

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Алимова Э. Э., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.

Цель. Изучить влияние различных комбинаций антигипертензивных препаратов на развитие метаболических нарушений у больных с АГ.

Материал и методы. Включено в исследование 144 пациента с АГ. Изучались 7 групп комбинированной терапии: 1 группа (n=30) – трандолаприл/верапамил SR; 2 группа (n=19) – периндоприл/индапамид; 3 группа (n=15) – фелодипин/метопролол; 4 группа (n=20) – амлодипин/атенолол; 5 группа (n=20) – ингибитор АПФ+ гидрохлортиазид; 6 группа (n=22) – телмисартан + лацидипин; 7 группа (n=18) – метопролол + гидрохлортиазид. У пациентов определяли показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Анализ влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на развитие метаболических нарушений проводили с помощью регрессионно-факторного анализа, основанного на оценке в единой схеме числовых и качественных параметров (факторов) в виде весовых функций n-го порядка.

Результаты. Наибольшее отрицательное влияние на уровень ХС, ТГ, глюкозы оказывала комбинация метопролол+ГХТ, менее выраженное неблагоприятное влияние на уровень ХС, глюкозы отмечено у комбинации амлодипин/атенолол. Комбинация ингибитор АПФ+ГХТ показала наименьшее отрицательное влияние на уровень ХС, ТГ, мочевой кислоты и способствовала понижению глюкозы. Наибольший благоприятный эффект на уровень ХС, ТГ, мочевой кислоты и благоприятный эффект на уровень глюкозы показала комбинация трандолаприл/верапамил SR. Благоприятное влияние на уровень ХС и ТГ показала комбинация периндоприл/индапамид и на уровень ХС, глюкозы – комбинация фелодипин/метопролол. Комбинация лацидипин+телмисартан показала наибольшее благоприятное влияние на уровень глюкозы, но отрицательное влияние на уровень мочевой кислоты. Неблагоприятное влияние на уровень глюкозы было отмечено у комбинации периндоприл/индапамид.

Полная доза диуретика и β-блокатора оказывала отрицательное влияние на уровень ХС, глюкозы. Полные дозы ингибиторов АПФ оказывали благоприятное влияние на уровень ХС, глюкозы.

Заключение. Комбинация β-блокатор+ГХТ наиболее нежелательна для лечения пациентов с АГ с позиций метаболической безопасности. Применение ингибиторов АПФ в комбинированной терапии характеризуется благоприятным метаболическим действием у пациентов с АГ, однако для нивелирования имеющихся МН и противодействия негативным метаболическим эффектам диуретиков требуется использование полных терапевтических доз препаратов этой группы.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 72-77

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, метаболические эффекты.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. ПИРОГОВА Минздравсоцразвития России, Москва, Россия.

Алимова Э. Э.* – ассистент кафедры клинической фармакологии, Леонова М. В. – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии, Белоусов Ю. Б. – член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alimovae@yandex.ru

АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, ГХТ – гидрохлортиазид, МС – метаболический синдром, МН – метаболические нарушения, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС – общий холестерин.

Рукопись получена 28.09.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Артериальная гипертония (АГ) относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям в России и характеризуется неудовлетворительными результатами лечения как по степени охвата лечением пациентов, так и по его эффективности [1].

Для улучшения результатов и обеспечения главной цели лечения больных с АГ, предупреждения заболеваемости и смертности, в современных международных и национальных рекомендациях большое значение отводится применению комбинированной антигипертензивной терапии (ЕОК 2009, ВНОК 2010). С этой целью могут применяться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов [2–6]. С позиции эффективности предложены рациональные комбинации разных групп препаратов, в том числе: ингибитор АПФ/АРА + антагонист кальция, ингибиторы АПФ/АРА + диуретик, антагонист кальция + диуретик/β-блокатор, диуретик + β-блокатор, β-блокатор + α-блокатор.

