оказывают незначительное влияние. При сердечной недостаточности, напротив, вызывают вазодилатацию артериол и вен, понижают давление в легочной артерии и давление наполнения левого желудочка, благодаря этому уменьшается застой в малом круге кровообращения. Увеличение сердечного выброса происходит с помощью артериолярной вазодилатации. Рефлекторная тахикардия при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента не возникает, как при других классах вазодилататоров. Также не изменяется частота сердечных сокращений при физической нагрузке и изменении положения тела. [14], [33]

Снижение пролиферации межклеточного матрикса, гипертрофии стенки сосудов и миокарда приводит к антипролиферативному эффекту. Также происходит регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, так как у больных артериальной гипертензией ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента повышают расслабление и растяжимость сердца,

за счет чего при длительном применении происходит регресс гипертрофии левого желудочка. [14], [33]

Подавление ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда за счет уменьшения преднагрузки/постнагрузки левого желудочка, блокады пролиферативных эффектов ангиотензина II, ингибирования альдостерона, вызывающего гипертрофию сердца и интерстициальный и периваскулярный фиброз, снижения активности симпатической нервной системы. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента предупреждают апоптоз кардиомиоцитов при перегрузке давлением. [11], [14], [33], [42]

Улучшение функции эндотелия связано с увеличением образования NO при повышении концентрации брадикинина и снижением вазоконстрикции. Данная связь установлена при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальным уровнем артериального давления, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью. [11], [14], [33], [42]

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента понижают сосудистое сопротивление, повышают кровоток и увеличивают экскрецию ионов натрия и воды в почках. В данной ситуации скорость клубочковой фильтрации не изменяется или незначительно уменьшается, поэтому фильтрационная фракция снижается. Это происходит, в основном, благодаря расширению эфферентных артериол, что в свою очередь приводит к уменьшению гидростатического давления в капиллярах клубочков и скорости клубочковой фильтрации. Усиление натрийуреза возникает из-за улучшения почечной гемодинамики, уменьшения продукции альдостерона и брадикинина, что напрямую воздействует на каналцы и частично блокирует прямые почечные эффекты ангиотензина II. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента предотвращают увеличение микроальбуминурии и

появление протеинурии, у больных с недиабетическими нефропатиями различной этиологии снижают развитие почечной недостаточности и предупреждают или замедляют развитие диабетической нефропатии. [11], [14], [33]

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система оказывает значительное влияние на появление и прогресс атеросклероза. Атерогенез у животных снижался в экспериментах с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Антиатерогенные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента могут быть взаимосвязаны с блокадой продукции ангиотензина и увеличением уровня брадикинина и NO, благодаря чему происходит подавление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, таксиса и активации воспалительных клеток, уменьшению окислительного стресса и улучшению эндотелиальной функции. Показано, что длительная лечение рамиприлом снижает развитие каротидного атеросклероза у пациентов с сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, не страдающих сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка. [11], [13], [14], [19], [33]

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента оказывают модулирующее влияние на баланс фибринолитической системы за счет снижения образования ангиотензина II, который стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена 1 типа, и повышения уровней брадикинина (так как АПФ является кининазой), стимулирующего активатор тканевого плазминогена. Кроме того, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента блокируют агрегацию тромбоцитов, вызванную ангиотензином II, так как они повышают продукцию NO и простациклина. [11], [14], [33]

Начиная с 1995 года блокаторы рецепторов ангиотензина II (типа AT₁) разрешены к использованию. Они достаточно часто применяются в клинической практике и являются препаратами первой линии. За время

использования блокаторы рецепторов к ангиотензину показали себя эффективными антигипертензивными средствами с низкой частотой побочных эффектов и высокой безопасностью. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 8 блокаторов ангиотензиновых рецепторов, которые отличаются по химическому строению и клинической эффективности. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II применяют для терапии не только артериальной гипертензии, но и сердечной недостаточности и диабетической нефропатии, в том числе, при непереносимости ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Блокаторы рецепторов ангиотензина очень хорошо переносятся при монотерапии и в комбинации с другими препаратами, обеспечивая высокую приверженность пациентов к лечению. [8], [11], [14], [17], [20], [33]

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II классифицируют, исходя из химической структуры; выделяют три основные группы:

1. бифениловые производные тетразола: лозартан, ирбесартан, тазосартан, кандесартан;
2. небифениловые нететразоловые соединения: телмисартан, эпросартан;
3. негетероциклические соединения: валсартан.

В зависимости от того, является ли препарат непосредственно активным веществом или пролекарством, выделяют две подгруппы блокаторов рецепторов к ангиотензину II:

1. активные препараты: эпросартан, ирбесартан, валсартан, телмисартан;
2. пропрепараты: олмесартан, лозартан, кандесартан, азилсартан.

В зависимости от механизма взаимодействия также выделяют две группы препаратов:

1. конкурентный механизм: эпросартан, лозартан:
2. неконкурентный механизм: валсартан, телмисартан, ирбесартан, олмесартан. [33]

Таблица 4. Принципиальные свойства основных блокаторов к ангиотензину II. [33]

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Активный метаболит	T _{1/2} , ч	Пик эффекта, ч	Стандартная доза, мг/сут
Лозартан	33	92-99	EXP13174	2	0,5-4	5 – 100
Валсартан	25	94-97	Нет	6	2-4	80 – 320
Ирбесартан	60-80	90	Нет	11–15	1,5-2	150 – 300
Эпросартан	13	98	Нет	5 – 9	1-3	400 – 800 (600)
Телмисартан	42	98	Нет	9 – 13	0,5-1	40 – 80
Кандесартана цилексетил	15	99,8	CV 15959 (кандесартан)	24	3-4	8 – 32
Олмесартана медоксомил	26	96	Олмесартан	13	2	20 – 40
Азилсартана медоксомил	44	98	Азилсартан	18	4	20 – 80

Блокаторы рецепторов ангиотензина по своим свойствам сходны с ингибиторами ангиотензин-превращающих ферментов, но значительно реже

вызывают ангионевротический отёк. Блокаторы рецепторов ангиотензина селективно блокируют рецепторы первого типа к ангиотензину II и подавляют обусловленную им вазоконстрикцию, расширяют преимущественно отводящую артериолу клубочков, снижая фильтрационное давление в почках, снижают продукцию альдостерона и некоторых других прессорных гормонов (норадреналина, эндотелина и др.), улучшают функцию эндотелия. Гемодинамические свойства очень похожи на таковые при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Это относится также к торможению пролиферации гладкомышечных клеток, снижению стимулирующего влияния ангиотензина II на миокард (уменьшает гипертрофию кардиомиоцитов), торможению продукции коллагена в фибробластах. При блокировании I типа рецепторов к ангиотензину II происходит компенсаторная стимуляция других подтипов рецепторов (преимущественно II, а также III и IV), что также имеет отношение к лечебному воздействию препаратов данного класса. Стимуляция II типа рецепторов обладает антипролиферативным эффектом, повышает выделение натрия с мочой, улучшает выработку NO клетками эндотелия, способствует высвобождению ряда вазодилаторных простагландинов. Механизмы и эффекты стимуляции ангиотензиновых рецепторов III и IV подтипов в настоящее время почти не изучены. [8], [11], [14], [26], [33]

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II проникают через гематоэнцефалический барьер и блокируют также рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране симпатических нейронов, что сопровождается снижением выделения норадреналина, соответственно, симпатолитическим эффектом. В рамках терапевтического коридора этот эффект наиболее проявляется при использовании эпросартана и валсартана, что является еще одним механизмом снижения артериального давления. [11], [14], [33]

Повышенная стимуляция ангиотензиновых рецепторов ведет к целому ряду негативных последствий для жизненно важных органов и прогрессированию сердечно-сосудистого континуума. В связи с этим блокирование I типа рецепторов играет важнейшую роль в органопротекции прежде всего при артериальной гипертензии, но также и при сердечной недостаточности, сахарном диабете, нефропатиях. [11], [14], [33]

Снижение артериального давления происходит за счет уменьшения периферического сопротивления при неизменяющейся частоте сердечных сокращений. Все препараты данного класса обладают антигипертензивным эффектом, сравнимым с другими классами антигипертензивных средств и друг с другом. Степень снижения артериального давления зависит от исходной активности ренин ангиотензин альдостероновой системы. [11], [14], [33]

Кроме терапии одним препаратом, при лечении артериальной гипертензии, возможно использование комбинации из 2, 3 и более антигипертензивных препаратов. Комбинация из нескольких лекарственных молекул несет ряд преимуществ:

1. Улучшение антигипертензивного эффекта благодаря тому, что задействуется большее количество точек приложения на патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии, за счет этого количество пациентов, достигших стабильного снижения артериального давления, увеличивается;
2. Снижение частоты появления побочных эффектов благодаря уменьшению доз антигипертензивных препаратов и обоюдной нейтрализации этих эффектов.
3. Достижение более эффективной органопротекции и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

При этом нельзя забывать, что комбинированная терапия — это использование не менее 2 лекарственных средств, кратность назначения которых может различаться. Отсюда следует, что использование препаратов в комбинированной терапии должно соответствовать нижеследующим условиям:

1. Необходимо, чтобы лекарственные средства взаимодополняли друг друга;
2. Необходимо, чтобы лекарственные средства приводили к улучшению результата при их одновременном использовании;
3. Целесообразно, чтобы лекарственные средства имели схожие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, это особенно важно для фиксированных комбинаций. [3], [4], [23], [29], [31], [33]

Сочетания двух антигипертензивных средств разделяют на

1. Рациональные;
2. Возможные;
3. Нерациональные.

Все преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии характерны для только рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов. К ним относятся:

1. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + диуретик;
2. Блокатор рецептора ангиотензина + диуретик;
3. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + блокатор медленных кальциевых каналов;
4. Блокатор рецептора ангиотензина + блокатор медленных кальциевых каналов;
5. Дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов + бета-адреноблокатор;
6. Блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик;
7. Бета-адреноблокатор + диуретик.

В случае использования сочетания бета-адреноблокатора с диуретиком следует применять комбинацию небиволола, бисопролола, метопролола сукцината замедленного высвобождения или карведилола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг в сутки или тиазидоподобным (индапамидом, хлорталидоном) и не использовать гидрохлортиазид у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Показания к использованию рациональных сочетаний антигипертензивных препаратов можно увидеть в таблицах 5 и 6. [29], [33], [38], [40]

Таблица 5. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивной терапии. [29]

Комбинация	Заболевания
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + диуретик	Хроническая сердечная недостаточность Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Микроальбуминурия Гипертрофия левого желудочка Сахарный диабет Метаболический синдром Пожилые Изолированная систолическая артериальная гипертензия

<p>Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + блокатор медленных кальциевых каналов</p>	<p>Хроническая сердечная недостаточность Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Микроальбуминурия Гипертрофия левого желудочка Сахарный диабет Метаболический синдром Пожилые Изолированная систолическая артериальная гипертензия</p>
<p>Блокатор рецептора ангиотензина + диуретик</p>	<p>Хроническая сердечная недостаточность Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Микроальбуминурия Гипертрофия левого желудочка Сахарный диабет Метаболический синдром Пожилые Изолированная систолическая артериальная гипертензия Кашель при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента</p>

<p>Блокатор рецептора ангиотензина + блокатор медленных кальциевых каналов</p>	<p>Хроническая сердечная недостаточность Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Микроальбуминурия Гипертрофия левого желудочка Сахарный диабет Метаболический синдром Пожилые Изолированная систолическая артериальная гипертензия Кашель при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента</p>
<p>Блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик</p>	<p>Изолированная систолическая артериальная гипертензия Пожилые Ишемическая болезнь сердца</p>
<p>Дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов + бета-адреноблокатор</p>	<p>Ишемическая болезнь сердца Атеросклероз сонных и коронарных артерий Тахикардии Изолированная систолическая артериальная гипертензия Пожилые Беременность</p>
<p>Бета-адреноблокатор + диуретик</p>	<p>Хроническая сердечная недостаточность Перенесенный инфаркт миокарда Тахикардии Пожилой возраст</p>

