

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – ВОЗМОЖНОСТИ ЗОФЕНОПРИЛА

Морозова Т.Е.^{1*}, Андрущишина Т.Б.¹, Ошорова С.Д.²

ГОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздравсоцразвития России¹, Москва; МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова»², Улан-Удэ

Резюме

Метаболический синдром (МС) представляет актуальную проблему современной медицины в силу значимого влияния его компонентов на риск сердечно-сосудистых осложнений. Висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр.

Целью исследования явилась оценка активности адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных артериальной гипертензией (АГ) с МС на фоне терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) зофеноприлом. Было проведено открытое простое исследование по изучению антигипертензивных и плейотропных эффектов зофеноприла у 32 больных АГ I- II степени и критериями МС (мужчин — 18, женщин — 14), средний возраст составил 54 (48; 60,5) года. Под влиянием зофеноприла наряду с хорошим антигипертензивным эффектом было выявлено достоверное снижение уровня лептина с 18,7 (12,8; 34,0) до 17,5 (12,5; 30,6) нг/мл ($p=0,001$); тенденция к повышению уровня адипонектина с 10,4 (7,5; 14,1) до 13,6 (6,5; 17,7) мкг/мл ($p=0,12$); снижение активности эндотелина-1 с 0,38 (0,25; 1,03) до 0,34 (0,14; 0,88) фмоль/мл ($p=0,001$) и показателя экспрессии эндотелия — ICAM (молекулы межклеточной адгезии) с 323,9 (242,25; 512,31) до 315,47 (187,31; 424,38) нг/мл ($p=0,03$).

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, зофеноприл, плейотропные эффекты.

Метаболический синдром представляет собой актуальную проблему современной медицины в силу значимого влияния его компонентов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр. Зофеноприл обладает дополнительными плейотропными свойствами, позволяющими активно воздействовать на уровень адипокинов, имеющих значение в развитии хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом.

При выборе тактики рациональной фармакотерапии и конкретных лекарственных средств (ЛС) современный врач должен следовать принципам персонализированной медицины, ориентированной на максимальное сближение возможностей лекарства и потребностей пациента. Основу персонализированной медицины, в развитие которой большой вклад внес академик РАМН, профессор В.Г.Кукес, составляет фармакогенетическое тестирование. Однако сегодня, когда фармакогенетические методы еще не получили широкого внедрения в клиническую практику, понятие персонализированной медицины несколько расширяется и предполагает, наряду с фармакогенетическими методами, использование и других наукоемких инновационных технологий, таких как определение биомаркеров, оценку фармакокинетических особенностей препаратов и пр. [1].

Метаболический синдром (МС) представляет собой чрезвычайно актуальную проблему современной медицины и в силу высокой распространенности, и в силу значимого влияния его компонентов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В США избыточный вес и ожирение отмечается у двух третей населения, при этом у четверти населения отмечаются признаки МС. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение [3]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) МС является “пандемией XXI века”, распространенность которого колеблется от 20 до 40%, увеличивается с возрастом и имеет некоторые этнические, половые и возрастные различия. Самая высокая частота МС наблюдается после 60 лет, однако в настоящее время отмечается увеличение частоты встречаемости МС и среди подростков [15].

Современные принципы тактики ведения больных АГ в соответствии с международными и национальными рекомендациями предполагают обязательную оценку общего сердечно-сосудистого риска. Система стратификации риска, учитывающая факторы риска, признаки субклинического поражения органов-мишеней, СД, МС и ассоциированные клинические состояния, была разработана на основании результатов Фремингемского исследования (“Фремингемская модель”) [2, 18]. МС был выделен наряду с СД в отдельную категорию факторов, влия-

Таблица 1
Терапевтические цели при лечении больных
АГ в сочетании с МС

- контроль АГ
- коррекция инсулинорезистентности
- коррекция эндотелиальной дисфункции
- коррекция дислипидемии
- коррекция нарушений углеводного обмена
- воздействие на гормоны жировой ткани

ющих на прогноз, поскольку было отмечено, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [10,16,20,32]. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий [2, 18].

