

## ИЗМЕНЕНИЕ СУММАРНОГО КОРОНАРНОГО РИСКА НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ: ДИНАМИКА КОРРИГИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Мамедов М.Н., Косматова О.В., Хадиташ Л.А., Киселева Н.В., Оганов Р.Г.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ

Известно, что основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний имеют тенденцию к слиянию. По данным ряда авторитетных эпидемиологических исследований (Фрамингемское и Финское исследования) сочетание двух факторов среди популяции составляет 4,3-12,9%, а трех факторов – 4,8-7,6% [1]. С другой стороны, у лиц среднего возраста артериальная гипертензия (АГ) в изолированном виде встречается только до 10% случаев, тогда как в остальных случаях она сочетается с одним или двумя метаболическими факторами риска. В предыдущих исследованиях нами показана частая распространенность метаболического синдрома (до 30%) у больных АГ и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) [2]. Сочетание АГ, гиперлипидемии, абдоминального ожирения с нарушением углеводного обмена вокруг инсулинорезистентности, увеличивая выраженность каждого компонента, придает им специфический характер, что приводит к увеличению суммарного коронарного риска в два раза по сравнению с отдельно взятыми нозологическими формами [3]. Так, среди лиц с АГ метаболический синдром имеет выраженный суммарный коронарный риск (более 30%), что достоверно выше по сравнению с группой сочетания артериальной гипертензии и гиперлипидемии без инсулинорезистентности (19%,  $p < 0,05$  по  $\chi^2$ ) [4].

Очевидно, что основным требованием к современным антигипертензивным препаратам является не только адекватное снижение артериального давления (АД) в течение суток, но и нейтральное или положительное влияние на метаболические факторы риска, что могло бы привести к снижению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Широкомасштабные исследования (ТОМHS) по изучению эффективности гипотензивных препаратов показывают, что монотерапия представителями 5-ти основных групп в течение 4-х лет у больных с мягкой АГ примерно одинаково снизила уровень АД: систолическое АД (САД) на 15,9 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) - на 12,3 мм рт. ст. Эти гипотензивные препараты различаются по действию на метаболические нарушения, что, в конечном результате, и определяет прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений [6,7].

Целью исследования являлось изучение влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - эналаприла на гемодинамические, метаболические показатели и на уровень суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом.

### Материалы и методы

В открытое исследование было включено 20 больных с метаболическим синдромом. Они были отобраны среди лиц, страдающих АГ (n=122), обследованных в ГНИЦ ПМ

МЗ РФ для выявления метаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Критериями выявления метаболического синдрома были: АГ – САД 140-179 мм рт. ст. и/или ДАД 90-109 мм рт. ст.; гиперлипидемия – уровень в сыворотке триглицеридов (ТГ)  $\geq 200$  мг/дл и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $\geq 160$  мг/дл, или общего ХС  $\geq 250$  мг/дл; абдоминальный тип ожирения – соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)  $\geq 0,95$  для мужчин и  $\geq 0,80$  для женщин при индексе массы тела (ИМТ)  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>; инсулинорезистентность – базальная гиперинсулинемия  $> 18$  мкед/мл и/или базальное соотношение глюкозы к инсулину  $< 6$ , и/или постпрандиальное соотношение глюкозы к инсулину  $< 6$  через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы; нарушение толерантности к глюкозе - уровень глюкозы в сыворотке крови натощак до 120 мг/дл и 140-200 мг/дл через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы [8].

