



Усовершенствование Антигипертензивной Терапии У Больных С Метаболическим Синдромом

1. Р. С. Сайдалиев
2. Ш. А. Кодирова
3. Назарова М. Х.

Received 6th Oct 2022,
Accepted 5th Nov 2022,
Online 14th Dec 2022

^{1,2,3} Ташкентская медицинская академия

Key words: метаболик синдром, рамиприл, коринфар ретард .

Abstract: Ушбу ишдан мақсад метаболик синдромли беморларда икки антигипертензив дори воситаларини қўллаб, артериал қон босимининг мақсадли даражасига эришиш ҳамда уларнинг тизимли метаболик таъсирларини ўрганиш.

Ушбу текширувда 20 нафар (12 аёл ва 8 эркак), ўртача ёши 54 ± 3 ёш бўлган, АТР III NСЕР (2001) мезонлари бўйича метаболик синдром ташхиси қўйилган беморлар жалб қилинди. Беморлар саралаб бўлингандан кейин, барча беморларга рамиприл (Амприлан, КРКА Словения) 5 мг/кунига буюрилди. 4 ҳафтадан кейин, артериал қон босимининг мақсадли даражасига эришилмаганда, давога ретард формадаги коринфар 20 мг/ кунига қўшилди. 3 ҳафталик даводан кейин 18 нафар беморда (90%) АҚБ мақсадли даражага эришилди. Бунда 11 та беморда 5 мг/кунига рамиприл билан монотерапия фонида мақсадли АҚБ даражасига эришилди, 9 нафар МС ли беморда эса оралик даврда 20 мг/кунига коринфард ретард қўшилди. Умумий қийматда систолик АҚБ 11% га, диастолик АҚБ эса 14% га пасайди. Комбинацияланган антигипертензия даво фонида қонда триглицеридлар миқдори 28% га камайди. Умумий холестерин миқдори деярли ўзгармади. Антигипертензия даво фонида наҳорги глюкоза ва глюкозага толерантлик тестидан 2 соат кейин глюкоза ўзгаришсиз қолди. Беморлар давони яхши қабул қилди, ўтиб кетувчи ножўя таъсирлар давони инкор қилишни талаб этмади. Шундай қилиб, ангиотензин айлантурувчи фермент ингибитори рамиприл ва дегидроперидипин унумли кальций антогонисти коринфар ретард комбинациясини метаболик синдромли беморларни даволашда энг самарали ва хавфсиз комбинациялардан бири сифатида қараш мумкин.

За последние годы опубликованы результаты нескольких крупных перспективных исследований, свидетельствующие о пользе жесткого контроля АД. Именно такая тактика приводит к максимальному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, целевые уровни АД должны быть ниже 140/90 мм рт. ст., тогда как у лиц с сахарным диабетом и метаболическим синдромом эти величины еще 130/80 мм рт. ст. [7]. Достижение целевых уровней АД с помощью одного антигипертензивного препарата возможно лишь у 30-40% больных с мягкой и умеренной АГ.

Так, в исследованиях ALLHAT, INVEST, LIFE и STOP применение комбинации двух и более препаратов привело к достижению целевых уровней АД в среднем на 78% [15]. По данным исследования ROCA, лечение больных с АГ в зарубежных странах характеризуется частой и не всегда обоснованной сменой препаратов и более редким применением комбинации лекарств, что уменьшает возможность достижения целевого уровня АД и приверженности больных лечению [4].

По данным разных авторов, среди больных с АГ метаболический синдром встречается в 27-38% случаев [1, 8, 14]. В исследовании, проведенном в ГНИЦ ПМ было выявлено, что 62% пациентов с МС имеют АГ I степени и 30% АГ II степени, что сочетается с нарушением циркадного ритма АД и концентрической гипертрофией левого желудочка [1]. Таким образом, антигипертензивная терапия, применяемая у больных с МС, с одной стороны, должна способствовать достижению целевого уровня АД, с другой стороны, обладать органопротективным свойством и метаболически инертным или слабоположительным действием.

Целью исследования является достижение целевого уровня АД у больных с метаболическим синдромом с применением двух антигипертензивных препаратов, а также изучение их системных метаболических эффектов.