Таблица 6. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций АГП для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации. [29]

Поражение органов мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина с диуретиком или блокатором медленных кальциевых каналов
Бессимптомный атеросклероз	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина с блокатором медленных кальциевых каналов
Микроальбуминурия	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина с диуретиком
Поражение почек	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина с диуретиком
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий мозговой инсульт	Любые рациональные комбинации антигипертензивной терапии

Предшествующий инфаркт миокарда	Бета-адреноблокатор/блокатор медленных кальциевых каналов с блокатором рецептора ангиотензина/ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокатор с блокатором медленных кальциевых каналов
Ишемическая болезнь сердца	Бета-адреноблокатор/блокатор медленных кальциевых каналов с блокатором рецептора ангиотензина/ингибитором ангиотензин-превращающего фермента
Хроническая сердечная недостаточность	Блокатор рецептора ангиотензина/ингибитор ангиотензин-превращающего фермента с бета-адреноблокатором и диуретиком
Почечная недостаточность/ Протеинурия	Блокатор рецептора ангиотензина/ингибитор ангиотензин-превращающего фермента с диуретиком
Заболевания периферических артерий	Блокатор медленных кальциевых каналов с блокатором рецептора ангиотензина/ингибитором ангиотензин-превращающего фермента
Особые клинические ситуации	

Пожилые	Блокатор рецептора ангиотензина/ ингибитор ангиотензин- превращающего фермента с блокатором медленных кальциевых каналов/диуретиком
Изолированная систолическая артериальная гипертензия	Блокатор медленных кальциевых каналов с диуретиком или диуретик с блокатором рецептора ангиотензина/ ингибитором ангиотензин- превращающего фермента
Метаболический синдром	Блокатор рецептора ангиотензина/ ингибитор ангиотензин- превращающего фермента с блокатором медленных кальциевых каналов/диуретиком
Сахарный диабет	Блокатор рецептора ангиотензина/ ингибитор ангиотензин- превращающего фермента с блокатором медленных кальциевых каналов/диуретиком
Беременность	Метилдопа с блокатором медленных кальциевых каналов/бета адреноблокатором

Для комбинированного лечения артериальной гипертензии можно рекомендовать как фиксированные, так и не фиксированные сочетания препаратов. При этом следует отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивной терапии, в которых находится 2 препарата в одной таблетке. Уйти от данной формы антигипертензивной терапии можно

исключительно в случаях отсутствия возможности ее применять, так как фиксированная комбинация антигипертензивной терапии:

- Всегда будет рациональной;
- Является наиболее эффективным способом достижения и удержания целевого уровня артериального давления;
- Предоставляет наилучшее органопротективное действие и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений;
- Повышает комплаентность пациентов благодаря снижению числа принимаемых одновременно таблеток. [6], [11], [29], [30], [33]

Фиксированное сочетание двух антигипертензивных препаратов может использоваться как для начала терапии у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, так и в случае не успешности использования одного препарата. [9], [11], [27 - 29], [30], [33]

К возможным комбинациям антигипертензивной терапии относятся

1. Сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов;
2. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + бета-адреноблокатор;
3. Блокатор рецептора ангиотензина + бета-адреноблокатор;
4. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + блокатор рецептора ангиотензина;
5. Прямого ингибитора ренина или α -адреноблокатора со всеми основными классами антигипертензивной терапии.

Использование данных сочетаний в виде двухкомпонентной антигипертензивной терапии на данный момент не является однозначно рекомендованным, но и не под запретом. При этом решение о терапии такой комбинацией лекарственных препаратов возможно только в ситуации, когда нельзя использовать рациональные комбинации. В клинической практике пациентам, страдающим ишемической болезнью сердца и/или хронической сердечной недостаточностью одновременно назначают ингибитор

ангиотензин-превращающего фермента и с некоторой задержкой бета-адреноблокатор. При этом, как правило, в этих случаях применение бета-адреноблокатора происходит главным образом из-за наличия ишемической болезни сердца или хронической сердечной недостаточности, т.е., по самостоятельному показанию. [11], [12] [29], [30], [35], [43]

Нерациональными сочетаниями, при применении которых не потенцируется антигипертензивный эффект лекарственных средств и/или при совместном использовании усиливаются побочные эффекты, являются комбинации различных лекарственных препаратов,

1. Относящихся к одному классу антигипертензивных препаратов;
2. Бета-адреноблокатор + недигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов;
3. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + калийсберегающий диуретик в стандартных дозах;
4. Бета-адреноблокатор + препарат центрального действия. [11], [29], [30], [33], [36], [44]

Использование сочетаний 3 лекарственных средств и более на данный момент недостаточно исследовано у больных с АГ без хронической сердечной недостаточности, так как нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную комбинацию антигипертензивных препаратов.

Из-за этого антигипертензивные препараты в данных сочетаниях объединены вместе на теоретической основе. Однако у немалого числа больных, в том числе и у людей с рефрактерной артериальной гипертонией, достижение целевого уровня артериального давления возможно только при использовании трех и более компонентой терапии. [11], [29], [30], [33]

К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся:

1. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов + бета-адреноблокатор;
2. Блокатор рецептора ангиотензина + дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов + бета-адреноблокатор;
3. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик;
4. Блокатор рецептора ангиотензина + блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик;
5. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + диуретик + бета-адреноблокатор;
6. Блокатор рецептора ангиотензина + диуретик + бета-адреноблокатор;
7. Дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик + бета-адреноблокатор. [11], [29], [30], [33]

Таблица 7. Комбинации антигипертензивных препаратов. [29]

	ИАПФ	БРА	ТД	β -АБ	БМККд	БМККнд
ИАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β -АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
БМККд	Р	Р	Р	Р	Н	В
БМККнд	Р	Р	Р	Н	В	Н

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА - блокатор рецептора ангиотензина; β -АБ – бета-адреноблокатор; БМККд – блокатор медленных кальциевых каналов дигидропиридиновый; БМККнд – блокатор медленных кальциевых каналов недигидропиридиновый; Р – рациональная комбинация; В – возможная комбинация; Н – нерациональная комбинация.

Таблица 8. Основные лекарственные комбинации, использовавшиеся в исследованиях антигипертензивной терапии в рамках постепенно усиления терапии путем добавления препарата или после рандомизации на применение комбинации. [11]

П р е п а р а т сравнения	Тип больных	Р а з н и ц а систолического артериального давления (мм рт. ст.)	Результаты
Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика			
Плацебо	И н с у л ь т и л и т р а н з и т о р н а я ишемическая атака в анамнезе	-9	Инсульт: -28% (P <0,001)
Плацебо	Диабет	-5,6	М и к р о - / макрососудисты е события: -9% (P =0,04)
Плацебо	Больные артериальной гипертонией в возрасте ≥80 лет	-15	С е р д е ч н о - с о с у д и с т ы е события: -34% (P <0,001)
Б е т а - адреноблокатор + диуретик	Больные артериальной гипертонией	+3	С е р д е ч н о - с о с у д и с т ы е события: +5% (незначимо)

Комбинация блокатора рецепторов ангиотензина и диуретика			
Диуретик + плацебо	Больные артериальной гипертонией в возрасте ≥ 70 лет	-3,2	Нефатальные инсульты: -28% (P=0,04)
Бета-адреноблокатор + диуретик	Больные артериальной гипертонией с гипертрофией левого желудочка	-1	Инсульт: -26% (P<0,001)
Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста кальция			
Плацебо	Пожилые с изолированной систолической артериальной гипертонией	-10	Сердечно-сосудистые события: -31% (P<0,001)
Плацебо	Пожилые с изолированной систолической артериальной гипертонией	-9	Сердечно-сосудистые события: -37% (P<0,004)
Бета-адреноблокатор + диуретик	Больные артериальной гипертонией	+3	Разница по сердечно-сосудистым событиям незначима
Бета-адреноблокатор + диуретик	Больные артериальной гипертонией с ишемической болезнью сердца	0	Разница по сердечно-сосудистым событиям незначима

Бета-адреноблокатор + диуретик	Больные артериальной гипертонией с факторами риска	-3	Сердечно-сосудистые события: -16% (P < 0,001)
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + диуретик	Больные артериальной гипертонией с факторами риска	-1	Сердечно-сосудистые события: -21% (P < 0,001)

Рисунок 1. Сравнение тактики монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого артериального давления (во всех случаях, когда целевое артериальное давление не достигнуто, следует переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике). [29]

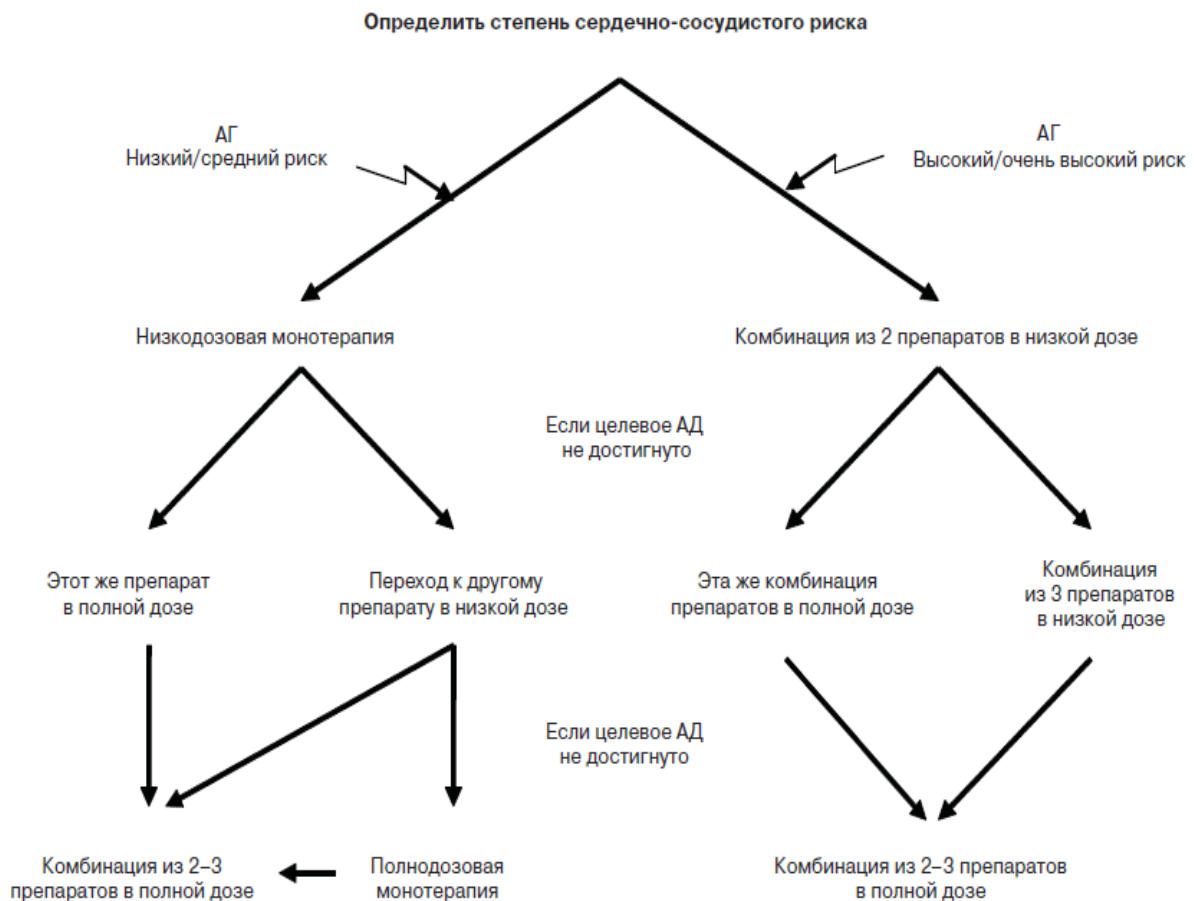
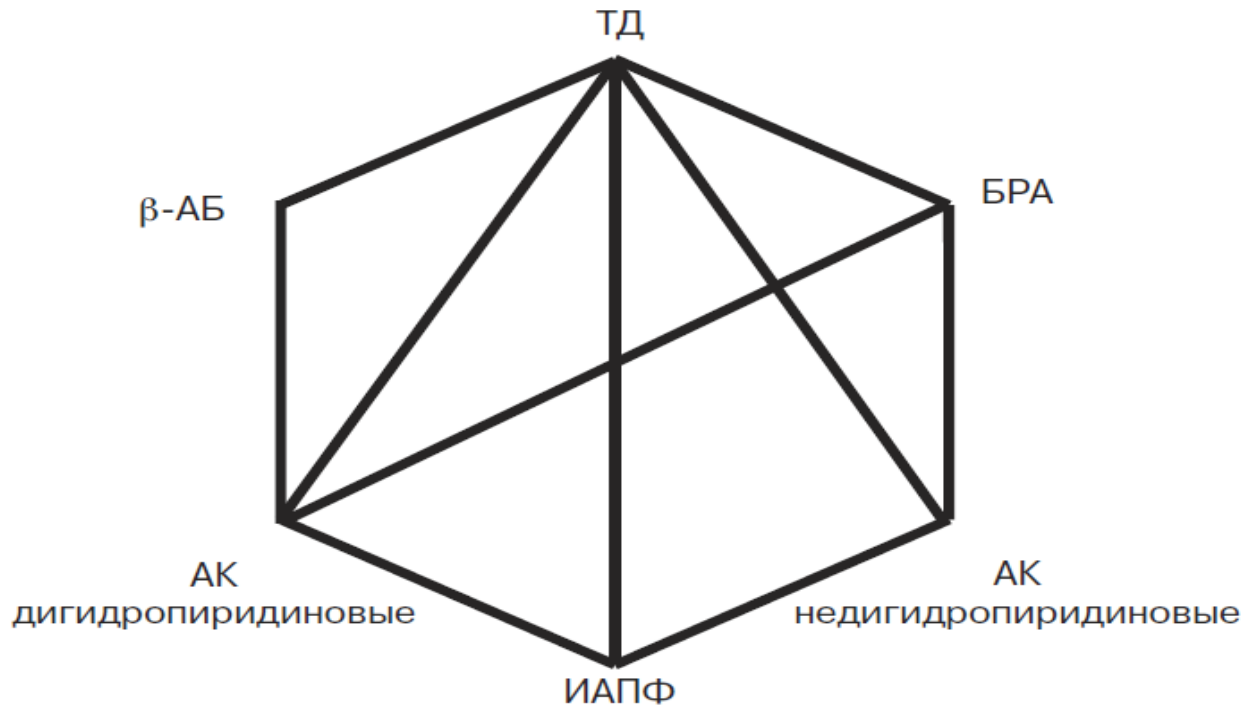