Из исследования исключались больные с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости; хронической сердечной недостаточностью (НК II-III ФК); нарушениями мозгового кровообращения; хроническими заболеваниями печени и почек; заболеваниями щитовидной железы; инсулинзависимым сахарным диабетом; онкологическими заболеваниями. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Вся предыдущая антигипертензивная терапия отменялась за две недели до начала исследования. После «отмывочно-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Пол (м/ж)	8/12
Возраст (лет)	45-59
Курение (%)	40%
ИБС в анамнезе (%)	50%
ИБС у родственников (%)	100%
Сопутствующие заболевания (%):	Гастрит - 20%
	Язва желудка и 12 перстной кишки - 5%
	Холецистит - 15%
	Панкреатит - 10%
	Заболевания щитовидной железы - 15%
	Мочекаменная болезнь - 15%

го» периода все больные в качестве монотерапии получали эналаприл (энам, производитель - «Доктор Редди'с», Индия) в дозе 10-20 мг один раз в сутки в течение 8 недель. Дозу подбирали индивидуально, в зависимости от степени гипотензивного эффекта (снижение ДАД до 90 мм рт. ст. или, по крайней мере, на 10% от исходного уровня).

Перед включением в исследование и после проведенной терапии в качестве контроля эффективности лечения проводились измерения АД, ЧСС, регистрация ЭКГ в покое, ИМТ, ОТ/ОБ, определение параметров липидного спектра и расчет суммарного коронарного риска.

Больные были анкетированы по подготовленной нами русифицированной версии стандартного опросника ARIC (семейный анамнез; статус курения, потребления алкоголя; диетический опрос, опросник Роуза, неврологический и диабетический статусы, опрос по течению АГ и сопутствующим заболеваниям).

ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Для оценки абдоминального типа ожирения определяли соотношение окружности талии к окружности бедер.

Во время каждого из двух визитов больным измеряли АД ртутным манометром (с точностью до 2 мм рт. ст.) двукратно с 5-ти минутным интервалом, в покое в сидячем положении. САД фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), ДАД - при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину из четырех измерений.

Регистрация первичных ЭКГ данных в покое (12-ти отведений и отведений по Франку) осуществлялась последовательно на ЭКГ компьютерном комплексе фирмы «Геолинк» (Россия), обработка их проводилась с использованием программного обеспечения «Консилиум ЭКГ алгоритмов», разработанного Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино, Моск. обл.) совместно с Центром профилактической медицины МЗ РФ (Москва).

Содержание общего ХС и ТГ в сыворотке венозной крови определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» на автоанализаторе «Airone-200» (США). После осаждения из сыворотки ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфовольфрамом Na с MgCl<sub>2</sub>, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли тем же методом, что и ХС. ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: ХС ЛПНП (мг/дл) = ХС - (ТГ:5 + ХС ЛПВП).

Для расчета суммарного (глобального) коронарного риска (в процентах) использована компьютеризированная модель западногерманского исследования PROCAM Study. Составляющими этой модели являются: возраст, САД, уровни общего ХС или ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, статус курения, наличие ИНСД, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие ИБС у родственников первой степени родства [9].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошиб-

ки средней (M±m). Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Достоверным считался уровень значимости p<0,05.

### Результаты исследования

Согласно критериям ВОЗ 80% (n=16) больных имели мягкую и 20% (n=4) больных - умеренную АГ. В табл. 2 представлены средние уровни систолического и диастолического АД, ЧСС до и после 8-недельного лечения больных энамом.

Видно, что после монотерапии энамом достоверно снизилось как систолическое, так и диастолическое АД: в среднем на 22 мм рт. ст. (-14%, p<0,05) и 12 мм рт. ст. (-12%, p<0,05), соответственно. ЧСС на фоне лечения энамом практически не изменилась. Эффективность терапии, расцениваемая как уменьшение ДАД ниже 90 мм рт. ст. или на 10% от исходной величины, составила 60% (n=12). У 15% (n=3) больных ДАД снизилось на 10 мм рт. ст. Таким образом, у 75% (n=15) больных с метаболическим синдромом на фоне монотерапии энамом был получен хороший гипотензивный эффект.

Из представленных данных следует, что у 45% (n=9) больных с избыточной массой тела, у 45% (n=9) с ожирением и у 10% (n=2) с резко выраженным ожирением было обнаружено абдоминальное (центральный тип) ожирение. После проведенного курса лечения параметры абдоминального ожирения достоверно не изменились, хотя имелась тенденция к снижению ИМТ (-1,5%, p=0,06).

