

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – ВЫБОР БАЗИСНОГО ПРЕПАРАТА

Лебедева М.В.

Кафедра терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Резюме

Работа предпринята с целью изучения эффективности Аккупро (Хинаприла) в дозе 40 мг/сут в лечении АГ у пациентов с МС в качестве монотерапии и как базового препарата в комбинированной терапии.

Через 8 недель монотерапии Аккупро в дозе 40 мг/сут целевого АД достигли 68% пациентов. Нормализация АД коррелировала с положительной динамикой показателей функции эндотелия. Зарегистрирована хорошая переносимость препарата в дозе 40 мг/сут.

Аккупро в суточной дозе 40 мг может рекомендоваться как эффективный и безопасный базисный препарат в сочетанной антигипертензивной терапии у больных АГ с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, эндотелин-1, альбуминурия; хинаприл.

Сердечно-сосудистая заболеваемость в РФ остается достаточно высокой — более того, увеличивается частота сердечно-сосудистых катастроф у лиц среднего возраста [1,2], что во многом обусловлено наличием серьезных факторов риска, таких как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе в сочетании со стабильно повышенным артериальным давлением (АД). Артериальная гипертензия (АГ) выявляется в РФ более, чем у 45% лиц в возрасте 45–50 лет, что определяет высокую частоту кардиальных и cerebro-васкулярных событий, в том числе фатальных, у этой возрастной группы. При АГ на фоне метаболического синдрома (МС) частота смертельных исходов возрастает в 3–5 раз [3,4], поскольку наличие метаболических нарушений и АГ взаимно отягощают течение друг друга. Таким образом, очевидно, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих АГ в сочетании с МС, является достаточно высоким [1, 5].

Среди патофизиологических особенностей такого “дуэта” выделяют, в частности, увеличенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). По данным ряда авторов, у таких пациентов в более ранние сроки от дебюта АГ регистрируются признаки поражения органов-мишеней, нарушение функции эндотелия [1,6,7]. Среди нормотензивных пациентов, имеющих неполный МС, у 30% отмечают нарушения циркадности суточного ритма АД, особенно отсутствие адекватного ночного снижения АД [5].

Выбор базовой антигипертензивной терапии для указанных пациентов определяется его патофизиологическими особенностями, суммарным риском развития ССО. Несомненно, предпочтительны препараты с органом — протективным влиянием, метаболически нейтральные, контролируемые, в том числе, активность РААС. Среди современных антигипертензивных препаратов такими свойствами обладают ингибиторы АПФ (иАПФ) [6, 7]. В связи с вышеизло-

женным, представляется актуальным оценить эффективность терапии Хинаприлом в дозе 40 мг/сут у больных, страдающих АГ и МС.

Целью исследования являлось изучение эффективности Аккупро (Хинаприла) в дозе 40 мг/сут в лечении АГ у пациентов с МС в качестве монотерапии и как базового препарата в комбинированной терапии.

Задачи:

- определение суточного профиля АД в результате терапии Аккупро в дозе 40 мг/сут;
- изучение динамики эндотелина-1 как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции в результате лечения Аккупро;
- изучение динамики микроальбуминурии в результате лечения Аккупро 40 мг/сут;
- определение переносимости препарата Аккупро в дозе 40 мг/сут;
- определение динамики показателей мочевой кислоты, углеводного и липидного обменов в результате проводимой терапии.

Материал и методы

Обследовано 29 пациентов в возрасте 35–51 года с диагностированными АГ и МС. АГ соответствовала I–II степени, сахарный диабет 2 типа впервые выявленный, компенсированный, легкого течения был диагностирован у 7 больных, у 22 — подтверждена нарушенная толерантность к углеводам (табл.1). У всех пациентов был стратифицирован риск развития сердечно-сосудистых осложнений [1,8], в соответствии с которым они были распределены в группы (табл. 2). На момент начала исследования пациенты не получали постоянную антигипертензивную, а также сахароснижающую терапию. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, кардиомиопатиями, ИБС, вторичной АГ, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (в том числе: сахарным диабетом 1

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Степень АГ	n	Возраст, лет	Особенности углеводного обмена
АГ I ст.	22	43.8±2.7	НТГ
АГ II ст.	7	42.1±2.1	СД 2

типа, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения).

Проводилось общеклиническое обследование, изучение наследственности (сердечно-сосудистые заболевания). Исследовали показатели креатинина, СКФ, микроальбуминурии, глюкозы, липидного профиля, мочевой кислоты (МК) в крови перед началом лечения, через 8 и 16 недель терапии.