Рисунок 2. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов
 [2 9]



Где ТД – тиазидные диуретики, β-АБ – бета – адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АК – блокаторы медленных кальциевых каналов, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Глава 2. Материалы и методы:

Обследовано 69 пациентов (средний возраст $60,61 \pm 8,228$), проходящих амбулаторное лечение в поликлинике Санкт-Петербурга Пациенты не имели сопутствующей несердечно-сосудистой патологии, что подтверждалось данными амбулаторной карты и выписками из историй болезней. Данные офисного измерения артериального давления и домашнего измерения артериального давления указывали на достижение целевых уровней артериального давления. У больных имелись ИБС без нарушений ритма, стенокардия напряжения I-II ф.кл., хроническая сердечная недостаточность не выше I ф.кл. по NYHA. В анамнезе у пациентов не было указания на профессиональные вредности. Эффективность терапии артериальной

гипертонии оценивалась по данным суточного мониторинга артериального давления кардиорегистраторами фирмы ИНКАРТ Санкт-Петербург 04АДЗМ. Одновременная регистрация артериального давления и электрокардиограммы в 12 отведениях. Больные обследованы в амбулаторных условиях после приема лекарственных препаратов в течение 30 дней, при обследовании жалоб не предъявляли, ишемические изменения выявлены не были, субъективно на фоне терапии пациенты отмечали улучшение самочувствия. При статистической обработке использовалась программа SPSS версии 24 для 64разрядной Windows корпорации IBM, рисунки были сделаны с помощью Excel корпорации Microsoft.

Глава 3. Результаты исследования

Нами были обследованы 69 пациентов, средний возраст составил $60,61 \pm 8,228$ лет, рост $166,43 \pm 11,33$ см, вес $84,77 \pm 14,50$ кг (таблица 9 и приложение 1).

Таблица 9. Возраст, рост и вес всех пациентов.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Возраст (лет)	39	69	60,61	8,228
Рост (см)	150	186	166,43	11,33
Вес (кг)	62	110	84,77	14,50

Так как в исследовании не было пациентов без сердечно-сосудистой патологии, включая диабет, целевыми значениями считали для систолического давления менее 140 мм рт. ст, для диастолического давления — менее 90 мм рт. ст.

Были выделены 4 группы: 1) принимающие только лозартан, 2) принимающие комбинацию лозартана и бисопролола, 3) принимающие только периндоприл, 4) принимающие комбинацию периндоприла и бисопролола. Статистическая обработка методом ANOVA подтвердила отсутствие значимых различий между группами по уровню среднего диастолического давления по данным СМАД.

Лозартан принимали 10 человек, средний возраст составил $52 \pm 12,1289$ лет, рост $170,50 \pm 9,5768$ см, вес $84,25 \pm 10,6737$ кг (таблица 10 и приложение 2).

Таблица 10. Возраст, рост и вес всех пациентов, принимающих лозартан.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Возраст (лет)	39	68	52,00	12,13
Рост (см)	160	185	170,50	9,58
Вес (кг)	70	94	84,25	10,67

Рисунок 3. Показатели систолического давления в группе пациентов, принимающих лозартан.

Таблица 11. Показатели систолического давления в группе пациентов, принимающих лозартан. n=10.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	120,4737	132,2857	125,1966	4,0978
Дневное среднее систолическое давления (мм рт.ст.)	120,2500	141,8889	131,2092	7,4525
Ночное среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	112,2727	127,1000	120,5321	5,5176

Показатели систолического давления в группе принимающей лозартан

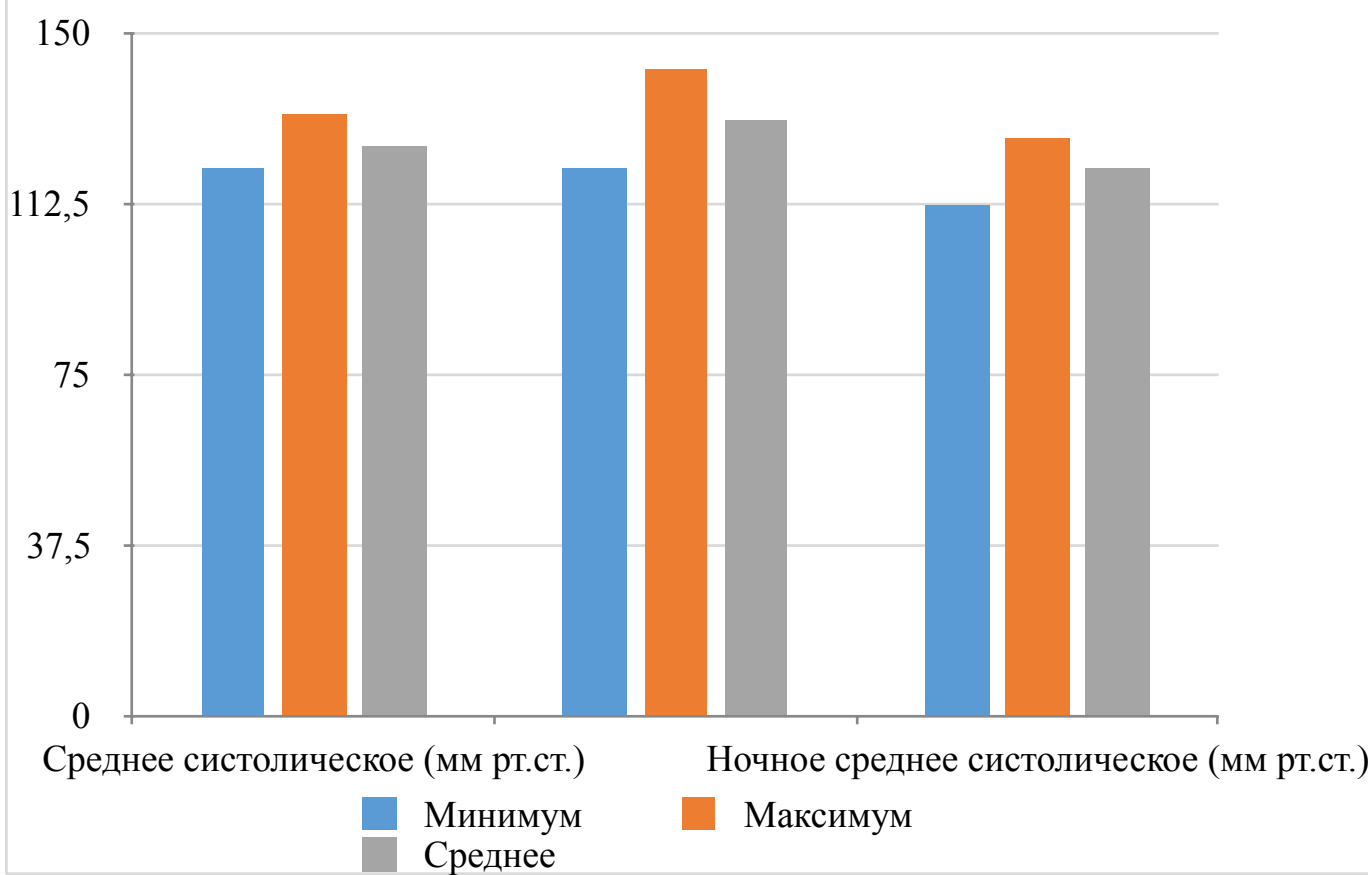


Рисунок 4. Показатели диастолического давления в группе пациентов, принимающих лозартан.