Данные о влиянии терапии энамом на параметры липид-транспортной системы представлены в табл. 3. У больных с метаболическим синдромом до начала лечения наблюдали умеренную и выраженную гиперлипидемию. Так, 20% (n=4) из них имели легкую, 30% (n=6) - умеренную, 50% (n=10) - выраженную гиперхолестеринемию и 45% (n=9) - гипертриглицеридемию. Согласно классификации Фредриксона у 30% (n=6) больных был IIa тип (изолированная гиперхолестеринемия), у 55% (n=11) - IIb тип (гиперхолестеринемия+гипертриглицеридемия) и у 15% (n=3) больных - IV тип (изолированная гипертриглицеридемия) гиперлипидемии.

В целом, на фоне проведенной терапии, по среднеарифметическим данным, параметры липид-транспортной систе-

Таблица 2

Гемодинамические и антропометрические параметры у больных с метаболическим синдромом на фоне монотерапии энамом в течение 8-ми недель

Параметры, n=20	До лечения	После лечения	% изменения и достоверность различия
САД, мм рт. ст.	159±3	137±4	-14%, p=0,000004
ДАД, мм рт. ст.	99±2	87±2	-12%, p=0,00001
ЧСС, в мин	71±3	74±3	5%, p=0,21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5±1,4	30,9±1,2	-1,5%, p=0,06
ОТ/ОБ	0,94±0,01	0,96±0,01	2,3%, p=0,07

**Таблица 3**

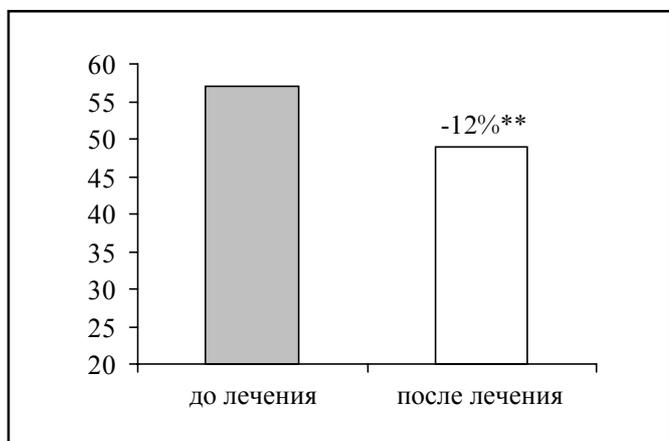
Динамика показателей липид-транспортной системы на фоне проведенной терапии энамом

Параметры, n=20	До лечения	После лечения	% изменения и достоверность различия
Общий ХС, мг/дл	316±21	318±19	2,6%, p=0,89
ТГ, мг/дл	383±104	345±86	-0,4%, p=0,4
ХС ЛПНП, мг/дл	219±24	228±21	2,5%, p=0,45
ХС ЛПВП, мг/дл	37±1	37±2	0,6%, p=0,5
Общий ХС/ХС ЛПВП	8,8±0,7	8,8±0,6	3,4%, p=0,9

мы, а именно, уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и индекс атерогенности, рассчитанный как соотношение общего ХС к ХС ЛПВП, достоверно не изменились. Тем не менее, концентрация ТГ снизилась, в среднем, на 38 мг/дл. Выборочный анализ показывает, что у 9 больных общий ХС, в среднем, снизился на 43 мг/дл, у 13 больных уровень ТГ уменьшился на 105 мг/дл, тогда как у 13 больных концентрация ХС ЛПВП увеличилась на 2 мг/дл, что привело к снижению соотношения общего ХС к ХС ЛПВП на 10%.

Таким образом, в группе больных с метаболическим синдромом монотерапия гипотензивным препаратом энамом оказала нейтральный эффект на параметры липид-транспортной системы. Однако у половины пациентов имелась тенденция к снижению выраженности гиперлипидемии.