Другой проблемой АГ является частое сочетание с метаболическими нарушениями (МН) – ожирением, дислипидемией, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, вплоть до развития

сахарного диабета 2 типа (СД), иногда – гиперурикемией, что расценивается как метаболический синдром (МС) и требует коррекции не только АД, но и метаболических нарушений [7]. При этом важно, чтобы применяемые антигипертензивные препараты и их комбинации не оказывали негативного влияния на имеющиеся метаболические нарушения и не вызывали новых.

Некоторые классы антигипертензивных препаратов являются метаболически нейтральными; к ним относятся: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонисты кальция. Другие антигипертензивные препараты, в первую очередь β-блокаторы и тиазидные диуретики, наоборот, увеличивают риск метаболического синдрома через изменения липидного и/или углеводного обмена [7, 8]. Пациентам с высоким риском развития метаболического синдрома рекомендуется избегать назначения препаратов, неблагоприятно влияющих на обменные процессы, а также их комбинации (β-блокаторы + тиазиды). Вместе с тем до конца не ясна значимость неблагоприятных метаболических расстройств, вызываемых β-блокаторами и тиазидными диуретиками, при их использовании в ком-

бинациях с метаболически нейтральными антигипертензивными препаратами. Сравнительных исследований, посвященных изучению метаболических эффектов и объединявших несколько различных комбинаций антигипертензивных препаратов, не проводилось. Имеются лишь отдельные исследования, результаты которых не были подвергнуты систематическому анализу.

В связи с этим, целью настоящей работы явилась оценка эффективности метаболической безопасности разных схем комбинированной антигипертензивной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 144 пациента (женщин — 95, мужчин — 49) с АГ (средний возраст — $57,6 \pm 8,6$ лет; диапазон — 28–77 лет) со средней продолжительностью АГ $12,8 \pm 8,8$ лет; со средним значением систолического АД $168,9 \pm 17$ мм рт.ст. и диастолического АД — $100,3 \pm 7,9$ мм рт.ст. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $30,8 \pm 4,8$ кг/м², что свидетельствует о наличии ожирения у подавляющего большинства пациентов с АГ. Нормальный ИМТ (меньше 25 кг/м²) имели только 17 из них, что согласуется с данными исследования ПИФАГОР III [9]. Наличие МС было отмечено у 18 человек, и у 6 имел место компенсированный СД II типа нетяжелого течения. Изучались следующие схемы комбинированной терапии: 1 группа (n=30) — фиксированная комбинация трандолаприл/верапамил SR (2 мг/180 мг; 2 группа (n=19) — фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (2 мг/0,625 мг); 3 группа (n=15) — фиксированная комбинация фелодипин/метопролол (5 мг/50 мг); 4 группа (n=20) — фиксированная комбинация амлодипин/атенолол (5 мг/50 мг); 5 группа (n=20) — свободная комбинация моэксиприла 7,5–15 мг/сут или спираприла 3–6 мг/сут и гидрохлортиазида 12,5–25 мг/сут; 6 группа (n=22) — свободная комбинация телмисартана 40 мг/сут и лацидипина 2 мг/сут; 7 группа (n=18) — свободная комбинация метопролола сукцинат CR/XL и метопролола тартат 100 мг/сут и гидрохлортиазида 12,5–25 мг/сут. Длительность лечения составляла от 12 до 24 недель в разных группах. Сравнительный анализ гипотензивной эффективности разных схем комбинированной антигипертензивной терапии был опубликован нами ранее [10]. Для выявления метаболических нарушений у пациентов определяли показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Анализ влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на развитие метаболических нарушений проводили с помощью регрессионно-факторного анализа [11, 12]. Регрессионно-факторный анализ основан на оценке в единой схеме числовых и качественных параметров (факторов) в виде весовых функций n-го порядка. При