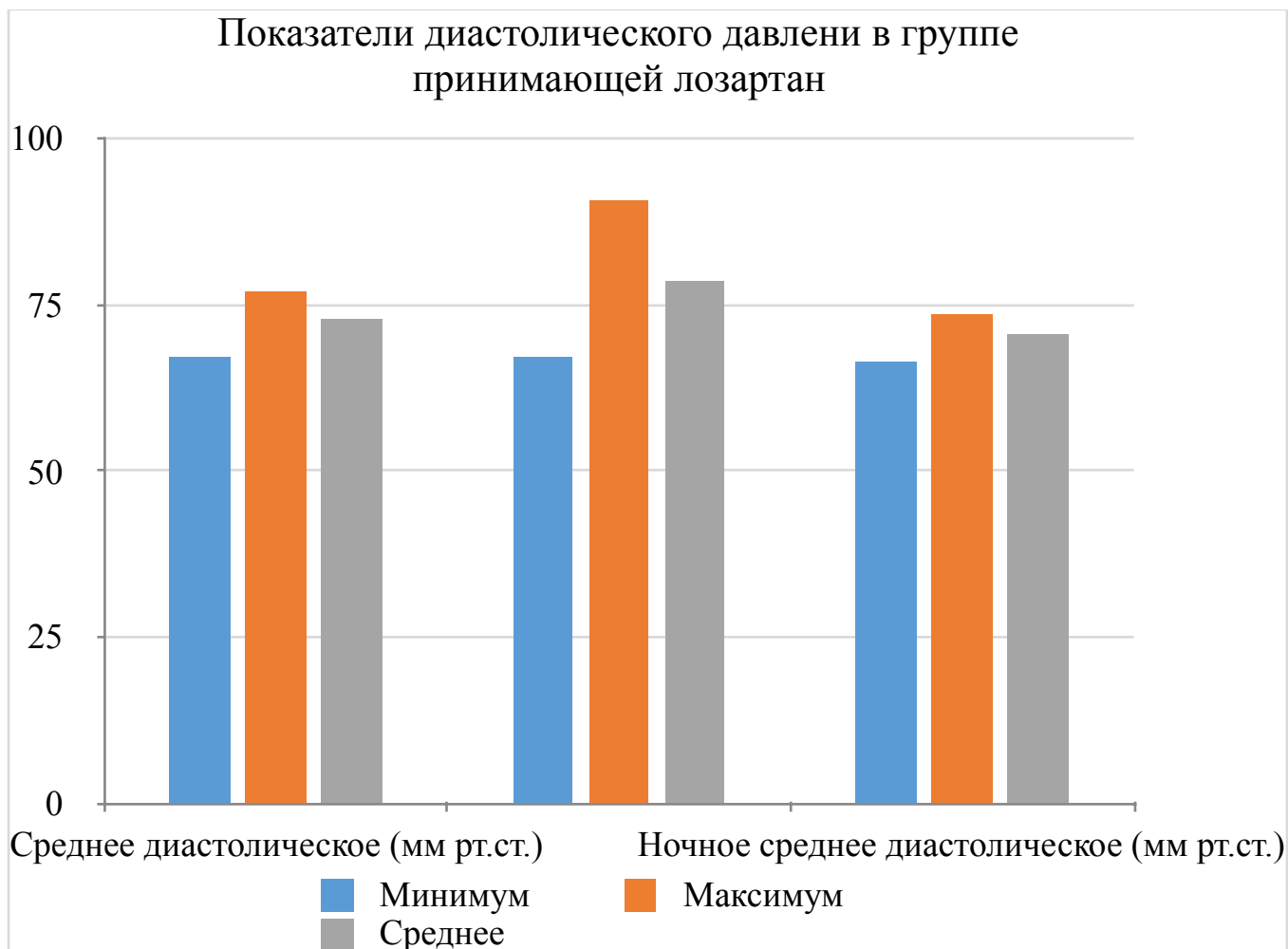


Таблица 12. Показатели диастолического давления в группе принимающей лозартан.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	67,0556	77,0000	72,9403	3,9820

Дневное среднее диастолическое давления (мм рт.ст.)	67,0000	90,6000	78,6927	8,8512
Ночное среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	66,3636	73,5833	70,4964	2,8067

Таким образом, в группе пациентов принимающих лозартан удалось в 80% случаев достигнуть целевых цифр и систолического (рисунок 3 и таблица 11) и диастолического (рисунок 4 и таблица 12) давления.

Лозартан в комбинации с бисопрололом принимали 12 человек, средний возраст составил $61,25 \pm 8,0788$ лет, рост $165,75 \pm 8,4656$ см, вес $81 \pm 13,3267$ кг (таблица 13 и приложение 3).

Таблица 13. Возраст, рост и вес всех больных принимающих лозартан в комбинации с бисопрололом. n=12

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Возраст (лет)	48	67	61,25	8,0788
Рост (см)	158	179	165,75	8,4656

Вес (кг)	66	100	81,00	13,3267
----------	----	-----	-------	---------

Рисунок 5. Показатели систолического давления в группе принимающей лозартан в комбинации с бисопрололом.

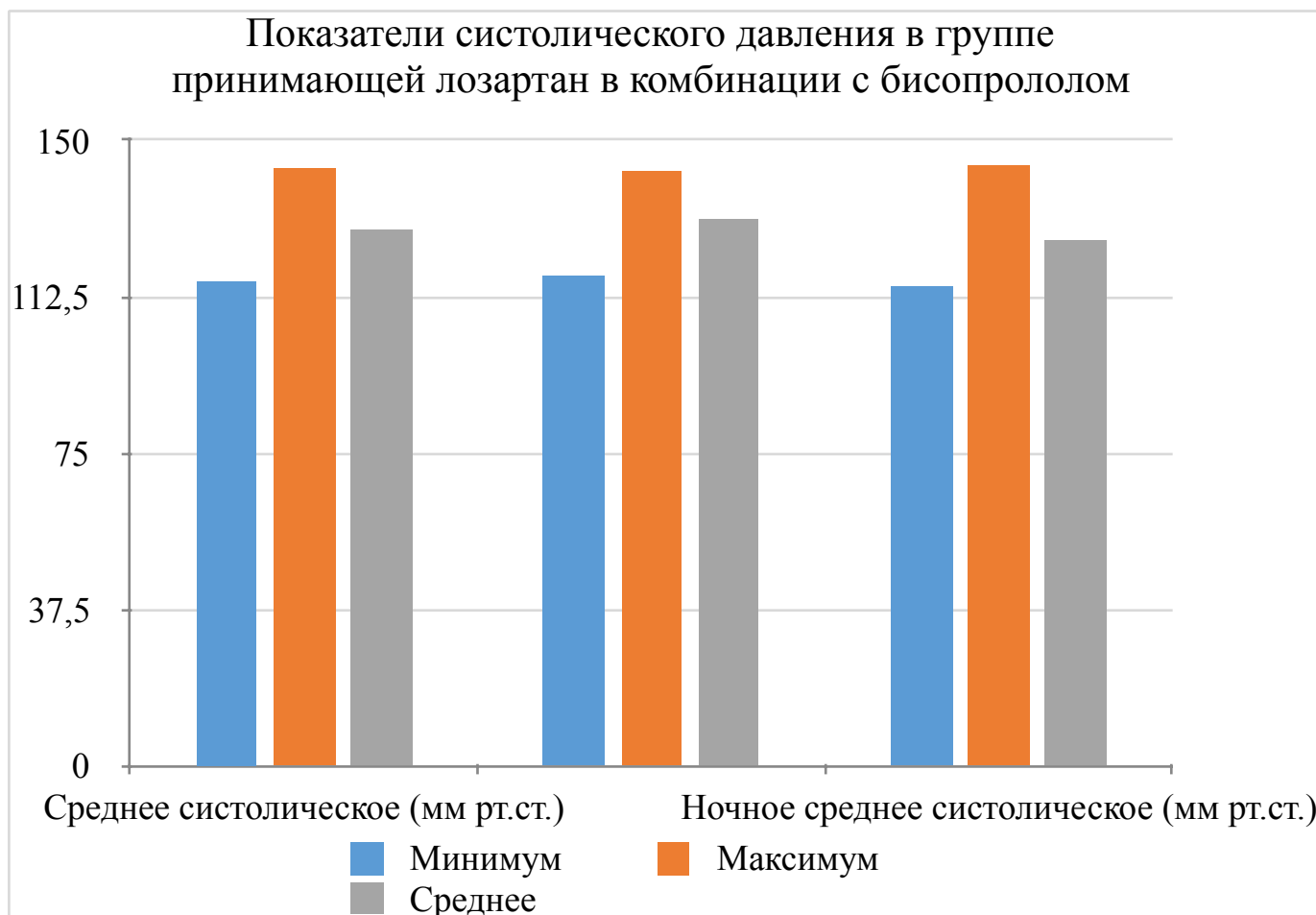


Таблица 14. Показатели систолического давления в группе принимающей лозартан в комбинации с бисопрололом. n=12

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
--	---------	----------	---------	-------------------------------

Среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	116,2941	143,4211	128,4423	10,0909
Дневное среднее систолическое давления (мм рт.ст.)	117,6250	142,8889	130,8599	8,7904
Ночное среднее систолическое давление(мм рт.ст.)	115,1111	143,9000	126,2174	11,9586

Рисунок 6. Показатели диастолического давления в группе принимающей лозартан в комбинации с бисопрололом.

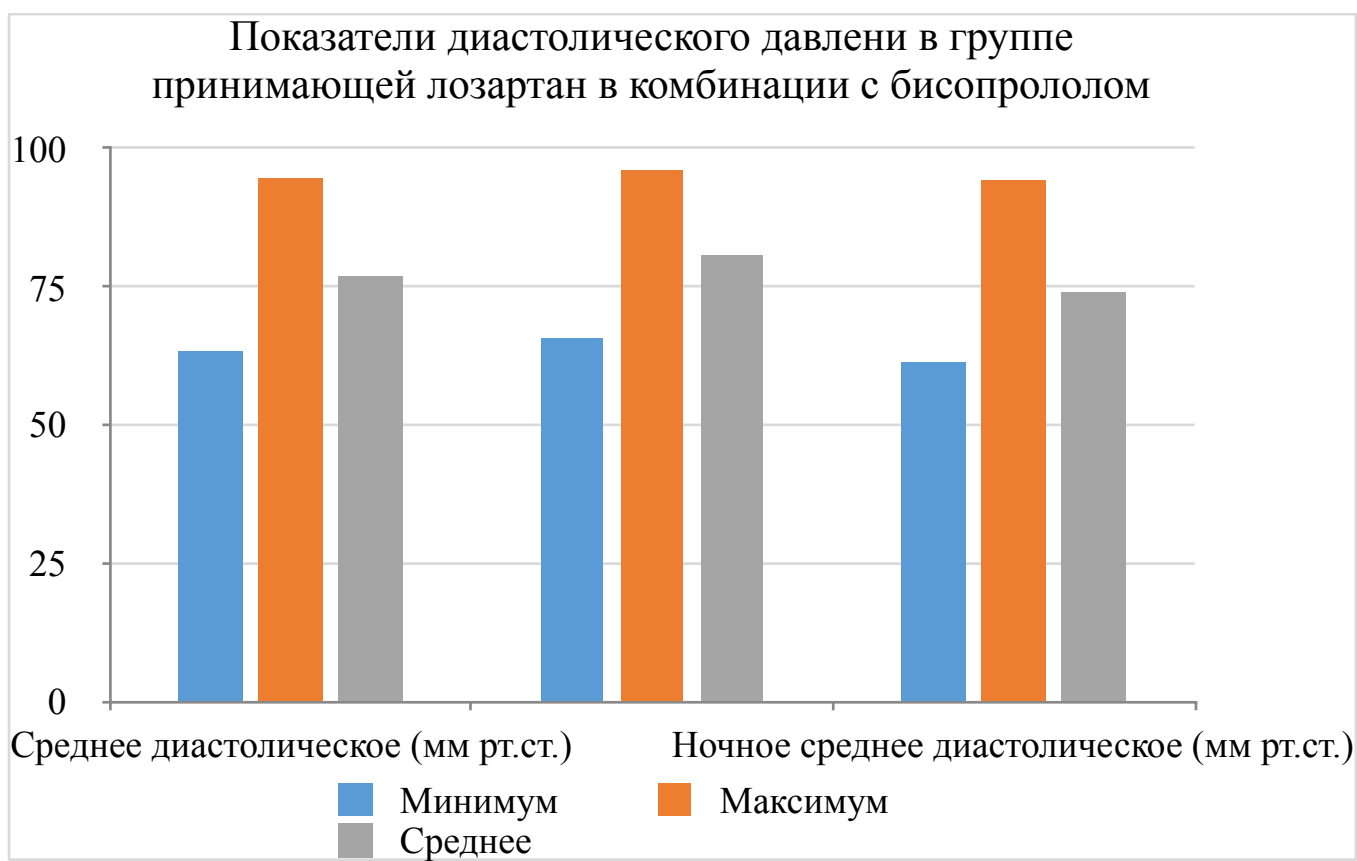


Таблица 15. Показатели диастолического давления в группе принимающей лозартан в комбинации с бисопрололом.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	63,3529	94,7368	76,8548	10,6623
Дневное среднее диастолическое давления (мм рт.ст.)	65,6667	96,3333	80,9415	11,4595
Ночное среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	61,5556	94,3636	73,9872	11,3502

Таким образом в группе пациентов, принимающих лозартан в комбинации с бисопрололом, по данным СМАД удалось в 85% случаев достигнуть целевых цифр и систолического (рисунок 5 и таблица 14) и диастолического (рисунок 6 и таблица 15) давления.

Только ИАПФ (периндоприл) принимали 16 человек, средний возраст составил $58,8333 \pm 9,3470$ лет, рост $163,6667 \pm 8,0166$ см, вес $92 \pm 21,9818$ кг (таблица 16 и приложение 4).

Таблица 16. Возраст, рост и вес всех больных принимающих периндоприл.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Возраст (лет)	42	67	58,8333	9,3470
Рост (см)	158	174	163,6667	8,0166
Вес (кг)	64	110	92	21,9818

Рисунок 7. Показатели систолического давления в группе принимающей периндоприл.