Динамика уровня суммарного коронарного риска представлена на рисунке 1. До начала терапии больные с метаболическим синдромом имели высокий коронарный риск (в среднем около 57%). Только у 15% больных (n=3) он был ниже уровня, не требующего немедленной медикаментозной терапии основных корригируемых факторов риска ССЗ (20%). Видно, что на фоне монотерапии энамом в течение 8 недель суммарный коронарный риск достоверно уменьшился на 12% (p<0,02). В том случае, когда снижение САД и ДАД сочеталось со снижением уровня ХС ЛПНП и/или триглицеридов (n=9), суммарный коронарный риск снизился на 28%. Так, в этой группе исходный уро-



**Рис. 1** Суммарный коронарный риск на фоне монотерапии энамом в течение 8-ми недель

**Примечание:** \*\*p<0,02 по сравнению с исходным уровнем

вень составил 62,3±12,5%, после лечения – 48,0±12,8% (p<0,01). Таким образом, гипотензивный эффект энама в средне-терапевтической дозе сочетался с достоверным снижением суммарного коронарного риска.

В результате лечения энамом только у 15% (n=3) пациентов отмечался сухой кашель, однако это не привело к отмене препарата. Биохимические параметры оставались в пределах нормы. Большинство пациентов (90%) во время лечения считало свое самочувствие удовлетворительным.

### Обсуждение

Настоящее исследование посвящено оценке влияния ингибитора АПФ - эналаприла (энама) на корригируемые факторы риска ССЗ, а именно: САД и ДАД, уровни ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП у больных с выраженными метаболическими нарушениями.

Успешное снижение АД ингибиторами АПФ доказано как у больных с артериальной гипертензией (CARE - n=11100, рамиприл и PUTS - n=480, периндоприл), так и при сочетании АГ с ИНСД (HDS - n=758, каптоприл) [6, 7, 10]. В нашем исследовании у больных с метаболическим синдромом, где артериальная гипертензия, в основном, имеет мягкий характер, 8-недельная терапия энамом показала хороший гипотензивный эффект - 75% [11]. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, по данным Бритова А.Н. и соавторов, у 18 больных с сочетанием АГ с инсулинорезистентностью эффективность лечения эналаприлом (эднит) в течение 24-х недель составляет 67% [12]. Предполагается, что у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями гипотензивный эффект ингибиторов АПФ носит системный характер и обусловлен их поливалентным действием [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что ингибиторы АПФ, наряду с артериальной и венозной вазодилатацией, подавляют гипертрофию гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, повышают фибринолитическую активность крови и активизируют калликреин-кининовую систему, что приводит к увеличению высвобождения оксида азота, простаглицлина и простаглицлина Е (нормализация дисфункции эндотелия). Другими словами, ингибиторы АПФ обладают антиатерогенным действием [4,5,14-16].

Другим важным аспектом данного исследования является изучение влияния энама на сдвиги липидных параметров. Известно, что при метаболическом синдроме нарушения липид-транспортной системы проявляются в виде высоких уровней ТГ и ХС ЛПНП, сочетающихся со снижением ХС ЛПВП. Изначально у больных, включенных в исследование, наблюдали довольно значительные липидные нарушения: больше половины пациентов имели умеренно выраженную гиперлипидемию смешанного типа, что является прямым показанием к назначению липидснижающих препаратов. В целом, лечение энамом в течение 8 недель оказало нейтральный эффект на липидные нарушения, однако отмечалось недостоверное снижение ТГ на 38 мг/дл. Выборочный анализ показал, что у большинства больных имеется тенденция к снижению уровня как ТГ, так и ХС ЛПНП. Литературные дан-

ные по влиянию ингибиторов АПФ на липидные нарушения малочисленны и неоднозначны. По данным Апариной Т.В. и соавторов, у больных с АГ и инсулинорезистентностью уровень легкой гиперлипидемии (общий ХС до 250 мг/дл и ТГ до 200 мг/дл) на фоне терапии эналаприлом (24 недели) не подвергался достоверному изменению, хотя отмечалась тенденция к повышению ХС ЛПВП [17]. Аметов А.С. показал, что у больных с ИНСД и АГ (n=24) эналаприл в дозе 5 мг достоверно снижая концентрацию С-пептида, нормализовал уровни ТГ и ХС ЛПВП [18]. Таким образом, эналаприл имеет слабopоложительный (нейтральный) эффект на липидные нарушения у больных с метаболическим синдромом, что, вероятнее всего, связано с его действием, направленным на нормализацию дисфункции эндотелия и улучшение инсулиночувствительности.