Материал и методы

Исходно 100 больных АГ и/или ожирением в возрасте 35-59 лет прошли скрининг с целью выявления метаболического синдрома. В ходе исследования у 36 больных было выявлено сочетание трех и более компонентов МС. В дальнейшем 20 пациентов (12 женщин и 8 мужчин) с МС были включены в открытое исследование продолжительностью 12 недель.

Метаболический синдром был установлен по критериям III отчета образовательной программы США по холестерину, 2001 г. Согласно этому определению, наличие у пациента трех и более из пяти нижеперечисленных нарушений позволяет поставить диагноз МС: абдоминальное ожирение окружность талии у мужчин > 102 см и у женщин > 88 см; АГ при САД < 130 и/или ДАД < 85 мм рт. ст.; высокие уровни триглицеридов > 1,7 ммоль/л; низкая концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1/1,3 ммоль/л муж/жен; содержание глюкозы в крови натощак < 6,1 ммоль/л [7].

Критерии исключения.

Сахарный диабет I и II типов.

Тяжелые нарушения ритма и проводимости.

ИБС, стенокардия напряжения III-IV ФК, нестабильная стенокардия.

Хроническая сердечная недостаточность НК II-III ст, в т. ч. обусловленная перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда.

Бронхиальная астма и дыхательная недостаточность.

Нарушение мозгового кровообращения. Хронические заболевания ЖКТ и мочеполовой системы в стадии обострения. Заболевания щитовидной железы. Онкологические заболевания.

Прием контрацептивных препаратов и антикоагулянтов.

Беременность и период лактации. Аллергическая реакция на компоненты действующего вещества рамиприла и ретардной формы коринфара.

До и после исследования было проведено @ 61%

Готово анкетирование всех пациентов по опроснику Роуз и анкете по инфаркту миокарда с целью выявления АГ, ИБС, наследственной отягощенности по ИБС, инсульту и сахарному диабету; климактерического статуса для женщин, статуса курения, употребления алкоголя, сопутствующих заболеваний и учета принимаемых препаратов.

Кроме анкетирования, всем пациентам были проведены клинично-инструментальные исследования: офисное измерение систолического и диастолического АД с точностью до 2 мм рт. ст., а также ЧСС двукратно с 5-минутным интервалом в положении сидя; для анализа использовали среднюю величину из двух измерений; измерение роста с точностью до 0,5 см; массы тела с точностью до 0,1 кг; окружности талии с точностью до 0,5 см; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по известной формуле; для анализа липидов производили забор крови из локтевой вены утром натощак, после 12-часового голодания. Определено контрольное содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке., определяли показатели углеводного обмена концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica», версия 5, разработанная для Microsoft Windows 95.. Достоверность различий оценивали по методу вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основной задачей настоящего исследования было достижение целевых уровней АД с применением ступенчатой схемы антигипертензивной терапии.

Согласно классификации ВОЗ/МОАГ(1999), три четверти больных с МС имели АГ I степени, а одна четверть АГ II степени. Наряду с этим у 11 (55%) больных с МС, по данным анамнеза и инструментальных исследований (опросника Роуз, представленным медицинским документам и ЭКГ в покое), выявлена ИБС (перенесенный инфаркт миокарда и/и стенокардия напряжения ФК I-II ст). При этом до исследования антигипертензивную терапию получали 40% больных с МС, липидснижающую 25% и антиагрегантную -25%.

Согласно протоколу исследования, на первом этапе пациенты получали рамиприл 5 мг/сут, через 4 недели при недостижении целевого уровня АД к базовой терапии добавляли второй препарат коринфар ретардной формы в дозе 20 мг/сут. На фоне 4-недельной монотерапии рамиприлом систолическое АД (САД) достоверно снизилось на 7%, диастолическое АД (ДАД) на 8,9%, что сочеталось с достижением целевого уровня АД ($< 130/85$ мм рт. ст.) у 55% пациентов с МС. Добавление коринфара-ретарда к рамиприлу привело к снижению САД на 11% и ДАД на 14% от исходного уровня. На фоне терапии ЧСС колебался в диапазоне 63-68 уд/в мин.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Всероссийского научного общества кардиологов, ингибиторы АПФ являются препаратами выбора у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [2,9]. Это обусловлено, в первую очередь,

данными доказательной медицины. В литературе представлены результаты двух исследований (НОРЕ и CAPPP), в которых показаны преимущества ингибиторов АПФ, по сравнению с плацебо, бета - блокаторами и диуретиками в плане снижения риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений [2]. Такой эффект наступает не только за счет снижения АД (все основные группы антигипертензивных препаратов имеют примерно одинаковое действие), но и за счет других механизмов. Двойной путь влияния, а именно блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и усиление калликреинкининовой системы (ККС) приводит к ряду позитивных изменений: вазодилатации, органопротекции, противовоспалительному эффекту и снижению ИР [6]. Перечисленные эффекты ингибиторов АПФ неодинаково выражены среди препаратов внутри класса, что связано с разновидностью химических групп в активной молекуле и их фармакокинетическими особенностями. Среди современных ингибиторов АПФ рамиприл имеет несколько преимуществ. Исследования показывают, что период полувыведения этого препарата является максимальным 40 ча- сов, что позволяет контролировать АД в течение суток, как за счет снижения дневного АД (-14,8/8,4 мм рт. ст.), так и идентичного снижения ночного АД (-14/7,7 мм рт. ст.) [16]. Однократный прием препарата служит важной мотивацией повышения приверженности пациентов лечению. Еще одним преимуществом рамиприла является то, что его метаболиты элиминируются двумя путями: через печень и почки (50/50), что немаловажно для больных с МС, поскольку для последнего характерна полиорганная патология [12]. В проспективном исследовании продолжительностью 36 месяцев было показано, что наряду со снижением АД терапия рамиприлом приводит к достоверному снижению индекса массы левого желудочка на 12% [14]. В литературе применение комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом широко обсуждается. С этой целью изучены комбинации ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с малыми дозами гидрохлортиазида [10]. В нашем исследовании для достижения целевого уровня АД в качестве второго препарата была использована ретардная форма коринфара. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что антагонисты кальция дигидропиридины пролонгированного действия обладают антиатеросклеротическим эффектом, способствуют снижению гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии [11]. В исследованиях ALLHAT, ELSA И STONE было показано, что антагонисты кальция пролонгированного действия не уступают ингибиторам АПФ, диуретикам и бета-блокаторам в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений [2]. В исследование INSIGHT у пациентов (n=6321) с высоким коронарным риском, получающих нифедипин GITS частота развития диабета оказалась достоверно меньшей по сравнению с диуретиками [5]. Выбор ретардной формы нифедипина обусловлен еще и тем, что у 55% больных с МС была диагностирована ИБС (перенесенный инфаркт миокарда и/или стенокардия напряжения).

По итогам 3-месячного исследования у 18 (90%) пациентов с МС были достигнуты целевые уровни АД. Анализ полученных результатов свидетельствует, что у 11 больных этот эффект был получен на фоне монотерапии рамиприлом, 5 мг/сут, тогда как на промежуточном этапе 9 больным с МС был назначен коринфар-ретард 20 мг/сут.

Несмотря на то, что пациенты получили устные рекомендации по изменению образа жизни (соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки) на фоне антигипертензивной терапии антропометрические показатели не изменились. Исходно средний вес пациентов был $89,2 \pm 5,7$ кг, после лечения этот показатель составил $89,8 \pm 5,6$ кг. Аналогичные данные получены по ИМТ (до исследования - $32,5 \pm 0,9$ кг/м², после — $32,8 \pm 0,9$ кг/ м²) и окружности талии (до исследования — 104 ± 2 см, после — 104 ± 3 см).

На фоне антигипертензивной терапии уровни глюкозы натощак (до лечения $6,0 \pm 0,3$ ммоль/л, после - $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л) и через 2 часа на фоне ТТГ (до лечения — $7,0 \pm 0,6$ ммоль/л, после — $6,7 \pm 0,5$ ммоль/л) практически не изменились.

Исходно у лиц с МС нарушения липидного обмена имели следующую характеристику: мягкая гиперхолестеринемия ($5-6,5$ ммоль/л) — у 14 больных; умеренная гиперхолестеринемия ($6,5-8$ ммоль/л) — у 6 больных; мягкая гипертриглицеридемия ($1,7-2,3$ ммоль/л) — 7 больных; умеренная гипертриглицеридемия ($2,3-4,5$ ммоль/л).