построении функции используется основной изучаемый критерий (показатель) и влияние разных факторов (демографических, клинических, лекарственных). В качестве показателей метаболических нарушений в работе использовали следующие: уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты в конце лечения. Точность полученной регрессионно — факторной весовой функции определяется по F-критерию Фишера. Основными показателями, которые использовались для анализа, были: весовой коэффициент (К (вес)) в построенной весовой функции и весовой вклад каждого фактора в значение изучаемого критерия (ВЕС (F)), который определяется: $K(\text{вес}) \times \text{значение параметра}$. Для характеристики весового вклада имеет значение знак «–» или «+», что следует понимать как уменьшение или увеличение изучаемого показателя. Весовые вклады визуализировались в виде гистограмм. Простым корреляционным или многофакторным анализом количественно оценить влияние сразу нескольких факторов на изучаемый показатель не представляется возможным.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения значимости влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень ХС в конце лечения представлены на рисунке 1.

Анализ показал, что среди клинико-демографических факторов больных с АГ наибольшее неблагоприятное значение на конечный уровень ХС имели ИМТ, наличие исходно метаболического синдрома или метаболических нарушений: весовой вклад каждого из этих факторов в повышение уровня ХС в конце лечения составил 1,17, 0,98 и 1,12, соответственно.

Из всех изученных комбинаций антигипертензивных препаратов наибольшее отрицательное влияние на уровень ХС в конце лечения оказывала свободная комбинация метопролол + ГХТ, причем по величине весового вклада (0,95) этот фактор был сопоставим с неблагоприятными клиническими факторами (ИМТ, МС и МН).

Менее выраженное неблагоприятное влияние на уровень ХС в конце лечения отмечено для другой β-блокатор-содержащей комбинации — фиксированного препарата амлодипин/атенолол: весовой вклад в 3 раза меньше (0,25), чем у комбинации метопролол + ГХТ, что может объясняться отсутствием ГХТ и метаболической активностью антагониста кальция — амлодипина.

Свободная комбинация ингибитор АПФ + ГХТ показала наименьшее отрицательное влияние на уровень ХС (весовой вклад 0,1). Такое различие с комбинацией метопролол + ГХТ вероятно связано с неодинаковой ролью ингибиторов АПФ и β-блокаторов

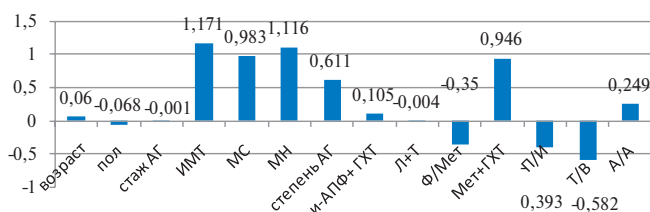


Рис. 1. Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень ХС в конце лечения. Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, МС – метаболический синдром, МН – метаболические нарушения, и-АПФ – ингибиторы АПФ, ГХТ – гидрохлортиазид, Л – лацидипин, Т – телмисартан, Ф – фелодипин, Мет – метопролол, П – периндоприл, И – индапамид, Т – трандолаприл, В – верапамил SR, А – амлодипин, А- ателнолол.

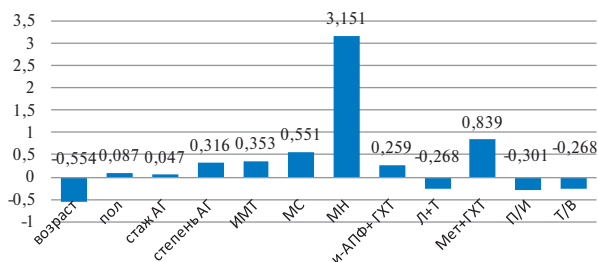


Рис. 2. Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень ТГ в конце лечения.

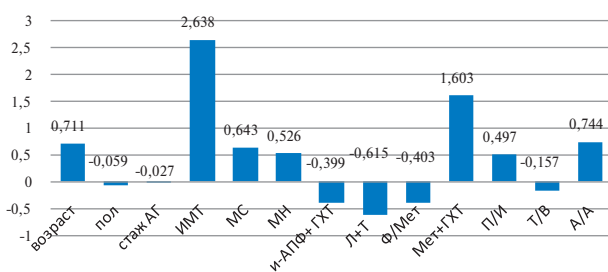


Рис. 3. Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень глюкозы в конце лечения.