Все это требует проведения адекватной комплексной фармакотерапии, направленной как на оптимальную коррекцию всех имеющихся метаболических нарушений, так и на коррекцию повышенного уровня АД.

Патофизиологические аспекты АГ у больных с МС

Для того, чтобы выбрать наиболее оптимальную фармакотерапию больному с метаболическим синдромом необходимо учитывать современные достижения молекулярной биологии, открывающие патофизиологические особенности возникновения и прогрессирования АГ в конкретной клинической ситуации.

В настоящее время известно, что МС характеризуется увеличением массы висцерального (абдоминального) жира, дисфункцией жировой ткани, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [17]. Увеличение объемов адипоцитов и инфильтрация жировой ткани макрофагами приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и способствуют развитию резистентности к инсулину [19]. Инсулинорезистентность является основным посредником проявлений МС [20].

Накопление адипоцитов происходит в разных областях организма, однако исследования продемонстрировали, что отложение жира в области живота (по центральному, абдоминальному типу, т. е. в висцеральной жировой ткани) имеет важные метаболические последствия [30]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, хорошо иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность

висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение.

В настоящее время известно, что адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), участвующих в развитии многих взаимосвязанных патологических процессах, таких как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, атеросклероз, хроническое воспаление [13, 29]. Развитие сердечно-сосудистых осложнений обусловлено тем, что у лиц, страдающих МС, увеличивается предрасположенность к тромбообразованию за счет повышения активности активатора плазминогена и уровня адипокинов, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции [4].

Большое значение приобретает эндотелиальная дисфункция, которая может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли) и др. [11].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1, который имеет прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, эндотелин-1 является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Повышение уровня эндотелина-1 в плазме наблюдается при различных состояниях: ишемии, сепсисе, при высокой степени артериальной и легочной гипертензии [27].

Начальные стадии атеросклероза характеризуются адгезией циркулирующих лейкоцитов к эндотелию с последующей трансэндотелиальной миграцией. Этот процесс частично опосредован молекулами клеточной адгезии — такими, как молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 — intercellular cell adhesion molecule-1), и Е-селектином, которые вырабатываются на мембране эндотелия в ответ на воздействие некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкин 1, ФНО и интерферон) [28].

Данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что уровень СРБ более 3 мг/л связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [31]. У лиц с МС отмечается повышение уровня маркеров хронического воспаления — высокочув-

Таблица 2

Результаты клинических исследований кардиопротективного действия зофеноприла

Клиническое исследование	характеристика	группа сравнения	результат
SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) ^{5,8}	1156 больных 12 месяцев назначение в 1 сутки после ОИМ без тромболитика	плацебо	Снижение риска смерти в группе активного лечения на 32 % (p=0,0083)
SMILE-2 ⁹	1024 больных раннее назначение (менее 12 часов) после ОИМ с проведенным тромболитиком	лизиноприл	Безопасности, риск возникновения гипотензии в группе зофеноприла меньше на 30 % (p=0,043)
SMILE-Ischemia ⁷	349 больных после ОИМ с сохраненной систолической функцией (ФВ >40%)	плацебо	Снижение риска сердечно-сосудистых событий (в т.ч. стенокардии, желудочковой аритмии) в группе зофеноприла

ствительный С-реактивный белок, фибриноген, уровень лейкоцитов и т. д. Увеличение синтеза гепатоцитами воспалительных белков стимулируется такими адипокинами как интерлейкин 1, интерлейкин 6, ФНО и др. [14]. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия, снижение адгезии моноцитов, ингибирование макрофаг-индуцированной выработки цитокинов, а также снижение экспрессии СРБ в жировой ткани человека.

Таким образом, висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр. Среди них интерлейкины, фактор некроза опухоли-α, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, лептин, резистин, оментин и др., большинство из которых имеют негативные кардиометаболические эффекты [29]. МС ассоциируется с хроническим субклиническим воспалительным процессом. В настоящее время известно, что адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), активирующих субклинический воспалительный процесс и эндотелиальную дисфункцию. Существуют системы противодействия этим процессам. Например, гормон адипонектин оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие [26]. С учетом такого многообразия патофизиологических процессов, при выборе фармакотерапии необходимо руководствоваться принципами персонализированной медицины и выбирать препараты, обладающие не только антигипертензивным действием, но и способные оказывать комплексное воздействие на активность адипоцитов, маркеры эндотелиальной дисфункции, маркеры воспаления и пр.