Как было изложено выше, основной задачей гипотензивной терапии является не только снижение артериального давления, но и снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 19]. В данном исследовании для расчета суммарного коронарного риска использована математическая модель немецкого исследования PROCAM по той причине, что в ней учитывается наибольшее количество факторов рис-

ка, входящих в состав метаболического синдрома. 8-недельная монотерапия эналаприлом привела к достоверному снижению суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом, что напрямую связано с его поливалентным действием, включающим позитивный гипотензивный и метаболический эффекты. Эти результаты сопоставимы с литературными данными. Так, в исследовании FACET, проведенном у 380 больных с ИНСД и АГ, были сопоставлены результаты терапии фозиноприлом и амлодипином с продолжительностью 2,5-3,5 лет [20]. При лечении ингибитором АПФ частота сердечно-сосудистых осложнений была ниже, чем при лечении антагонистом Са (риск развития инфаркта миокарда и инсульта: 14/189 против 27/191, соответственно). А исследование ABCD показало, что через 67 месяцев лечения частота смертельного и несмертельного инфаркта миокарда в группе нисолдипина (антагонист Са) оказалась в 5 раз выше, чем в группе эналаприла (p=0,001) [24].

Таким образом, эналаприл в средне-терапевтической дозе, наряду с хорошим гипотензивным и нейтральным или слабopоложительным метаболическим эффектом, достоверно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с выраженными метаболическими нарушениями.

### Литература

1. Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. International Task Force. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. 1998; 8(4): 221-235.
2. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.И., Бритов А.Н., Шамарин В.М., Оганов Р.Г. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1997, 37(12): 37-41.
3. Reaven G. Role on insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988, 37: 1595-1606.
4. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. Кардиология. 2000, 40(2): 83-89.
5. World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J.Hypertension. 1999, 17: 151-183.
6. Franz H. Messerli. The ABCs of antihypertensive therapy. Raven Press. 1994, p. 103-119.
7. Hansson L. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания. Издание фармацевтической группы Сервье. 1999, стр. 3-13, 22-28.
8. Перова Н., Метельская В., Мамедов М., Оганов Р. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома в условиях практического здравоохранения. Международный медицинский журнал. 1999, 5(2): 21-24.
9. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). European Heart Journal. 1998, 19(Suppl. A): A2-A11.
10. Opie L.H. What is the most effective management of hypertension in diabetes? Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2000, 5(1): 23-30.
11. Моисеев С.В. Антигипертензивная терапия и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Роль ингибиторов АПФ. Клиническая фармакология и терапия. 1999, 8(4): 22-27.
12. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Небиеридзе Д.В., Гомазков О.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении метаболического синдрома. Вопросы медицинской химии. 2000, 5: 509-510.
13. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Москва. 1999, стр.126-151.
14. Стрюк Р.И., Петрова Т.В., Орлова Т.А., Нагорнев С.Н. Клиническая эффективность фозиноприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями. Кардиология. 1999, 39(7): 13-16.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Морылева О.Н., Дроздов В.Н., Ивлева А.Я., Моисеев В.С. Фозиноприл при лечении эссенциальной гипертонической болезни с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 1997, 8: 10-13.
16. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001, 9(2): 4-7
17. Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А. Значение исходного уровня активности ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. Российский кардиологический журнал. 2001, 1: 53-57.
18. Аметов А.С., Губина Е. В. Метаболические эффекты берлиприла-5 у больных с ИНСД и АГ. Терапевтический архив. 1999, 71(10): 22-25.
19. Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В., Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. Кардиология. 1999, 39(1): 43-47.
20. Estacio R., Schrier R. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. Am.J.Cardiol. 1998, 82: 9R-14R.
21. Tatti P., Pahor M., Byington R. et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998, 21(4): 597- 603.