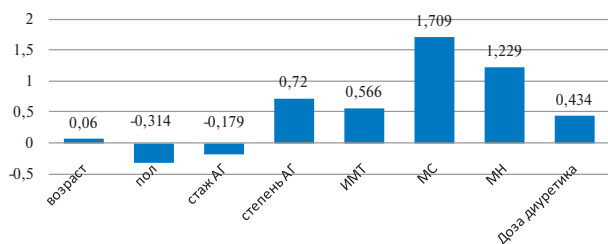


Рис. 4. Регрессионно-факторный анализ влияния дозы диуретиков на уровень ХС в конце лечения.

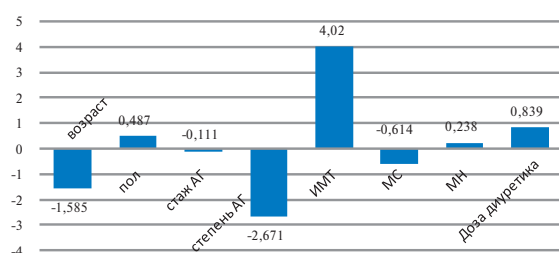


Рис. 5. Регрессионно-факторный анализ влияния дозы диуретиков на уровень глюкозы в конце лечения.

в липидном обмене: β -блокаторы однонаправленно с тиазидами повышают уровень ХС, а ингибиторы АПФ, наоборот, благодаря своей метаболической активности, возможно нивелируют неблагоприятные эффекты тиазида.

Среди всех комбинаций на основе ингибиторов АПФ наибольший благоприятный эффект на уровень ХС показала фиксированная комбинация трандолаприл/верапамил SR (весовой вклад $-0,58$), что можно расценивать как потенцирование метаболических эффектов ингибитора АПФ трандолаприла и антагониста кальция верапамила. Благоприятное влияние показала фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (весовой вклад $-0,38$), что отличает ее от комбинаций ингибиторов АПФ с ГХТ, показавших слабонегативный метаболический эффект. Выявленное различие комбинаций ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками может объясняться неодинаковой метаболической активностью тиазида ГХТ и тиазидоподобного препарата индапамида, имеющего, по данным клинических исследований, менее выраженное воздействие на липидный обмен [7].

Среди комбинаций, содержащих антагонисты кальция, влияние на показатель ХС в конце лечения было неоднозначно и определялось вторым компонентом в комбинации. Так, фиксированные комбинации трандолаприл/верапамил SR и фелодипин/метопролол показали благоприятное действие на уровень ХС и способствовали его снижению, а амлодипин/атенолол, наоборот, приводил к увеличению ХС в конце лечения. По-видимому, присутствие в комбинации β -блокатора атенолола в сравнении с метопрололом усиливает негативное воздействие на ХС. Это может объясняться фармакологическими различиями препаратов – в частности, по степени селективности действия на β_1/β_2 -адренорецепторы.

Абсолютно нейтральный метаболический эффект на уровень ХС показала свободная комбинация лацидипин + телмисартан.

Результаты изучения значимости влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень ТГ в конце лечения представлены на рисунке 2.

Среди клинко-демографических факторов больных с АГ наибольшее неблагоприятное значение на конечный уровень ТГ показал фактор ИМТ (весовой вклад 3,15); другие клинические метаболические факторы имели существенно менее выраженное влияние на ТГ.

Влияние разных комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень ТГ и ХС было сходным. Так, наибольшее отрицательное влияние на уровень ТГ в конце лечения показывала свободная комбинация метопролол + ГХТ, весовой вклад был сопоставим с аналогичным по влиянию на ХС (0,84).