С патогенетической точки зрения в наибольшей степени всем этим требованиям отвечают лекарственные средства, воздействующие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

(РААС), в частности — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), обладающие широким спектром благоприятных плеiotропных и метаболических эффектов.

К настоящему времени в клиническую практику внедрены 3 поколения ИАПФ, которые имеют некоторые различия. Активность ИАПФ, степень ингибирования АПФ, их фармакокинетические и фармакодинамические свойства во многом определяются тем, насколько прочно химическая группа связана с цинк-лигандом АПФ и имеются ли дополнительные участки связи.

В зависимости от характера химической группы в молекуле препарата, ответственной за взаимодействие с активным центром АПФ, различают:

- ИАПФ 1 группы, содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, зофеноприл;
- ИАПФ 2 группы, содержащие карбоксильную группу: эналаприл, лизиноприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл, моэксиприл;
- ИАПФ 3 группы, содержащие фосфинильную группу: фозиноприл.

Одним из представителей класса ИАПФ является препарат зофеноприл — Зокардис® (Берлин-Хеми/Менарини). Он содержит сульфгидрильную группу, являющуюся активным лигандом цинка, что усиливает силу связывания его с активным центром АПФ и в целом повышает активность ингибитора [12]. В экспериментальных исследованиях были доказаны вазопротективные, кардиопротективные и антиатеросклеротические свойства зофеноприла, обусловленные увеличением активности оксида азота, снижением показателей оксидативного стресса эндотелия [6,23-25].

Зофеноприл используется в клинической практике более 10 лет и имеет достаточно большую доказательную базу. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность раннего и длительного применения зофеноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл.2). Результаты исследования SMILE показали, что у больных ОИМ более достоверный кардиопротективный эффект

тективный эффект зофеноприла был отмечен в группе больных с метаболическим синдромом [5]. По данным Napoli C. et al. у больных с впервые выявленной мягкой АГ через 5 лет наблюдения отмечено достоверное снижение прогрессирования проявлений атеросклероза церебральных сосудов по данным сонографических исследований на фоне приема зофеноприла [22].

Наш собственный опыт изучения зофеноприла у больных АГ с метаболическим синдромом также свидетельствует о наличии у этого препарата влияния на активность адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Целью нашего исследования явилась оценка активности адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных АГ с МС на фоне терапии зофеноприлом.

Материал и методы

Было проведено открытое простое исследование по изучению антигипертензивных и плейотропных эффектов зофеноприла у 32 больных с АГ I–II степени и МС (мужчин – 18, женщин – 14), средний возраст составил 54 (48; 60,5) года, с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови (0,7–1,4 мг/дл).

В группу лабораторного контроля при сравнительной оценке уровня адипокинов и биомаркеров дисфункции эндотелия были включены 20 больных АГ I–II степени без МС и нормальной массой тела ($18,5 < \text{ИМТ} \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов.

После “отмывочного периода” в течение 5–7 дней больные получали зофеноприл в начальной дозе 15–30 мг один раз в день. Если при контрольном исследовании на фоне приема препарата достигался целевой уровень АД, то дальнейшего увеличения дозы препарата не проводили, в противном случае дозу зофеноприла увеличивали до 45–60 мг/сут. При сохраняющейся АГ на фоне монотерапии или невозможности наращивания дозы к терапии добавляли диуретик (гидрохлортиазид 12,5 мг или индапамид-ретард 1,5 мг). Пациенты продолжали терапию сопутствующих заболеваний в прежнем объеме. Длительность лечения зофеноприлом составила 12 недель.

Программа клинического обследования включала в себя: анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку качества жизни с помощью стандартизированной анкеты “Качество жизни у больных гипертонической болезнью”, адаптированной с GQI (The Goeteborg quality of life Instrument), и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисного измерения АД и суточного

мониторирования АД (СМАД). Лабораторные исследования включали биохимические исследования крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, калий, креатинин сыворотки крови, гликемия натощак и пероральный тест толерантности к глюкозе.