На основании проведенного обследования был рассчитан добавочный риск сердечно-сосудистых осложнений, с учетом которого пациенты были распределены в подгруппы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (табл.2). В соответствии со степенью риска определяли выбор комбинированной антигипертензивной терапии; доза базовой терапии Аккупро составляла 40 мг/сут на протяжении всего времени наблюдения. Для оценки функции эндотелия также определяли показатели эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови методом радиоиммунного анализа перед началом лечения, на 8 и 16 неделях терапии. Нормальными значениями считались те, которые не превышали 4.0 пг/мл. Микроальбуминурию (МАУ) исследовали иммунохимическим методом в динамике. Нормальными значениями считались те, которые не превышали 30.0 мг/сут. Выполнялось суточное мониторирование АД, еженедельно проводились офисные измерения АД. С учетом степени сердечно-сосудистого риска больным была показана комбинированная антигипертензивная терапия [1], для чего присоединяли антагонисты кальциевых каналов (амлодипин 5 мг/сут или верапамил пролонгированного действия 160 – 320 мг/сут) с начала 9-й недели терапии Аккупро. Больным СД 2 с начала лечения был назначен метформин-ретард в суточной дозе 1700 мг. Целевым считалось АД ≤ 125/75 мм рт. ст. Длительность наблюдения составила 16 недель.

Таблица 2

Сердечно-сосудистый риск у обследованных пациентов

Степень АГ	n	Высокий риск	Очень высокий риск
АГ I ст.	22 (группа 1)	76%	-
АГ II ст.	7 (группа 2)	-	24%

Результаты

В период монотерапии Аккупро в дозе 40 мг/сут, который продолжался 8 недель, зарегистрировали достоверное снижение САД, ДАД у всех пациентов обеих групп с достижением целевых значений в группе 1 у большинства пациентов (68%), субцелевых в группе 2 (табл 3,4). Увеличилось количество пациентов типа *diipper* для САД и ДАД ($p<0.01$). За время наблюдения не было отмечено ни одного гипертонического криза. Назначения дополнительных сахароснижающих препаратов не требовалось.

Показатели сывороточных значений ЭТ-1 и альбуминурии, которые в начале исследования были существенно повышены у всех пациентов, но особенно у больных СД 2, достоверно снижались в обеих группах. Достоверное уменьшение их концентраций отмечали уже через 8 недель монотерапии Аккупро в дозе 40 мг/сут (табл. 5, 6).

К концу 16-й недели в результате комбинированной терапии регистрировали достоверное снижение офисных и суточных показателей САД и ДАД с достижением целевых уровней всеми пациентами (табл. 3,4). По-прежнему не было ни одного гипертонического криза. Отмечено дальнейшее снижение показателей ЭД-1 и МАУ с достижением нормальных значений (табл. 5, 6).

Переносимость терапии Аккупро была хорошая, у 2 пациенток, получавших Аккупро, в конце 4-й недели терапии появился сухой непостоянный кашель, что не потребовало отмены препарата. Частота таких явлений как головная боль, периодически появляющееся головокружение недостоверно уменьшились в результате лечения: 16.9% и 13.7% до начала терапии соответственно, 14.5% и 10.3% – через 4 недели лечения (период монотерапии Аккупро), через 16 недель комбинированной антигипертензивной терапии.

Таблица 3

Показатели АД у обследованных пациентов в исходе и через 8 и 16 недель лечения (группа 1)

Показатели АД	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель лечения
Офисные измерения			
САД, мм рт. ст.	148.11±1.54	127.25±1.11*	113.13±1.01**
ДАД, мм рт. ст.	91.24±1.01	78.67±1.20*	71.3±1.30**
Суточное мониторирование АД			
САД, мм рт. ст.	150.36±1.30	129.13±1.13*	114.12±1.12**
ДАД, мм рт. ст.	87.52±1.03	79.51±1.03*	72.12±1.10**

Примечание: * – достоверность ($p<0.01$); ** – достоверность ($p<0.001$) по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 4

Показатели АД у обследованных пациентов в исходе и через 8 и 16 недель лечения (группа 2)

Показатели АД	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель лечения
Офисные измерения			
САД, мм рт. ст.	151.21±1.64	135.83±1.22*	117.53±1.13**
ДАД, мм рт. ст.	92.45±1.02	80.93±1.10*	73.42±1.12**
Суточное мониторирование АД			
САД, мм рт. ст.	154.47±1.51	136.13±1.26*	118.12±1.15**
ДАД, мм рт. ст.	94.74±1.05	79.89±1.05*	74.65±1.02**

Примечание: * — достоверность ($p < 0.01$); ** — достоверность ($p < 0.001$) по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 5

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у больных АГ

Группы наблюдения	До лечения, пг/мл	8 недель лечения, пг/мл	16 недель лечения, пг/мл
1	7.82±0.81	5.21±0.51*	3.15±0.33**
2	9.24±0.72	6.87±0.19*	3.72±0.24**

Примечание: * — достоверность ($p < 0.01$); ** — достоверность ($p < 0.001$) по сравнению с показателями до лечения.

пертензивной терапии они проявлялись в 13.9% и 10.1% ($p > 0.05$).

Динамика общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) крови показала снижение обоих показателей, однако оно не было статистически достоверным ($p > 0.05$). Так, исходные показатели ОХ и ТГ составили 7.72 ± 1.4 ммоль/л и 3.5 ± 0.6 ммоль/л соответственно. В конце наблюдения оба показателя снизились, составив 7.21 ± 1.3 ммоль/л и 3.2 ± 0.5 ммоль/л соответственно.

Уровни калия, мочевой кислоты, определяемые в крови перед началом лечения и через 16 недель, сохранялись в пределах нормы. Не было отмечено тенденции к повышению гликемии ни у одного из пациентов.

Обсуждение

Монотерапия Аккупро в дозе 40 мг/сут оказалась эффективна для контроля АД и нормализации функции эндотелия. Так, к концу 8-й недели отмечали достоверное снижение САД и ДАД с достижением субцелевых значений, которое составило 20 и более мм рт. ст, что в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ является правильной терапевтической тактикой и отражает плавную нормализацию АД [1]. Наличие у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений обосновывало назначения им комбинированной антигипертензивной терапии. С точки зрения обеспечения адекватной органопротекции были присоединены антагонисты Са каналов.

Терапия, основанная на Аккупро в сочетании с антагонистами Са каналов, была эффективна у обследованных пациентов с АГ и МС, так все пациенты обеих групп достигли целевого АД через 16 недель. Ни один из пациентов не прекратил проводимую антигипертензивную терапию. Нежелательные

явления, такие как головная боль, головокружения не отличались по частоте от таковых перед началом лечения, кашель отмечался у 2 пациентов и не служил причиной отмены терапии.

У всех больных при обследовании были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствовало повышение показателя ЭТ-1 и МАУ. Максимальные значения этих маркеров отмечалось у пациентов с более высоким АД, а также с СД 2. В результате монотерапии Аккупро уровень ЭТ-1 достоверно снизился, что свидетельствует о возможности нормализации функции эндотелия у пациентов с АГ, в том числе страдающих МС. Известно, что СД, ожирение — основные причины формирования и прогрессирования АГ с одной стороны, с другой — поражения почек [8,9,10,11]. Соответственно, выбор комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на применении и-АПФ в сочетании с антагонистами Са каналов у лиц, страдающих АГ и СД 2 в рамках МС оправдан, так как в большей степени позволяет контролировать активность РААС, обеспечивает эффективный контроль АД, защиту органов-мишеней. Кроме того, комбинация и- АПФ и антагониста Са, воздействуя на разные звенья патогенеза АГ позволяет минимизировать проявления нежелательных явлений, сопутствующих терапии [15].

Повышение МАУ имело прямую корреляцию как со степенью АГ, так и со степенью выраженности нарушения углеводного обмена. Её максимальные значения регистрировали у пациентов с АГ II степени и СД 2. Можно предположить, что повышение МАУ показывает с одной стороны поражение почек как органа-мишени при АГ в сочетании с СД 2 и МС, с другой, по-видимому, также отражает наличие эндотелиальной дисфункции [14]. Это подтверждается положительной динамикой МАУ в результате лече-

Таблица 6

Микроальбуминурия в суточной моче у больных АГ

Группы наблюдения	До лечения, мг/сут	8 недель лечения, мг/сут	16 недель лечения, мг/сут
1	58.10±3.78	27.70±1.12*	21.34±1.13**
2	75.61±5.72	34.52±3.37*	27.13±2.21**

Примечание: * — достоверность ($p < 0.01$); ** — достоверность ($p < 0.001$) по сравнению с показателями до лечения.

ния Аккупро, в том числе в период монотерапии. Учитывая, что поражения органов-мишеней даже на субклиническом уровне у больных с МС более выражены, комбинированная терапия дала возможность снизить показатель МАУ до нормальных значений в обеих группах.

Дополнительное подтверждение позитивного влияния на состояние эндотелия, сосудистой стенки в целом дает анализ липидного профиля обследованных пациентов, свидетельствующий о тенденции к снижению общего холестерина, триглицеридов. Важно отметить, что на обсуждаемом этапе наблюдения больные не получали другой терапии, направленной на контроль липидного обмена. Соответственно, отмеченная тенденция также свидетельствует в пользу нормализации состояния и функции эндотелия у пациентов с АГ в сочетании с МС.