Свободная комбинация — ингибитор АПФ + ГХТ — имела менее значимое неблагоприятное влияние на уровень ТГ (весовой вклад 0,25), в 3 раза меньшее, чем свободная комбинация метопролол + ГХТ. Присутствие в комбинации метаболически нейтральных ингибиторов АПФ не способно полностью нивелировать эффекты ГХТ на липидный обмен. Другие комбинации на основе ингибиторов АПФ показали благоприятный эффект на уровень ТГ: весовой вклад комбинаций периндоприл/индапамид и трандолаприл/верапамил SR составил $-0,3$ и $-0,25$, соответственно, что свидетельствует о снижении уровня ТГ на фоне лечения.

Свободная комбинация лацидипин + телмисартан показала нейтральный метаболический эффект на уровень ТГ.

Результаты изучения значимости влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень глюкозы в конце лечения представлены на рисунке 3.

Так же, как и по показателям липидного обмена, из клинико-демографических факторов больных с АГ ведущее неблагоприятное значение на конечный уровень глюкозы оказывал фактор ИМТ (весовой вклад 2,64).

Среди изученных комбинаций антигипертензивных препаратов наибольшее отрицательное влияние на уровень глюкозы в конце лечения оказывала свободная комбинация метопролол + ГХТ, причем весовой вклад этого фактора был почти вдвое выше (1,68), чем по влиянию на показатели липидного обмена — ХС и ТГ.

Также неблагоприятное влияние на уровень глюкозы было отмечено у комбинаций амлодипин/атенолол и периндоприл/индапамид, но их весовые вклады (0,74 и 0,49) были в 2 и 3 раза меньше, чем в случае комбинации метопролол + ГХТ.

Сравнение эффектов влияния комбинаций ингибиторов АПФ с разными диуретиками показало, что именно диуретик определяет результат. Так, свободная комбинация ингибитор АПФ + ГХТ способствовала понижению глюкозы (весовой вклад $-0,4$), а комбинация периндоприл/индапамид, наоборот, — повышению уровня глюкозы. Эти результаты оказались полностью противоположны влиянию комбинаций ингибиторов АПФ с ГХТ и индапамидом на липидный обмен, где присутствие ГХТ имело отрицательное, а индапамид — благоприятное воздействие на уровень ХС и ТГ.

Наибольшее благоприятное влияние на уровень глюкозы в конце лечения оказывала свободная комбинация лацидипин + телмисартан (весовой вклад $-0,62$). Другие комбинации, содержащие антагонисты кальция, кроме комбинации амлодипин/атенолол, также способствовали уменьшению уровня глюкозы в конце лечения: фелодипин/метопролол (весовой

вклад $-0,4$) и трандолаприл/верапамил SR (весовой вклад $-0,16$).

Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень мочевой кислоты в конце лечения показал, что из клинических факторов наибольшее отрицательное воздействие оказывали ИМТ (весовой вклад 370,41) и степень АГ (весовой вклад 171,54). Влияние факторов разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов имело почти в 10 раз меньшее воздействие на динамику мочевой кислоты. Так, отрицательное влияние на уровень мочевой кислоты в конце лечения показали свободные комбинации ингибитор АПФ + ГХТ (весовой вклад 16,62) и лацидипин + телмисартан (весовой вклад 12,04). Наоборот, снижению уровня мочевой кислоты в конце лечения способствовала комбинация трандолаприл/ верапамил SR (весовой вклад $-31,79$).

Таким образом, наибольшее отрицательное влияние на углеводный и липидный обмен оказывает свободная комбинация метопролол + ГХТ и в меньшей степени — фиксированная комбинация амлодипин + атенолол. Наиболее благоприятное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен оказывает фиксированная комбинация трандолаприл + верапамил SR. Наибольшее отрицательное влияние на пуриновый обмен оказывают свободные комбинации ингибитор АПФ + ГХТ и лацидипин + телмисартан. Кроме того, наличие у пациентов с АГ сопутствующего ожирения крайне неблагоприятно для развития МН на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Для оценки значимости доз тиазидных диуретиков в комбинациях антигипертензивных препаратов на развитие метаболических эффектов при проведении регрессионно-факторного анализа использовались такие характеристики, как полная доза диуретика (25 мг ГХТ или 1,25 мг индапамида) и $\frac{1}{2}$ дозы (12,5 мг ГХТ или 0,625 мг индапамида).