Активность адипокинов (лептина и адипонектина) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (диагностический набор Leptin ELISA, DBC для лептина и набор Biovendor Human Adiponectin ELISA для адипонектина). С целью оценки функции эндотелия определяли уровень активности эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21), Biomedica Gruppe. С целью оценки адгезивной функции эндотелия определяли уровень молекул межклеточной адгезии (ICAM 1) с помощью иммуноферментного метода – ELISA. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате (“Orion Diagnostics”, Финляндия).

Результаты исследований обработаны с помощью пакета программ “SPSS 11.5 for Windows”. Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для показателей с негауссовским распределением количественные показатели представлены в виде медианы и процентилей Me (25; 75) (Me – медиана, 25, 75 – 25-й и 75-й процентиль). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна-Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивная эффективность (целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст.) зофеноприла, по данным офисного измерения САД и ДАД через 12 недель терапии, была достигнута у 23 больных (72 %). ЧСС достоверно не изменилась ($72,5 \pm 10,9$ уд. в мин исходно и $69,0 \pm 7,3$ – через 12 недель, $p > 0,05$). По данным офисного измерения, степень снижения САД составила 15,0 (10,0; 22,5) мм рт.ст., степень снижения ДАД – 5,0(0;10) мм рт.ст.

По результатам СМАД через 12 недель лечения зофеноприлом было отмечено снижение среднесуточных показателей САД и ДАД преимущественно за счет снижения среднесуточных показателей АД (рис.1). Кроме того, достоверно снизились показатели индекса времени гипертонической нагрузки во все временные интервалы. В результа-

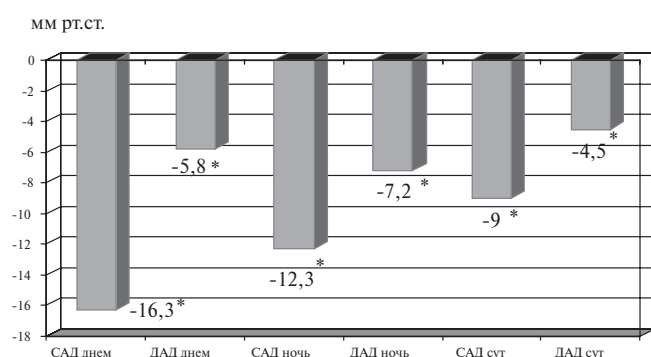


Рис. 1. Динамика показателей СМАД у больных АГ I-II ст. с метаболическим синдромом на фоне лечения зофеноприлом (*- $p < 0,05$).

те длительного лечения зофеноприлом было отмечено улучшение показателей суточного профиля АД.

Результаты анализа анкетирования показали, что на фоне лечения зофеноприлом улучшились показатели качества жизни больных. Так, средний балл по анкете “Качество жизни у больных гипертонической болезнью”, свидетельствующий о выраженности симптомов, уменьшился с $27,5 \pm 8,6$ до $21,4 \pm 11,9$ ($p = 0,002$); оценка общего самочувствия по ВАШ достоверно увеличилась с $66,6 \pm 18,1$ до $74,8 \pm 13,9$ ($p = 0,014$).

Контроль биохимических показателей позволил судить о безопасности и благоприятном метаболическом профиле зофеноприла. Так, по результатам перорального теста толерантности к глюкозе отмечена тенденция к уменьшению доли больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (50% исходно и 48,3% через 12 недель). Достоверной динамики показателей липидного обмена, уровня калия и креатинина сыворотки крови не выявлено. Ни один больной не выбыл из исследования из-за побочных эффектов.