Отсутствие роста со стороны показателей креатинина, калия крови, гликемии, урикемии в динамике свидетельствует о метаболической нейтральности как монотерапии Аккупро, так и комбинации с антагонистами Са каналов. Аналогичные данные были получены в российском исследовании ЭКО [11,13,14]. Эта особенность Аккупро позволяет рассматривать его как препарат выбора при лечении АГ у лиц, страдающих АГ и МС, не опасаясь развития нежелательных метаболических нарушений, в частности повышения глюкозы, мочевой кислоты крови, что крайне важно, учитывая высокую частоту формирования сахарного диабета у пациентов этого профиля [12].

Актуальность лечения АГ у лиц с МС определяется необходимостью своевременной коррекции модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, возможностью предотвращения поражения органов-мишеней, что в целом позволит снизить добавочный сердечно-сосудистый риск, улуч-

шит качество жизни пациентов [1,8,12]. Выбор в качестве базового антигипертензивного препарата Хинаприла (Аккупро) в дозе 40 мг/сут позволяет эффективно контролировать не только уровень АД, но и улучшает функцию эндотелия, предотвращает, в частности, поражение почек, обусловленное сочетанным воздействием АГ и метаболических факторов.

Защита органов-мишеней, менее тяжелое течение МС за счет метаболической нейтральности проводимой терапии, позволит контролировать степень риска сердечно-сосудистых осложнений. Способность антигипертензивного препарата контролировать эндотелиальную функцию является крайне важной, так как нарушение функции эндотелия в настоящее время рассматривают как этап возможных клинических проявлений атеросклероза у больных АГ с такими факторами риска как компоненты МС, что объясняет высокую частоту кардиocereбральных событий у лиц трудоспособного возраста [1,2,11].

Таким образом, лечение Хинаприлом (Аккупро) в дозе 40 мг/сут в качестве монотерапии и в сочетании с антагонистами Са каналов позволяет эффективно контролировать АГ у больных с МС.

Выводы

1. Терапия Аккупро 40 мг/сут в сочетании с антагонистами Са каналов эффективно контролирует АД у больных с МС, в том числе с СД 2 типа.
2. Отмечено нормализующее влияние указанной терапии на дисфункцию эндотелия.
3. На фоне терапии Аккупро в дозе 40 мг/сут у лиц с МС нежелательных метаболических явлений выявлено не было.
4. Аккупро в дозе 40 мг/сут хорошо переносится как в монотерапии, так и в комбинации с антагонистами Са каналов.

Литература

1. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010г.: вопросы комбинированной терапии стр 1290 // РМЖ 2010 г, том 18, № 22
2. Оганов Р.Г., Галкин В.А., Масленникова Г.Я. Артериальная гипертензия — проблема поликлиническая // Тер. арх., 2006, № 1, С.6-9.
3. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателей ожидаемой продолжительности жизни населения России: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук. М.; 1999.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 32-37.
5. Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска при ведении больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 9-17.
6. Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B et al. Effects of Quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction // Am J Cardiol. 1997;80 (12):1594-1597.

7. Parra-Carrillo Jose Z, Olvera S, Verdjeo J et al. Multicentric study of quinapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in the treatment of mild to moderate essential hypertension // Curr. Ther. Res. 1992; 51: 185–95.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. Арх. 2004; 6: 39–46.
9. Сагинова Е.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Поражение почек при ожирении // Тер. арх. 2007; 6: 88–94.
10. Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев и др. Микроальбуминурия — интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии // Consilium Medicum 2007. Том 9. № 5 С. 13–18.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. и др. Эффективность квинаприла у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (результаты Российского, многоцентрового, рандомизированного исследования “ЭКО”) // Кардиоваскул. тер. и профилактик. 2004; 3: 4–10.
12. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В. и др. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом // Тер. Арх. 2005. №8, С.70–75.
13. Арутюнов Г.П., Кобалава Ж.Д., Карпов Ю.А. и др. Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния Квинаприла в сравнении с Лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию. // Сердце. Том 6. № 4 С. 213–218.
14. Endermann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // J.Am. Soc.Nephrol.2004;15:1983–1992.
15. Messerli F.T. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy // Am J Hypertens 2001;14:978–9.

Abstract

The aim of the study was to assess the effectiveness of Accupro (Quinapril; 40 mg/d), as monotherapy and basis medication of combined therapy, in the treatment of arterial hypertension (AH) among patients with metabolic syndrome (MS).

After 8 weeks of Accupro monotherapy (40 mg/d), target levels of blood pressure (BP) were achieved in 68% of the patients. BP normalization correlated with endothelial function improvement. Accupro therapy (40 mg/d) was also well tolerated.

Accupro (40 mg/d) could be recommended as an effective and safe basis medication for combined antihypertensive therapy in patients with AH and MS.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, endothelin-1, albuminuria, quinapril.

Поступила 10/02 — 2011