Результаты анализа значимости влияния фактора дозы диуретиков в схемах комбинированной терапии на уровень холестерина в конце лечения представлены на рисунке 4.

По результатам анализа выявлено, что полная доза диуретика оказывала отрицательное влияние на уровень ХС, увеличивая его значение в конце лечения. Хотя уровень значимости неблагоприятного влияния фактора дозы диуретика был меньший, чем наличие таких клинических факторов как МС и МН у пациентов с АГ: весовой вклад 0,43 против 1,71 и 1,23, соответственно.

Результаты исследования значимости влияния фактора дозы диуретиков в схемах комбинированной терапии на уровень глюкозы в конце лечения представлены на рисунке 5.

Значимость влияния фактора дозы тиазидных диуретиков на уровень глюкозы оказалась вдвое боль-

шей в сравнении с их влиянием на ХС. Так, полные дозы диуретика в комбинированной терапии оказывали отрицательное влияние на показатель глюкозы после лечения с весовым вкладом 0,82 (против 0,43 на ХС).

Для оценки значимости доз β -блокаторов в комбинациях антигипертензивных препаратов на развитие метаболических эффектов при проведении регрессионно-факторного анализа использовались такие характеристики, как полная доза β -блокатора (100 мг метопролола и 100 мг атенолола) и $\frac{1}{2}$ дозы (50 мг метопролола и 50 мг атенолола).

По результатам регрессионно-факторного анализа выявлено, что полная доза β -блокатора оказывала отрицательное влияние на ХС, увеличивая его значение в конце лечения. Но уровень значимости неблагоприятного влияния фактора дозы β -блокатора был меньший, чем вклад фактора наличия МС и МН у пациентов с АГ: весовой вклад 0,61 против 1,42 и 1,40, соответственно.

Влияние фактора дозы β -блокаторов в схемах комбинированной терапии на уровень глюкозы в конце лечения было также отрицательным. Причем по уровню значимости эффект воздействия доз β -блокаторов на глюкозу был более выражен в сравнении с действием на глюкозу доз диуретиков (весовой вклад 1,14 против 0,81, соответственно). Вместе с тем уровень значимости отрицательного влияния фактора дозы β -блокаторов на уровень глюкозы после лечения был существенно меньше, чем вклад факторов ИМТ, МС и МН у больных с АГ (их весовой вклад 3,06, 1,81 и 1,85, соответственно).

Для оценки значимости влияния доз ингибиторов АПФ в комбинациях антигипертензивных препаратов на развитие метаболических эффектов в регрессионно-факторном анализе использовались такие характеристики, как полная доза ингибиторов АПФ (6 мг спираприла, 15 мг мозексиприла, 4 мг периндоприла) и $\frac{1}{2}$ дозы (3 мг спираприла, 7,5 мг мозексиприла, 2 мг периндоприла, 2 мг трандолаприла).

В отличие от эффектов диуретиков и β -блокаторов, полные дозы ингибиторов АПФ оказывали выраженное благоприятное влияние на показатель ХС. Так, полная доза разных препаратов ингибиторов АПФ способствовала снижению уровня ХС после лечения (весовой вклад $-0,62$). По уровню значимости эффект полных доз ингибиторов АПФ на уровень ХС был сопоставим с эффектом факторов ИМТ и МС (весовые вклады 0,88 и 0,52, соответственно), но противоположен по направленности. Это свидетельствует о том, что только полные терапевтические дозы ингибиторов АПФ оказывают не просто нейтральное влияние на МН, но и способны нивелировать выраженность имеющихся МН у пациентов с АГ.

Влияние фактора дозы ингибиторов АПФ в схемах комбинированной терапии на уровень глюкозы

в конце лечения было также положительным: полные дозы ингибиторов АПФ в комбинированной терапии способствовали снижению глюкозы (весовой вклад $-0,27$).