У больных АГ с МС исходный уровень лептина составил $18,7$ ($12,8$; $34,0$) нг/мл и статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе контроля — $9,5$ ($3,2$; $22,3$) нг/мл ($p = 0,003$). Концентрация адипонектина составила $10,4$ ($7,5$; $14,1$) мкг/мл, что ниже аналогичного показателя в группе контроля $12,6$ ($6,5$; $20,9$) мкг/мл ($p = 0,08$). Исходный уровень эндотелина-1 составил $0,38$ ($0,25$; $1,03$) фмоль/мл, что превышает нормальные показатели — $0,26$ фмоль/мл ($p = 0,001$) и данные, полученные в группе контроля — $0,30$ ($0,25$; $0,59$) фмоль/мл ($p = 0,044$). Исходный уровень ICAM — 1 составил $323,9$ ($242,25$; $512,31$) нг/мл, что было достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля — $277,59$ ($218,51$; $288,33$) нг/мл ($p = 0,03$). Концентрация высокочувствительного СРБ составила $3,35$ ($2,25$; $6,31$) мг/л, что было

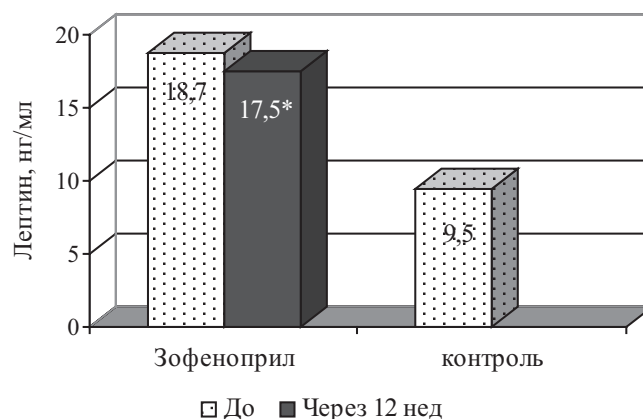


Рис. 2. Влияние зофеноприла на уровень лептина у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом (* $p < 0,05$).

достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля $1,43$ ($0,22$; $2,6$) мг/л ($p = 0,001$).

Под влиянием зофеноприла выявлено достоверное снижение уровня лептина с $18,7$ ($12,8$; $34,0$) до $17,5$ ($12,5$; $30,6$) нг/мл ($p = 0,001$). При этом значимое снижение отмечено в подгруппе женщин без нарушений углеводного обмена — $22,1$ ($19,2$; $31,3$) нг/мл до лечения и $18,6$ ($15,3$; $29,3$) нг/мл через 12 недель ($p = 0,05$).

При лечении зофеноприлом выявлена тенденция к повышению уровня адипонектина с $10,4$ ($7,5$; $14,1$) до $13,6$ ($6,5$; $17,7$) мкг/мл ($p = 0,12$). Значимое повышение уровня адипонектина отмечено у женщин — $12,2$ ($9,7$; $15,2$) до лечения и $13,9$ ($11,5$; $16,9$) мкг/мл через 12 недель, $p = 0,03$. Динамика активности у мужчин не достигла статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к повышению ее уровня — $8,9$ ($7,4$; $13,3$) до и $10,6$ ($6,3$; $18,0$) мкг/мл — после терапии, $p = 0,73$.

Отмечено снижение активности эндотелина-1 под влиянием зофеноприла с $0,38$ ($0,25$; $1,03$) до $0,34$ ($0,14$; $0,88$) фмоль/мл, ($p = 0,001$).

В группе больных, достигших целевого уровня АД, выявлена положительная динамика активности

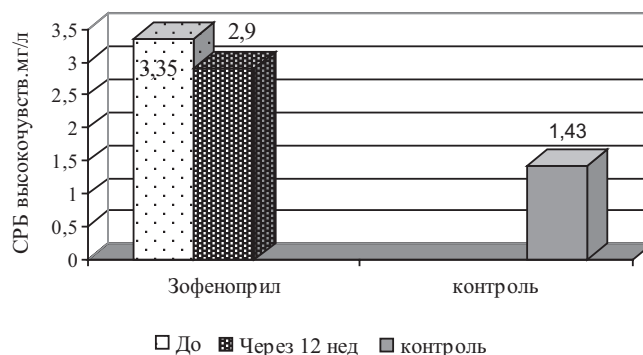


Рис. 3. Динамика экспрессии маркеров воспаления — уровень С-реактивного белка у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне терапии зофеноприлом (* $p < 0,05$).