На фоне трехмесячной комбинированной антигипертензивной терапии уровни общего ХС не подверглись достоверным изменениям, тогда как концентрация триглицеридов в крови достоверно снизилась на 28%. Полагают, что усиленный синтез эндогенных триглицеридов и (основной структурный и функциональный белок ЛНП) при инсулинорезистентности индуцирован повышенной концентрацией в плазме крови свободных жирных кислот и глюкозы [3,13]. Очевидно, что некоторое улучшение липидного профиля, в первую очередь, связано с действием рамиприла. Показано, что ингибиторы АПФ повышают чувствительность к инсулину за счет снижения уровня ангиотензина II и увеличения содержания кининов, вследствие чего возможно некоторое улучшение липидного профиля у больных с метаболическим синдромом [11].

Одним из важных аспектов применения комбинированной антигипертензивной терапии является ее переносимость. Все пациенты во время исследования были обеспечены дневником для регистрации возможных побочных действий лекарственной терапии. Исследование завершили все 20 больных с МС. В целом, приверженность пациентов лечению была высокой. Пациенты с МС оценили переносимость антигипертензивной терапии как хорошую (85%) и удовлетворительную (15%). В целом у 5 (20%) больных были зарегистрированы различные побочные действия: сердцебиение — у 2 (10%), сухой кашель у 2 (10%), периферические отеки у 2 (10%), ощущение жара у 2 (10%) и головокружение у 1 (5%). Однако все эти жалобы носили транзиторный характер и не служили причиной отмены назначенного лечения.

Выводы

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать следующие выводы.

Монотерапия рамиприлом приводит к достижению целевого уровня АД у 55% больных с МС и мягкой АГ. Добавление ретардной формы коринфара к рамиприлу увеличивает этот показатель до 90%. Комбинация рамиприла и ретардной формы коринфара наряду с хорошим антигипертензивным эффектом обладает некоторым позитивным метаболическим действием, а именно, снижением триглицеридов. Переносимость комбинированной антигипертензивной терапии оказалась хорошей.

Таким образом, комбинация ингибитора АПФ

рамиприла и антагониста кальция дигидропиридинового ряда ретардной формы коринфара может рассматриваться в качестве одной из эффективных и безопасных комбинаций антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мамедов М.Н., и др. Особенности структурно- функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска// Кардиология 2011.Т.45(11),С.34-40.

2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва, 2014 (приложение) стр. 5-16.
3. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П и др. // Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечнососудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной тера-пии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 4(4) 11.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Из-во "МедиаМедика" Москва.2010:С.644-655.
5. A Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)// JAMA. 2001; 285: 2486-97.
6. Dzau V. Mechanism of protective affects of ACE inhibition on coronary artery disease// Eur Heart J. 2008; 19: J2-J6.
7. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee// J. Hypertens 2013; 21(6): 1011-1053.
8. Ewstratopoulos A., Voyaki S., Baltas A. Prevalence of metabolic syndrome among Greek hypertensives// J. Hypertens. 2013; 21(Suppl.4): 92
9. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension//J.Hypertension 1999; 17 151-183.
10. Malacco E., Ruilope L., Kandra A. et al.
11. Consistent efficacy of fixed valsarten+hctz combination therapy vs amlodipine in hypertensive patients at additional cardiovascular risk with and without metabolic syndrome//J. Hypertension. 2010;Vol-24.(4):S16.
12. Nayler W. Amlodipine, An Overview// Clinical Drug Investigation, 2007; Vol 13.Suppl.1:1-11.
13. Otterstad J.E. et al. // Blood Pressure.2012; 322: 1561-1566.
14. Piatti P., Monti L., Pontiroli A. Forearm insulin and non-insulin mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: role of free fatty acids and bood glucose levels// Metab. Clin. Exp. 2011; 40: 926-33
15. Rodrigues-Roca G.C., Listerri-Caro J.L., Alonco- Moreno F.J. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish primary care population with high cardiovascular risk. Evento study // J.Hypertens. 2013;21(Suppl.4):S173
Valensi P. All in one. Monde Moderne (France) 2004: P. 71-110, 184-209.
16. Vreugdenhil G., van Montfrans G.A., Jacobs M.C. et al. // Blood Press 2012;2 (3):23-30.