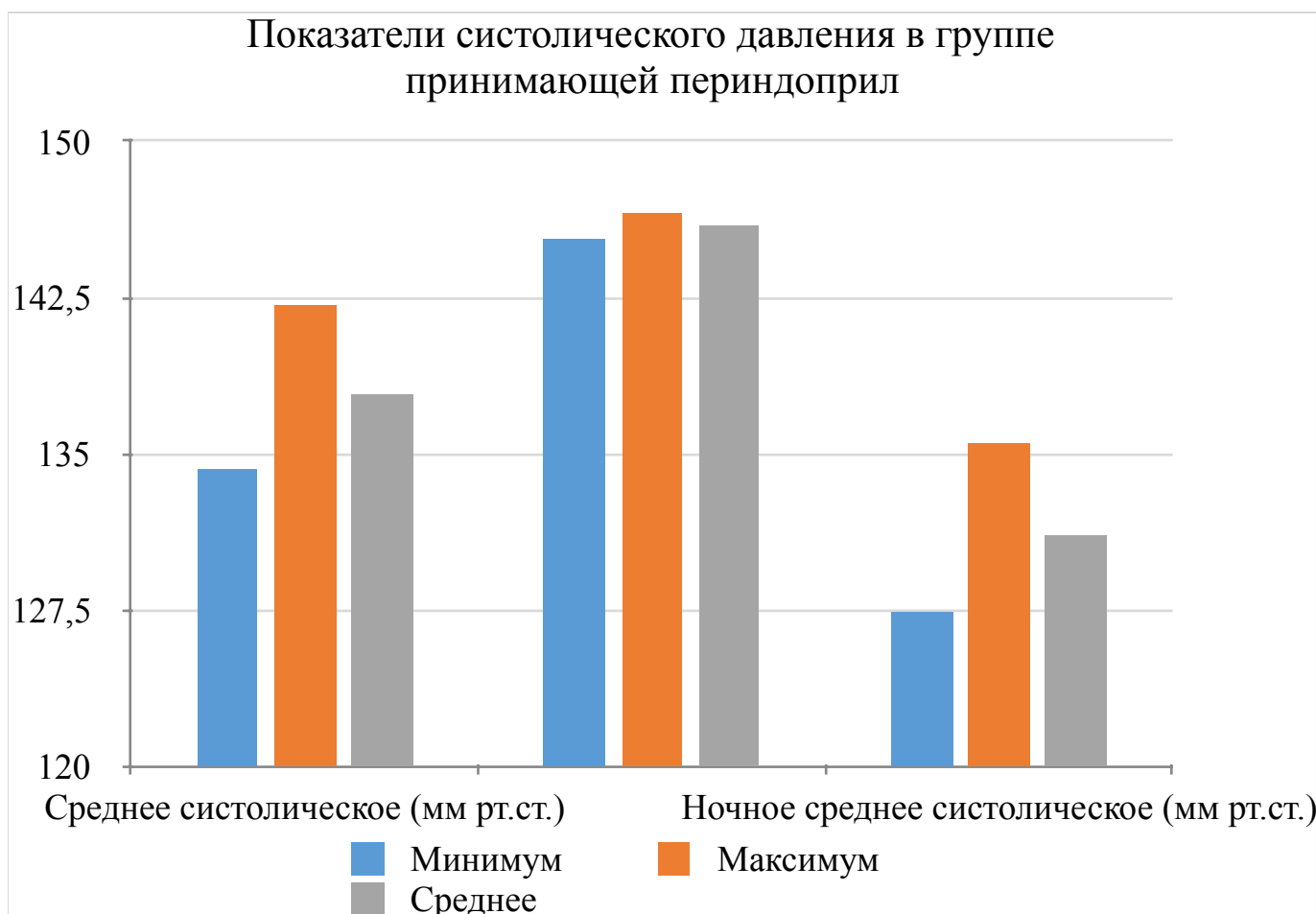


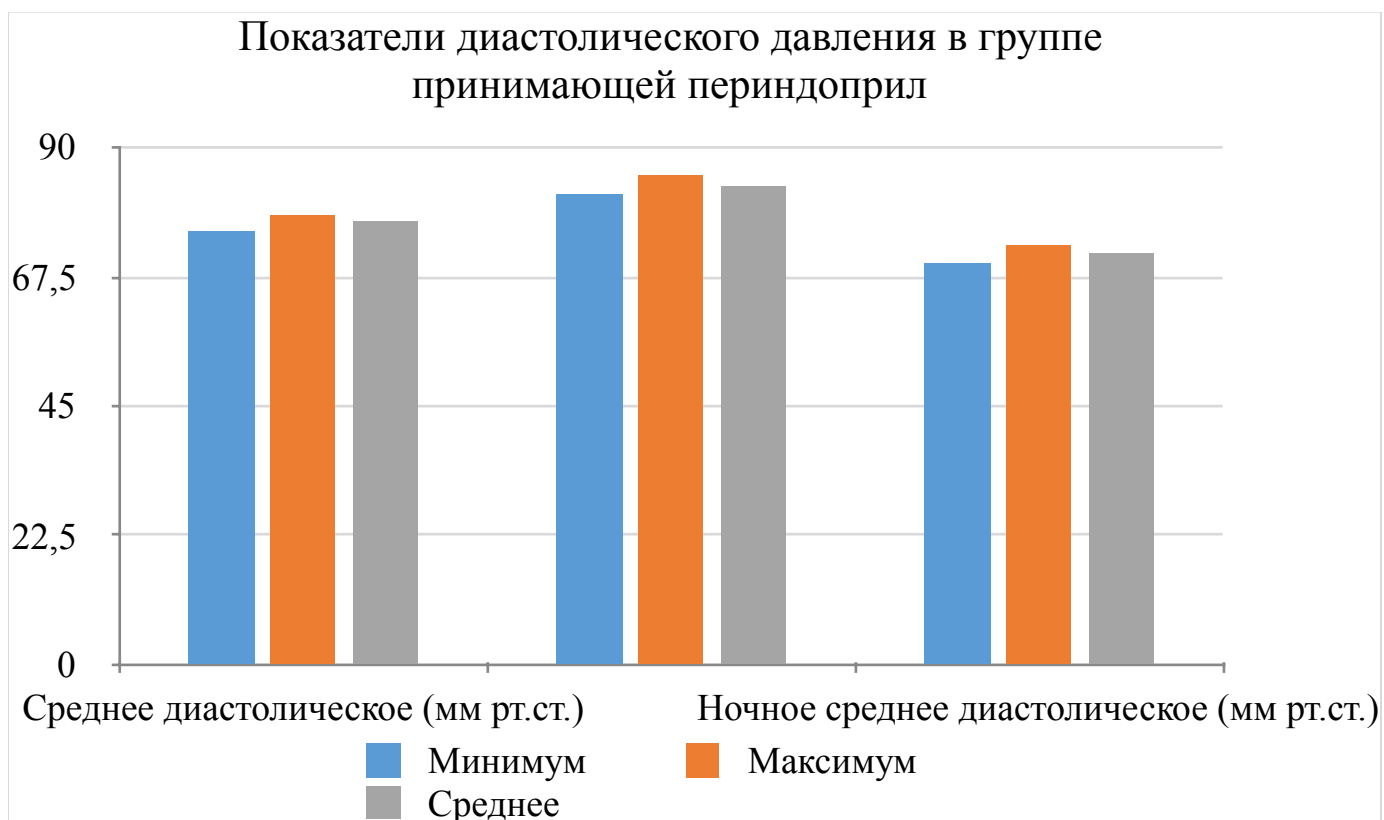
Таблица 17. Показатели систолического давления в группе принимающей периндоприл.n=16

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	134,2632	142,1	137,8532	3,5461
Дневное среднее систолическое давления (мм рт.ст.)	145,3000	146,5000	145,9810	0,5511
Ночное среднее систолическое давление(мм рт.ст.)	127,3333	135,5000	131,0556	3,6948

Рисунок 8. Показатели диастолического давления в группе принимающей периндоприл.

Таблица 18. Показатели диастолического давления в группе принимающей периндоприл.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	75,2105	78,2105	77,2490	1,5834
Дневное среднее диастолическое давления (мм рт.ст.)	82,0000	85,3636	83,2879	1,6233
Ночное среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	70,0000	73,0000	71,8333	1,4376



Таким образом, в группе пациентов принимающих только ИАПФ(периндоприл) не удалось достичь целевых значений систолического давления во всех 100% случаев, но в 100% случаев были достигнуты целевые значения диастолического давления (рисунок 8, таблица 18).

Таким образом, в группе пациентов, принимающих только ИАПФ, удалось в 40% случаев достичь целевых значений и диастолического, и систолического давления, в 60% случаев были достигнуты целевые значения только диастолического давления (рисунок 10, таблица 21).

Комбинацию периндоприл в сочетании с бисопрололом (ИАПФ с БАБ) принимал 31 человек, средний возраст составил $59,9 \pm 10,8574$ лет, рост $163,25 \pm 15,3428$ см, вес $79 \pm 10,6833$ кг (таблица 19 и приложение 5).

Таблица 19. Возраст, рост и вес всех больных принимающих комбинацию ИАПФ с БАБ.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Возраст (лет)	39	69	59,9	10,8574
Рост (см)	150	186	163,25	15,3428
Вес (кг)	62	90	79,00	10,6833

Рисунок 9. Показатели систолического давления в группе принимающей комбинацию ИАПФ с БАБ.

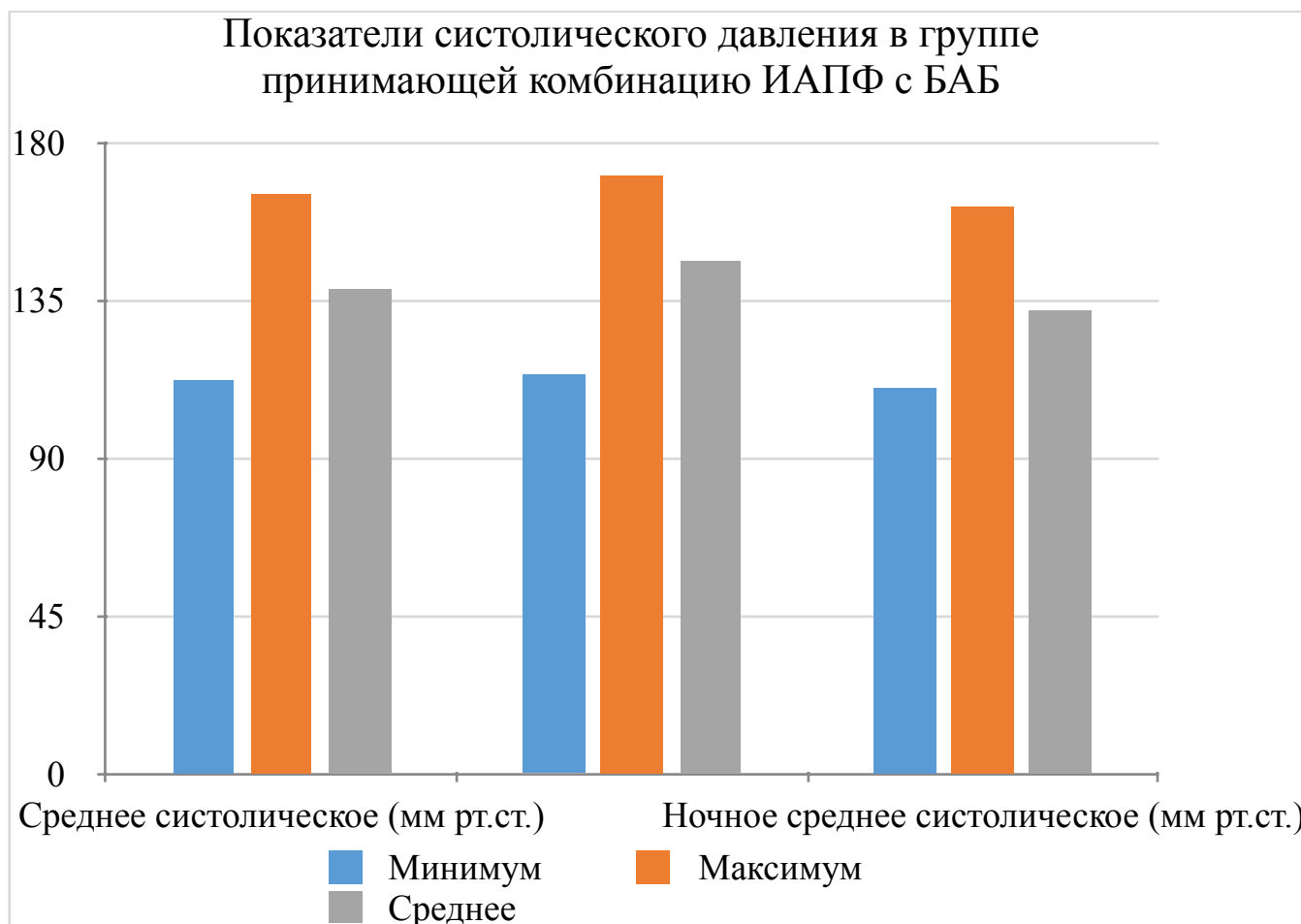


Таблица 20. Показатели систолического давления в группе принимающей комбинацию ИАПФ с БАБ. n=31

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	112,0667	165,2000	137,9264	21,4077
Дневное среднее систолическое давления (мм рт.ст.)	113,4444	170,2500	145,9567	21,6276

Ночное среднее систолическ ое давление(мм рт.ст.)	110,0000	161,8333	132,4318	22,0684
--	----------	----------	----------	---------

Рисунок 10. Показатели диастолического давления в группе принимающей комбинацию ИАПФ с БАБ. n=31

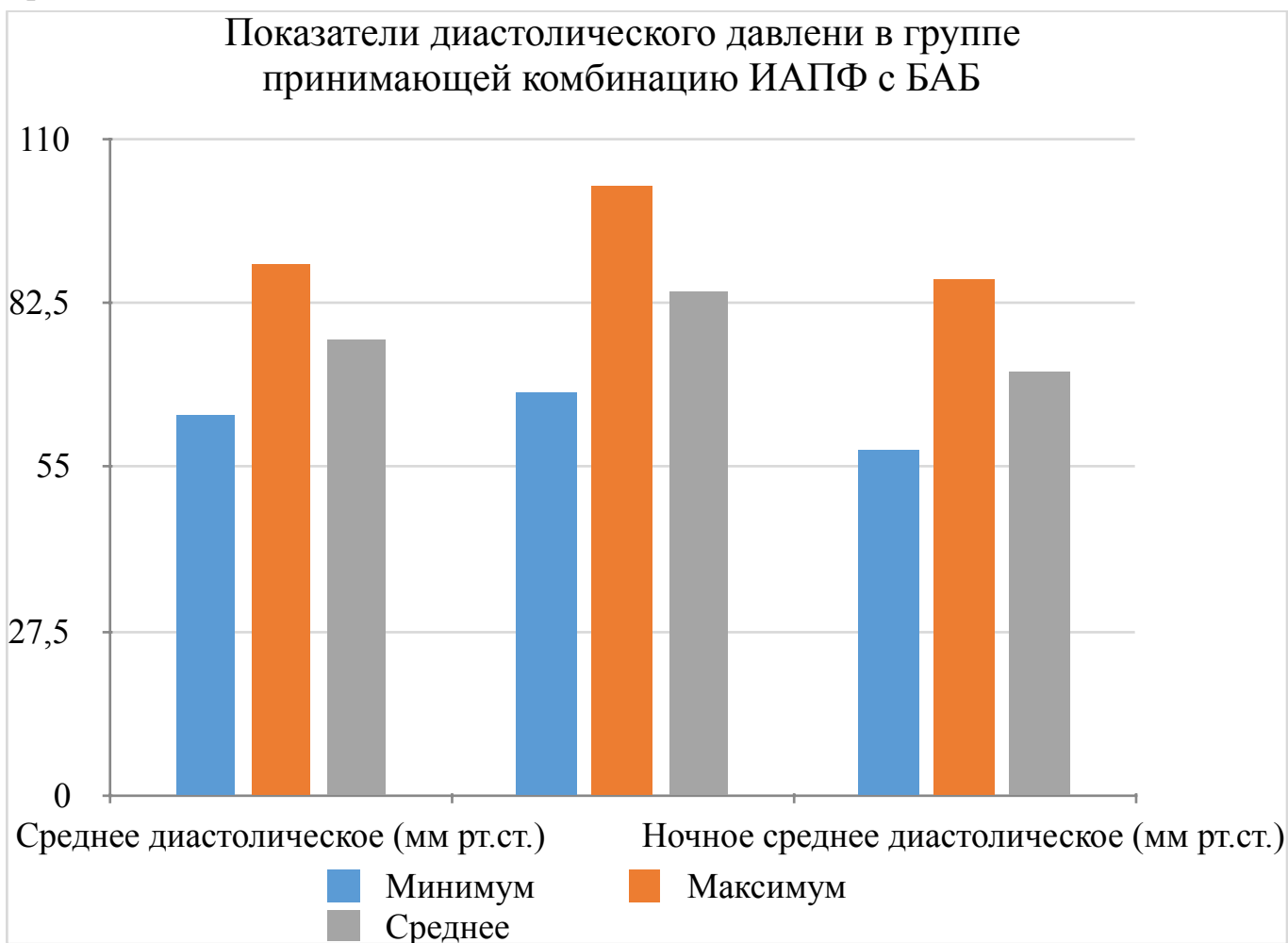


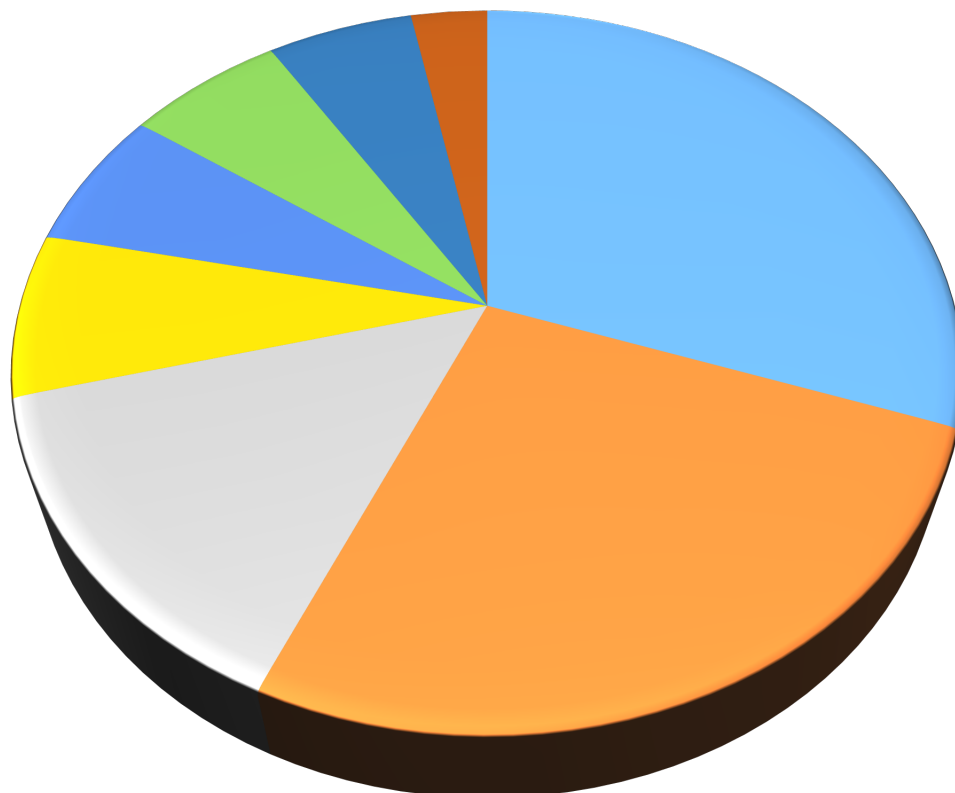
Таблица 21. Показатели диастолического давления в группе принимающей комбинацию ИАПФ с БАБ.

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение
Среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	63,9333	89,0500	76,2856	10,6663
Дневное среднее диастолическое давления (мм рт.ст.)	67,6000	101,8750	84,2006	13,6507
Ночное среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	57,8333	86,4167	70,7045	10,6488

Существует мнение, что пациенты иногда не принимают назначенную терапию и скрывают это от врача. Поэтому мы провели анализ продаж гипотензивных ЛС и опрос 200 покупателей в одной из аптек фрунзенского района Санкт-Петербурга. С января по апрель 2017 года в аптеку обратилось 937 человек для приобретения гипотензивных лекарственных средств (рисунок 11).

Рисунок 11. Продажи антигипертензивных средств с января по апрель 2017г.

Продажи антигипертензивных средств с января по апрель 2017г. (%)



- Спазмолитики(андипал)
- ИАПФ
- БАБ
- БМКК
- Диуретики
- БРА
- Фиксированные комбинации
- Антагонисты II рецепторов(физиотенз)

Таблица 22. Продажи антигипертензивных средств с января по апрель 2017г.

Группа препаратов	Продано упаковок, шт	Продано упаковок, %
Спазмолитики(андипал)	284	30,3
ИАПФ	247	26,4

БАБ	68	14,3
БМКК	59	7,3
Диуретики	45	6,4
БРА	44	6,3
Фиксированные комбинации	55	5,9
Центрального действия (антагонисты II рецепторов(физиотенз))	30	3,1
Всего:	937	100

30,3% покупателей приобрели не рекомендованные национальным руководством по кардиологии ЛС, при том, среди рекомендованных средств на первом месте находятся ИАПФ (26,4%), далее БАБ (14,3%), БМКК(7,3%), диуретики(6,4%), БРА (6,3%), фиксированные комбинации(5,9%), центрального действия (3,1%).

Рисунок 12. Спектр продаж фиксированных комбинаций.

Спектр продаж фиксированных комбинаций.(%)

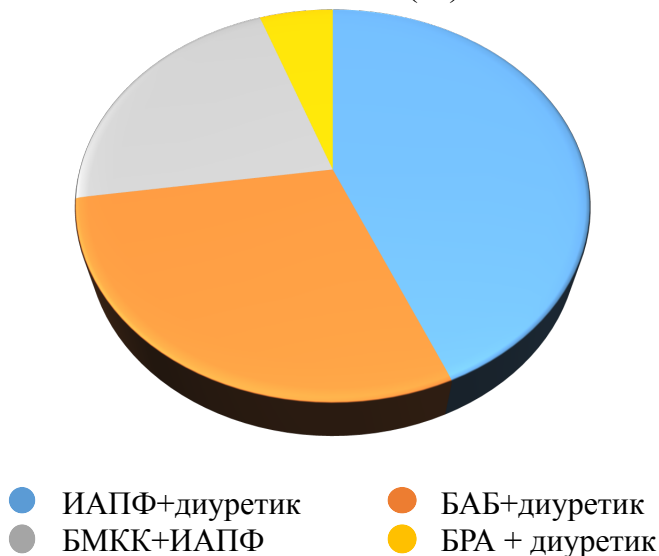


Таблица 23 Спектр продаж фиксированных комбинаций.

Комбинации	Продано упаковок, шт.	Продано упаковок, %
ИАПФ+диуретик	24	43,6
БАБ+диуретик	16	29,1
БМКК+ИАПФ	12	21,8
БРА + диуретик	3	5,5
Всего:	55	100

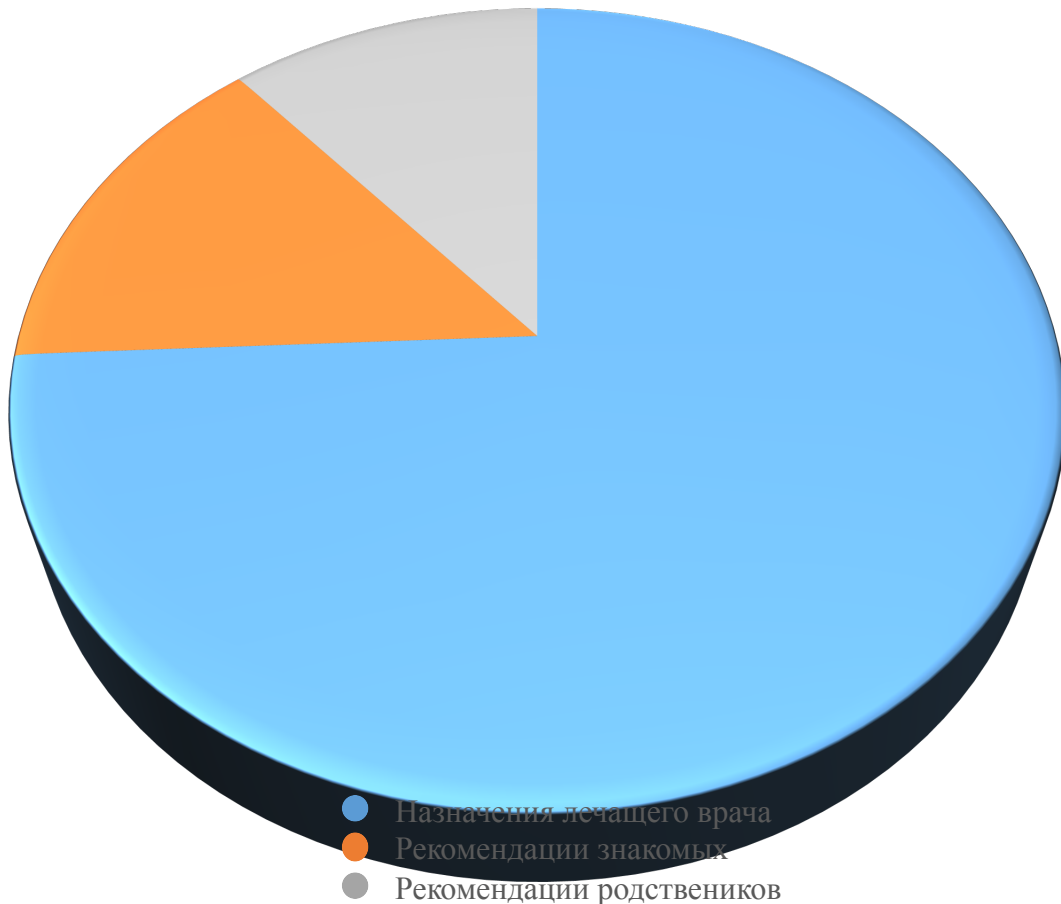
Всего с января по конец апреля было продано 55 упаковок ЛС фиксированных комбинаций. При этом на первом месте комбинация ИАПФ+диуретик (43,6%), далее БАБ+диуретик (29,1%), БМКК+ИАПФ (21,8), БРА + диуретик (5,5%).

Также нами был проведен опрос среди покупателей АП. Целями опроса было выяснить, чем руководствуются клиенты при приобретении АП (рисунок 13)

Таблица 24. Результаты опроса пациентов.

	Количество человек	%
Назначение лечащего врача	148	74
Рекомендации знакомых	29	14
Рекомендации родственников	23	11
Всего:	200	100

Рисунок 13. Результаты опроса покупателей.

Результаты опроса, %

Из результатов опроса следует, что значительная часть клиентов (26%) приобретают лекарства для лечения артериальной гипертензии руководствуясь не назначениями лечащего врача, а рекомендациями знакомых (14,0%) и родственников (11,0%).

Данные СМАД показали, что хотя у всех пациентов офисное АД достигало целевых значений, но в реальности с учётом показателей СМАД целевые значения достигаются не всегда. Наибольшая частота достижения целевых значений по данным СМАД была в группе комбинированного приёма лозартана и бисопролола, а наименьшая — в группе монотерапии ИАПФ. При приёме ИАПФ и БРА рациональной является их комбинация с тиазидоподобными диуретиками, которая, кроме фиксированных комбинаций, не назначалась или пациентами игнорировалась в пользу повышения дозы ИАПФ, поэтому и не достигались целевые значения систолического давления по данным СМАД при терапии ИАПФ.

Действительно, ИАПФ и БРА снижают уровень ангиотензина II (АТ II) и высвобождают альдостерон, в результате чего происходит задержка в организме калия, нарушение суточных ритмов, в том числе АД, возможны аритмии. Диуретики же способствуют удалению калия, и дозы обоих препаратов (или трёх — ИАПФ, БРА, диуретика при хронической болезни почек) можно подобрать так, чтобы содержание калия было в норме. Влияние диуретиков на увеличение содержания мочевой кислоты и глюкозы уменьшается при одновременном назначении ИАПФ или БРА. При комбинированном приёме снижаются необходимые дозы ИАПФ и БРА, и диуретиков. Бисопролол используется при терапии ИБС и хронической сердечной недостаточности, и наилучший эффект его возможной комбинации с лозартаном объясняется сочетанием ИБС и ХСН с артериальной гипертензией в исследуемом контингенте. Это ни в коем случае не может относиться к комбинации лозартана с другим бета-блокатором, кроме карведилола, небиволола и метопролола длительного высвобождения. Добавление тиазидоподобного диуретика, возможно, значительно увеличило бы и эффективность возможной согласно клиническим рекомендациям комбинации лозартана с бисопрололом.

Выводы.

Опрос 200 клиентов одной из аптек Фрунзенского района города Санкт-Петербурга показал, что пациенты принимают антигипертензивную терапию по назначению врача в 74% случаев, по рекомендациям родственников — в 11,0%, знакомых — в 14,0%. 30,3% покупателей приобрели не рекомендованные национальным руководством по кардиологии ЛС,

Анализ продаж одной из аптек Фрунзенского района города Санкт-Петербурга выявил, что среди рекомендованных национальным руководством по кардиологии ЛС средств, которые приобретают пациенты на первом месте находятся ИАПФ (26,4%), далее БАБ (14,3%), БМКК (7,3%), Диуретики (6,4%), БРА (6,3%), фиксированные комбинации (5,9%), средства центрального действия (3,1%).

Офисное исследование и домашнее измерение артериального давления не являются достоверным критерием качества терапии артериальной гипертензии.

СМАД является достоверным критерием качества терапии артериальной гипертензии и должно чаще назначаться в амбулаторной практике.

По данным СМАД в группах пациентов, принимающих периндоприл или лозартан изолированно или в комбинации, целевые уровни диастолического давления достигнуты в 100% случаев, что объясняется уменьшением на фоне терапии общего периферического сосудистого сопротивления и эффективным нефропротективным действием ИАПФ или БРА.

По данным СМАД группе пациентов, принимающих лозартан, удалось в 80% случаев достигнуть целевых значений и систолического, и диастолического артериального давления.

По данным СМАД в 85% случаев достигнуты целевые значения и систолического, и диастолического артериального давления в группе пациентов, принимающих лозартан и бисопролол. Бисопролол используется при терапии ИБС и хронической сердечной недостаточности, наилучший эффект его комбинации с лозартаном объясняется сочетанием ИБС с артериальной гипертензией в исследуемом контингенте.

Практические рекомендации:

При приёме ИАПФ или БРА рациональной является их комбинация с тиазидоподобными диуретиками, которая, кроме фиксированных комбинаций, не назначалась.

Обследование в центре здоровья позволило бы пациентам своевременно диагностировать артериальную гипертензию и определить сердечно-сосудистый риск, в том числе у пациентов с предгипертензией по данным офисного измерения артериального давления. Это дало бы возможность назначить строго индивидуально подобранную адекватную терапию АГ, в том числе, немедикаментозную, с учётом состояния больного, других его заболеваний, всех показаний и противопоказаний, что исключило бы самолечение и позволило бы предупреждать возможные осложнения гипертонической болезни.

При амбулаторной терапии пациента необходимо информировать о рекомендациях (ESH) национальных российских рекомендациях по изменению образа жизни:

Пациентам необходимо рекомендовать снижение массы тела: снижение веса на 1 кг снижает уровень артериального давления на 1 мм ртутного столба и риск возникновения инсульта в восемь раз; ограничить потребление соли и жидкости — люди с повышенным артериальным давлением должны потреблять не более 6 г соли в день (а хлебобулочные изделия содержат очень много соли) и пить не более 1800–2000 мл в день; отказаться от курения и

употребления алкогольных напитков; увеличить физическую нагрузку — это может быть ходьба, плавание, занятия в тренажерном зале; снизить уровень стресса — не только в семье и в быту, но особенно на работе — любым способом, необходим ночной сон, в связи с чем больным с АГ, в том числе, выявленной при СМАД в сочетании с холтеровским мониторингом, противопоказана ночная работа.

В течение первого полугодия после назначения медикаментозной антигипертензивной терапии необходимо снизить повышенное артериальное давление (АД) на 10% и более от исходных показателей или достигнуть целевого уровня АД, предотвратить развитие гипертонических кризов, улучшить качество жизни пациентов с АГ, скорректировав все возможные модифицируемые факторы риска, как указано выше. Применяемые антигипертензивные препараты должны обеспечивать адекватный контроль АД в течение суток, а не только снижение офисного артериального давления. Через 6 месяцев после начала лечения обязательно требуется достижение целевого уровня АД, или же нужно назначить новые дозировки или новую комбинацию препаратов. Кроме того, нужно предотвратить поражение органов-мишеней (головной мозг, сердце, почки и сосуды) или же достигнуть обратной динамики имеющихся осложнений. Через год необходимо добиться отсутствия прогрессирования поражения органов-мишеней, компенсации или обратного развития уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, стабильного поддержания АД по данным СМАД на целевом уровне. Конечная задача — профилактика развития острого нарушения мозгового кровообращения, острого коронарного синдрома, внезапной сердечной смерти, возникновения, утяжеления или декомпенсации сердечной недостаточности, острого повреждения почек, хронической болезни почек, потери и ухудшения зрения, что позволит улучшить отдалённый прогноз.

Суточное мониторирование артериального давления является наиболее достоверным критерием эффективности терапии артериальной гипертензии.

Офисное измерение артериального давления и домашнее мониторирование артериального давления не всегда объективно характеризуют состояние регуляции артериального давления и эффективность терапии артериальной гипертензии. Необходимо пациентам, наблюдающимся в амбулаторных условиях, чаще проводить суточное мониторирование артериального давления, по возможности, в сочетании с холтеровским мониторированием ЭКГ.

Рекомендации европейского общества гипертонии (ESH) и национальные российские рекомендации по подбору антигипертензивной терапии и динамическому наблюдению больных гипертонической болезнью выполнимы в амбулаторных условиях.

Список литературы:

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Капустина А.В. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в Российской популяции// Системные гипертензии. – 2014. – №4. – С.17–21.
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации Минздрава России, 2013 г.// РКНПК, доступно на <http://www.cardioweb.ru/klinicheskierekomendatsii>
3. Глобальное резюме по гипертензии ВОЗ 2013// доступно на apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/5/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf
4. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Теблов К.И. Клиническая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в фиксированных дозах (фокус на ГИПОТЭФ)// Терапия. – 2016. – №6. – С. 71–80.
5. Ефремова Ю.Е., и соавт. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в РФ (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)// доступно на <http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-23-mart-25-mart-2016/tesis.pdf>
6. Зиядуллаев Ш.Х., Шодиева Г.Р. и соавт. Комбинированная антигипертензивная терапия (обзор литературы)// Академический журнал Западной Сибири. – 2015. №1. – С. 11–12.
7. Леонова М.В. и соавт. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей// Российский кардиологический журнал. – 2015. – №1. – С. 59– 66.

8. Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы?// Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №3. – С. 11–21.
9. Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия — приоритетное направление в лечении артериальной гипертонии // РМЖ. – 2011. – №26 – С. 1568–1571.
10. Карпов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию// Consilium medicum. – 2009 – №1. – С. 51–56.
11. Карпов Ю.А., и соавт. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013// Российский кардиологический журнал. – 2014. – №1. – С. 7–94.
12. Карпов Ю.А., Булкина О.С. Комбинированная терапия АГ в клинической практике// Медицинский совет. – 2017. – №4. – 20–27.
13. Коваленко Л.И., Вовк К.В., Сокруто О.В., Николенко Е.Я. Тактика ведения больных пожилого возраста с артериальной гипертензией в практике семейного врача// Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – №2. – С. 20–25.
14. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. - 3-е издание дополненное и переработанное / под ред. В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев - Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
15. Леонова М.В. и соавт. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ) // Системные гипертензии. – 2010 – №2. – С.33–39.
16. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., Белявская Д.В., Выдрин О.И., Пастернак Е.Ю., Белоусов Д.Ю., Фоминых С.Г. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в

- России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV)//Системные гипертензии. – 2015. – №1. – С. 19–25.
17. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. и соавт. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – №1. – С. 4–15.
18. Макаров Л.М., и соавт. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике// Российский кардиологический журнал. – 2014. – №2. С. 6–71.
19. Моисеев С.В., Фомин В.В., Сагинова Е.А. От исследования NOPE к исследованиям NOPE-2 и NOPE-TOO: всегда ли существующие профилактические стратегии нуждаются в радикальном улучшении? // Клиническая нефрология. – 2009. – №4. – С. 71–75.
20. Никитин В.А., Васильева Л.В., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В. Влияние лозартана на структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №5. – С. 11–16.
21. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011. – №1. С. 9–13.
22. Подкопаев Д.В. Оценка эффективности лечения артериальной гипертензии на амбулаторном этапе: автореферат кандидата медицинских наук: 14.01.04 / Д.В. Подкопаев. – Москва, 2012. – 26с.

23. Радченко А.Д. Что такое рациональная комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ + диуретик или + антагонист кальция// Новости медицины и фармации. – 2015. – №5. – С. 6–11.
24. Ромененко Т.С. Лечение артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинических условиях: преимущество терапии, приверженность лечению и фармакоэкономические аспекты: автореферат кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Ромененко Т.С. – Москва, 2016. – 25с.
25. Сиренко Ю.Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ// Новости медицины и фармации. – 2011. – №7 – С. 13–14.
26. Стрюк Р.И. Лозартан в практике терапевта // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 27–29.
27. Суджаева О.А. Нерешенные вопросы лечения артериальной гипертензии и пути их преодоления с использованием фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов// Медицинские новости. – 2017. – №3. – С. 17–21.
28. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском// Артериальная гипертензия. – 2015. – №4. – С. 58–64.
29. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5–26.

30. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией// Системные гипертензии. – 2010. – №2 – С. 6–10.
31. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и соавт. Лечение артериальной гипертонии у пациентов высокого риска: монотерапия или комбинация// Лечащий врач. – 2016. – №7 – С. 17–21.
32. Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, и соавт. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №5. – С. 6–11 .
33. Шляхто Е.В. Кардиология: Национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. – 2е издание, переработанное и дополненное – Москва: ГЕОТАР- Медиа, 2015. 800с.
34. A global brief on Hypertension WHO 2013 // available on http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf
35. Brugts, J.; Bertrand, M.; et al. The treatment benefit of the ace-inhibitor perindopril on top of beta-blocker therapy in patients with vascular disease.// Journal of Hypertension. 2016; available on http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2016/09002/_PP_13_01__THE_TREATMENT_BENEFIT_OF_THE.548.aspx
36. Everett B.M., Glynn R.J., Danielson E., Ridker P.M. Combination therapy versus monotherapy as initial treatment for stage 2 hypertension: a prespecified subgroup analysis of a community-based, randomized, open-label trial.// Clin Ther. – 2008. – №30. – P. 661–672.
37. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel

- members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)// JAMA. – 2014. – №5. – P. 507–520
38. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, Akl EA. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis// PLoS ONE. 2016; 8 available on <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993355/pdf/pone.0161285.pdf>
39. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012// NCHS Data Brief. – 2013. №10. – P. 1-8.
40. Petrák, O; Zelinka, T; Strauch, B; Rosa, J; Somlóová, Z; et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension// Journal of Human Hypertension. – 2016. – Jan. – P. 35–39.
41. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. Authors Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)// European Heart Journal. – 2016. – №37. – P.2315–2381.
42. Piotr Ponikowski Adriaan A. Voors et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC// European Heart Journal. – 2016. – №37. – P. 2129–2200

43. Shinzo Hiroi et al. Analysis of second- and third-line antihypertensive treatments after initial therapy with an angiotensin II receptor blocker using real-world // Japanese data Hypertension Research. – 2016. №12 – P. 907-912
44. Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.// N. Engl. J. Med. – 2008. – №358 – P. 1547–1559.

Приложение 1

Данные всех больных

Описательные статистики					
	N	Мини мум	Макси мум	Средн ее	Среднекв.отклонен ие
Возраст	69	39	69	60,61	8,228
Рост	69	150	186	166,43	11,333
Вес	69	62	110	84,77	14,500
ср.сист.давл.	69	112,1	165,2	131,54 7	14,4581
дневное ср.сист	69	113,4	170,3	138,07 3	15,3805
ночное ср.сист	69	110,0	161,8	127,16 5	14,8259
ночное.ср.диаст.	69	57,8	94,4	72,059	8,8852
н.ср.ср.давл	69	75,0	162,5	93,410	16,9567
макс.диаст.	69	78	123	100,42	12,624
N валидных (по списку)	69				

Приложение 2

Данные принимающих лозартан

Описательные статистики^а					
	N	Минимум м	Максимум м	Среднее	Среднекв. отклонен ие
Возраст	10	39	68	52,00	12,1289
Рост	10	160	185	170,50	9,5768
Вес	10	70	94	84,25	10,6737
ИМТ	10	27,1731	32,2118	29,5588	2,5369
ср. сист. давл	10	120,4737	132,2857	125,1966	4,0978
д. ср. сист	10	120,2500	141,8889	131,2092	7,4525
н. ср. сист	10	112,2727	127,1000	120,5321	5,5176
ср. диаст. давл	10	67,0556	77,0000	72,9403	3,9820
д. ср. диаст	10	67,0000	90,6000	78,6927	8,8512
н. ср. диаст	10	66,3636	73,5833	70,4964	2,8067
ср. ср. давл	10	86,2222	92,1364	89,9231	2,3572
д. ср. ср. давл	10	89,0000	90,3333	96,5359	7,4661
н. ср. ср. давл	10	83,9091	90,3333	87,3221	2,6524
макс. Сист	10	147	191	159,4	16,9915

макс.диаст	10	88	101	96,4000	4,6476
Н валидных (по списку)	10				
а. Группа = 1					

Приложение 3

Принимают Лозартан +бисопролол

Описательные статистики^а					
	N	Минимум м	Максимум м	Среднее	Среднеквадратическое отклонение
Возраст	12	48	67	61,25	8,0788
Рост	12	158	179	165,75	8,4656
Вес	12	66	100	81,00	13,3267
ИМТ	12	23,9512	39,0625	29,6961	5,9098
ср. сист. давл	12	116,2941	143,4211	128,4423	10,0909
д. ср. сист	12	117,6250	142,8889	130,8599	8,7904
н. ср. сист	12	115,1111	143,9000	126,2174	11,9586
ср. диаст. давл	12	63,3529	94,7368	76,8548	10,6623
д. ср. диаст	12	65,6667	96,3333	80,9415	11,4595
н. ср. диаст	12	61,5556	94,3636	73,9872	11,3502
ср. ср. давл	12	81,0000	108,5263	94,1353	9,055
д. ср. ср. давл	12	82,7500	109,0000	98,8889	9,6154
н. ср. ср. давл	12	79,4444	108,1818	91,4819	9,7334
макс. Сист	12	138	167	154	10,3212
макс. диаст	12	78	118	97,4	14,9046
N валидных (по списку)	12				
а. Группа = 2					

Приложение 4

Принимают периндоприл

Описательные статистики ^а					
	N	Минимум м	Максимум м	Среднее	Среднеквадратическое отклонение
Возраст	16	42	67	58,8333	9,3470
Рост	16	158	174	163,6667	8,0166
Вес	16	64	110	92	21,9818
ИМТ	16	25,3155	44,0635	34,3563	8,4002
ср. сист. давл	16	134,2632	142,1	137,8532	3,5461
д. ср. сист	16	145,3000	146,5000	145,9810	0,5511
н. ср. сист	16	127,3333	135,5000	131,0556	3,6948
ср. диаст. давл	16	75,2105	78,2105	77,2490	1,5834
д. ср. диаст	16	82,0000	85,3636	83,2879	1,6233
н. ср. диаст	16	70,0000	73,0000	71,8333	1,4376
ср. ср. давл	16	94,6842	99,7000	97,3705	2,2601
д. ср. ср. давл	16	103,5	104,7	104,2571	0,5893
н. ср. ср. давл	16	91,9167	155,5833 33300000 00	113,8333	32,3528
макс. Сист	16	164	168	166,3333	1,8679
макс. диаст	16	99	114	104,333	7,5
N валидных (по списку)	16				
а. Группа = 3					

Приложение 5

Принимают ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + бета-адреноблокатор

Описательные статистики^а					
	N	Минимум м	Максимум м	Среднее	Среднеквадратическое отклонение
Возраст	31	39	69	59,9	10,8574
Рост	31	150	186	163,25	15,3428
Вес	31	62	90	79,00	10,6833
ИМТ	31	23,7022	36,4444	29,9932	4,9619
ср. сист. давл	31	112,0667	165,2000	137,9264	21,4077
д. ср. сист	31	113,4444	170,2500	145,9567	21,6276
н. ср. сист	31	110,0000	161,8333	132,4318	22,0684
ср. диаст. давл	31	63,9333	89,0500	76,2856	10,6663
д. ср. диаст	31	67,6000	101,8750	84,2006	13,6507
н. ср. диаст	31	57,8333	86,4167	70,7045	10,6488
ср. ср. давл	31	79,8000	114,3500	96,8089	14,1009
д. ср. ср. давл	31	83,0000	124,4286	104,5357	15,7124
н. ср. ср. давл	31	75,0000	111,5000	91,2469	14,0915
макс. Сист	31	144	214	175,20	27,0002
макс. диаст	31	88	123	104,40	15,4865
N валидных (по списку)	31				
а. Группа = 4					

Приложение 6

Сравнение групп методом ANOVA

ANOVA						
		Сумма квадрато в	ст.св.	Средни й квадрат	F	Значим ость
ср.сист.д авл	Между группам и	642,689	4	160,672	,667	,619
	Внутри групп	9150,380		240,799		
	Всего	9793,069				
д.ср.сист	Между группам и	1616,833	4	404,208	1,663	,179
	Внутри групп	9234,597		243,016		
	Всего	10851,43 0				
н.ср.сист	Между группам и	395,891	4	98,973	,375	,825
	Внутри групп	10025,37 0		263,826		
	Всего	10421,26 1				
ср.диаст. давл	Между группам и	22,311	4	5,578	,060	,993
	Внутри групп	3543,044		93,238		

	Всего	3565,355				
д.ср.диас т	Между группам и	119,728	4	29,932	,233	,918
	Внутри групп	4891,325		128,719		
	Всего	5011,053				
н.ср.диас т	Между группам и	53,799	4	13,450	,137	,968
	Внутри групп	3738,282		98,376		
	Всего	3792,081				
ср.ср.дав л	Между группам и	101,590	4	25,397	,219	,926
	Внутри групп	4411,162		116,083		
	Всего	4512,752				
д.ср.ср.д авл	Между группам и	395,577	4	98,894	,706	,593
	Внутри групп	5320,874		140,023		
	Всего	5716,451				
н.ср.ср.д авл	Между группам и	328,991	4	82,248	,373	,826

	Внутри групп	8373,174	38	220,347		
	Всего	8702,165	42			
макс.Сист	Между группами	1783,177	4	445,794	1,026	,407
	Внутри групп	16518,870		434,707		
	Всего	18302,047				
макс.диаст	Между группами	162,324	4	40,581	,203	,935
	Внутри групп	7588,327		199,693		
	Всего	7750,651				

Во всех случаях дисперсия между группами значительно меньше, чем внутри групп.