изученных адипокинов под влиянием 12-недельной антигипертензивной терапии. Так, уровень лептина достоверно снизился с $30,6 \pm 3,6$ до $24,3 \pm 2,2$ нг/мл ($p=0,047$), активность эндотелина-1 снизилась достоверно с $0,65 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$ фмоль/мл ($p=0,001$). Статистически значимой динамики активности адипонектина не выявлено.

В группе больных, не достигших целевого уровня АД, также отмечалось снижение активности лептина, повышение активности адипонектина и снижение уровня вазоконстриктора эндотелина-1, что свидетельствует о наличии положительных метаболических эффектов изученных препаратов, не зависящих от степени снижения АД.

Отмечено снижение активности СРБ (высокочувствительного) под влиянием зофеноприла с $3,35$ ($2,25; 6,31$) до $2,9$ ($1,34; 4,38$) мг/л, ($p=0,05$) (рис. 3).

Литература

1. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. ГЭОТАР-Медиа, 2008 г. - 304 стр.
2. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), приложение 2.
3. Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9(1), 10-14.
4. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis // Thromb Haemost. Jun 2008;99(6):995-1000.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators// 1995 Jan 12;332(2):80-5.

На фоне лечения у больных АГ с метаболическим синдромом также отмечено снижение показателя экспрессии эндотелия – ICAM (молекулы межклеточной адгезии) под влиянием зофеноприла с $323,9$ ($242,25; 512,31$) до $315,47$ ($187,31; 424,38$) нг/мл ($p=0,03$).

Заключение

Таким образом, ингибитор АПФ зофеноприл является эффективным и безопасным антигипертензивным лекарственным средством для лечения больных АГ в сочетании с МС. Зофеноприл обладает дополнительными плеiotропными свойствами, позволяющими активно воздействовать на уровень адипокинов, имеющих значение в развитии хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом.

6. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders”// Am J Cardiovasc Drugs 7 (1): 17–24.
 7. Borghi C. et al. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study// Am. Heart Journal 2007, Vol.153 (3), p.445.
 8. Borghi C., Arrigo FG Cicero, Ettore Ambrosioni. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study// Vasc Health Risk Manag. 2008 June; 4(3): 665–671.
 9. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-Blind Comparison Between Zofenopril and Lisinopril in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) Study // Am. Heart Journal. 2003; 145:80–87.
- С остальными источниками (10-32) можно ознакомиться в издательстве.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is an important problem of the modern medicine, due to its substantial impact on cardiovascular risk. Visceral fat tissue is an endocrine organ, producing a wide spectrum of biologically active substances – adipokines, which influence atherosclerosis progression, thrombosis, insulin resistance, and other processes.

The aim of this study was to assess the activity of adipokines, endothelial dysfunction markers, and systemic inflammation, in patients with arterial hypertension (AH) and MS, who received an ACE inhibitor zofenopril. This open study of pleiotropic and antihypertensive effects of zofenopril included 32 patients with Stage I-II AH and MS (18 men, 14 women; mean age 54 years (from 48 to 60,5 years)). Zofenopril demonstrated not only a good antihypertensive effect, but also a significant ($p=0,001$) decrease in leptin levels, from $18,7$ ng/ml ($12,8;34,0$) to $17,5$ ng/ml ($12,5;30,6$); some increase ($p=0,12$) in adiponectin levels, from $10,4$ mkg/ml ($7,5;14,1$) to $13,6$ mkg/ml ($6,5;17,7$); a significant ($p=0,001$) reduction in endothelin-1 activity, from $0,38$ fmol/l ($0,25;1,03$) to $0,34$ fmol/l ($0,14;0,88$); and a slight decrease ($p=0,03$) in intercellular adhesion molecule (ICAM) levels, from $323,9$ ng/ml ($242,25;512,31$) to $315,47$ ng/ml ($187,31;424,38$).

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, zofenopril, pleiotropic effects.

Поступила 20/06 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: temorozova@gmail.com

[Морозова Т.Е. (*контактное лицо) – д.м.н., зав.кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Андрущишина Т.Б. – к.м.н., доцент кафедры, Ошорова С.Д. – к.м.н., врач].