Полные дозы ингибиторов АПФ в комбинированной терапии оказывали благоприятное влияние на уровень глюкозы после лечения. Однако, по уровню значимости это воздействие почти в 5 раз меньше, чем негативное влияние полных доз β -блокаторов и диуретиков.

Таким образом, увеличение доз β -блокаторов и диуретиков в комбинированной терапии усиливает неблагоприятное влияние на метаболические показатели, особенно на уровень глюкозы. Полные терапевтические дозы ингибиторов АПФ в комбинациях оказывают благоприятный эффект, особенно на уровень ХС в конце лечения.

Заключение

Проведен анализ метаболических эффектов наиболее часто используемых комбинаций антигипертензивных препаратов по результатам клинических исследований, приближенных к условиям реальной практики. В исследование была включена репрезентативная выборка пациентов с АГ I–III степени, которая по характеру сопутствующих метаболических нарушений соответствует реальной [9].

В результате проведенного анализа выявлено, что комбинация β -блокатор + ГХТ наиболее нежелательна для лечения пациентов с АГ с позиций метаболической безопасности. Негативные метаболические эффекты тиазидных диуретиков в комбинациях с метаболически нейтральными препаратами группы ингибиторов АПФ зависят от характеристик самого диуретика (ГХТ или индапамид) и его дозы (низкие или полные). ГХТ показал более выраженное отрицательное влияние на метаболизм липидов и углеводов, чем индапамид. Негативные метаболические эффекты β -блокаторов в комбинациях с метаболически нейтральными препаратами группы антагонистов кальция определяются характеристиками самого препарата (атенолол или метопролол) и его дозы (низкие или полные). Отрицательные метаболические эффекты атенолола более выражены в сравнении с более селективным метопрололом. Кроме того, применение более высоких доз тиазидных диуретиков и β -блокаторов в комбинированной антигипертензивной терапии усиливает негативные метаболические эффекты у пациентов с АГ. Применение ингибиторов АПФ в комбинированной терапии характеризуется благоприятным метаболическим действием у пациентов с АГ, однако для нивелирования имеющихся МН и противодействия негативным метаболическим эффектам диуретиков требуется использование полных терапевтических доз препаратов этой группы.

Литература

1. Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Konstantinov V. V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russ J Card* 2006; 46:45–50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 46:45–50).
2. Andrushichina T. B., Morosova I. E. The intensive control of blood pressure: possibilities of the combined therapy. *System Hypertension* 2009;2: 22–7. Russian (Андрушичина Т. Б., Морозова Т. Е. Интенсивный контроль артериального давления: возможности комбинированной терапии. *Системные гипертензии* 2009;2: 22–7).
3. Linchak R. M., Shumilova K. M., Zhirona L. G. et al. The efficacy and safe of a fixed combination antihypertensive therapy in hypertensive patients with 1–2-th stages. *Consilium-medicum* 2006; 8; 9: 70–5. Russian (Линчак Р. М., Шумилова К. М., Жирова Л. Г. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинированной гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Consilium-medicum* 2006; 8; 9: 70–5).
4. Ostroumova O. D., Stepura O. B., Srednjakov A. V. Combined antihypertensive therapy in the primary prevention of stroke: what are the prospect? *Consilium-medicum* 2010;12;5: 60–5. Russian (Остроумова О. Д., Степура О. Б., Средняков А. В. Комбинированная антигипертензивная терапия в первичной профилактике инсульта: каковы перспективы? *Consilium-medicum* 2010;12;5: 60–5).
5. Preobrazhenskij D. V., Stecenko T. I., Vyshinskaja I. D.. Fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs: what more preferred. *Consilium-medicum* 2009;11;5: 33–7. Russian (Преображенский Д. В., Стеценко Т. И., Вышинская И. Д. Фиксированные и произвольные комбинации антигипертензивных препаратов: какие более предпочтительные. *Consilium-medicum* 2009;11;5: 33–7).
6. Chazova I. E., Ratova L. G. The combination therapy in patients with arte. *System Hypertension* 2010; 2:6–10. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2010; 2:6–10).
7. Scheen A. J. Drug metabolic syndrome. *Mets insight* 2007; 10:9–11.
8. Ernsberger P., Koletsky R. J. Metabolic effects of antihypertensive agents: role of sympathoadrenal and renin-angiotensin systems. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 373 (4): 245–58.
9. Leonova M. V., Belousov J. B., Shteinberg L. L. et al. The results of pharma-coepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III. *System Hypertension* 2010; 2:33–9. Russian (Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А. Результаты фармако-эпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). *Системные гипертензии* 2010; 2:33–9).
10. Alimova E. E., Leonova M. V., Belousov Ju. B. Comparative evaluation of the effectiveness of antihypertensive and metabolic safety of combined antihypertensive therapy. *Clinical pharmacology & therapy. Proceedings of the conference with international participation «Achievements of clinical pharmacology in Russia» 2009; 6 supp:123–4. Russian (Алимова Э. Э., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. Сравнительная оценка гипотензивной эффективности и метаболической безопасности комбинированной антигипертензивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения клинической фармакологии в России» 2009; 6 дополнительный:123–4).*
11. Scientific session of the MIFI – 2001, collection of scientific papers. Научная сессия МИФИ – 2001. Том 1: 162–3).
12. Leonova M. V. Comparative efficacy of modern antihypertensive drugs in patients with hypertension. *Diss. Dr. med.on competition. M., 1998. Russian (Леонова М. В. Сравнительная эффективность современных гипотензивных препаратов у больных с артериальной гипертензией. Дисс. на соискание доктора мед. наук. М., 1998).*

Metabolic effects of various antihypertensive drug combinations

Alimova E. E., Leonova M. V., Belousov Yu. B.

Aim. To investigate the effects of various antihypertensive combinations on metabolic parameters in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 144 AH patients and 7 groups of combination therapy: Group 1 (n=30) – trandolapril/verapamil SR; Group 2 (n=19) – perindopril/indapamide; Group 3 (n=15) – felodipine/metoprolol; Group 4 (n=20) – amlodipine/atenolol; Group 5 (n=20) – ACE inhibitor/hydrochlorothiazide (HCT); Group 6 (n=22) – telmisartan/lacidipine; and Group 7 (n=18) – metoprolol/HCT. In all participants, the parameters of lipid, carbohydrate, and purine metabolism were assessed. The effects of antihypertensive combinations on the risk of metabolic disturbances were studied using the factor regression analysis of quantitative and qualitative parameters (factors) as weighted ordered functions.

Results. The negative effects on the levels of cholesterol (CH), triglycerides (TG), and glucose were most pronounced for the combination of metoprolol and HCT, while the combination of amlodipine and atenolol demonstrated the weakest negative effects on CH and glucose levels. The levels of CH, TG, and uric acid were affected to the least extent by the combination therapy with ACE inhibitor and HCT, which was also associated with a reduction in glucose levels. The combination of trandolapril and verapamil SR had the largest positive effect on the levels of CH, TG, and uric acid, together with a beneficial effect on glucose levels. The combination

therapy with perindopril and indapamide was the most beneficial for the levels of CH and TG, while the felodipine/metoprolol combination had the most pronounced positive effects on TC and glucose levels. The combination of lacidipine and telmisartan was the most beneficial for glucose levels, but negatively affected the levels of uric acid. The perindopril/indapamide combination demonstrated negative effects on glucose levels.

The full doses of diuretics and β -blockers negatively affected the levels of TC and glucose, while the full doses of ACE inhibitors benefited these metabolic parameters.

Conclusion. The combination of a β -blocker and HCT was the least desirable, in terms of metabolic safety, for the treatment of AH patients. Including ACE inhibitors in the combination therapy demonstrated beneficial metabolic effects. To minimise the pre-existing metabolic disturbances and prevent the negative metabolic effects of diuretics, full doses of ACE inhibitors are required.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 72–77

Key words: Arterial hypertension, combination therapy, metabolic effects.

N. I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia.