Сердечно-сосудистый риск и метаболические нарушения: подбор антигипертензивной терапии с учетом коррекции двух основополагающих составляющих

М.Н. Мамедов^{1*}, М.В. Строева¹, Р.Т. Дидигова², Е.А. Поддубская¹, М.Н. Ковригина¹

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития. Москва, Россия; ²Ингушский государственный университет. Назрань, Россия

Cardiovascular risk, metabolic disturbances, and the choice of antihypertensive therapy

M.N. Mamedov^{1*}, M.V. Stroeve¹, R.T. Didigova², E.A. Poddubskaya¹, M.N. Kovrigina¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Ingush State University. Nazran, Russia

Цель. Изучить антигипертензивные и метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) препаратом с фиксированными дозами ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и тиазидоподобного диуретика (тД) (Нолипрел®) по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Материал и методы. В исследование были включены 44 мужчины в возрасте 30–65 лет с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степеней в сочетании с ≥ 1 метаболических нарушений (дислипидемия, преддиабет и гиперурикемия). Пациенты были распределены в две группы (гр.): I гр. получала ИАПФ рамиприл и II гр. — комбинацию ИАПФ и тД (Нолипрел®/ форте).

Результаты. При недостижении целевых уровней артериального давления (АД) дозы препаратов увеличивались. До и после 6-месячной терапии всем пациентам измеряли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, липидный спектр, уровни глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки, индекс инсулинорезистентности (ИР), уровни мочевой кислоты (МК) и калия (K^+), а также оценивали значение суммарного коронарного риска.

Заключение. У мужчин с АГ и метаболическими нарушениями КАГТ — фиксированные дозы ИАПФ + тД также как монотерапия ИАПФ имеет хороший антигипертензивный эффект и не вызывает негативного влияния на метаболические параметры. Курсовая КАГТ снижает риск развития коронарных осложнений на 30 %.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, метаболические нарушения, рамиприл, комбинированная антигипертензивная терапия, нолипрел.

Aim. To study antihypertensive and metabolic effects of combined antihypertensive therapy with fixed doses of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic (Noliprel®), in comparison with ACE inhibitor monotherapy (ramipril).

Material and methods. The study included 44 men, aged 30–65 years, with Stage I–II arterial hypertension (AH) and at least one manifestation of metabolic disturbances (dyslipidemia, pre-diabetes, or hyperuricemia). All participants were divided into two groups: Group I received ramipril, and Group II was administered a combination of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic (Noliprel®/ forte).

Results. Medication doses were increased in patients who failed to achieve target blood pressure (BP) levels. At baseline and after 6 months of the treatment, all patients underwent BP and heart rate (HR) measurement, electrocardiography (ECG) at rest, and the assessment of lipid profile, fasting and post-load (2 hours) glucose, insulin resistance (IR) index, uric acid (UA) and potassium (K^+), as well as total coronary risk level.

Conclusion. In men with AH and metabolic disturbances, combined antihypertensive therapy with fixed doses of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic, as well as ACE inhibitor monotherapy, demonstrated good antihyperten-

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: mmamedov@gnicpm.ru

Тел.: (495) 627 03 95

[¹Мамедов М.Н. (*контактное лицо) — руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний, ¹Строева М.В. — соискатель лаборатории, ²Дидигова Р.Т. — заведующая кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, ¹Поддубская Е.А. — с.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний, ¹Ковригина М.Н. — м.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний]

sive effectiveness and no deterioration in metabolic parameters. Combined antihypertensive therapy was associated with a reduction in coronary risk by 30 %.

Key words: Cardiovascular risk, metabolic disturbances, ramipril, combined antihypertensive therapy, nolisiprel.

В последние годы широко оценивается суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) в популяции и отдельных группах (гр.) пациентов с целью проведения профилактических мероприятий. Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) используются традиционные факторы риска (ФР), включая артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию (ГХС) и курение. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что у пациентов с высоким ССР до 80 % присутствуют метаболические нарушения, которые имеют прогностическую значимость в развитии ССО и смертности. К числу метаболических нарушений относятся сахарный диабет (СД), в т.ч. ранние нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение (АО), гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышенный уровень мочевой кислоты (МК) [1].

Известно, что стратегия первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) применяется, в первую очередь, у пациентов с АГ; АГ довольно широко распространена в российской популяции. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в России зарегистрировано ~ 42 млн. больных АГ, что составляет 40 % взрослого населения. Однако в настоящее время в России только 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин эффективно контролируют артериальное давление (АД) [2]. Особенно трудно осуществлять эффективный контроль АД у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском ССО. Это связано с тем, что в развитии АГ участвует несколько патогенетических механизмов: активация симпатoadrenalовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), нарушение реабсорбции натрия (Na) и задержка жидкости в организме, изменение транспорта ионов K^+ , кальция (Ca^{++}), Na^+ [3]. Для достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) [4]. Например, назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с диуретиком (Д) может рассматриваться как один из вариантов перспективного лечения. С другой стороны, метаболические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП) могут играть негативную роль в развитии ССЗ и СД [3,5].

Целесообразность длительного применения Д в средне-терапевтических дозах в качестве АГП у лиц с АГ и метаболическими нарушениями активно обсуждается. С одной стороны, мета-анализ крупномасштабных исследований, изучавших эффективность Д, выявил снижение риска развития

мозгового инсульта (МИ) на 38 %, а ишемической болезни сердца (ИБС) — на 16 %. С другой — широко обсуждается вопрос о целесообразности использования этих препаратов для лечения пациентов с АГ и высоким ССР из-за их негативного влияния на углеводный и липидный обмены [5]. Отдельно следует выделить тиазидоподобный Д (тД) индапамид, не вызывающий нарушений углеводного и липидного обменов, т.е. являющийся метаболически нейтральным [6].

Таким образом, к числу требований, предъявляемых к АГП, относится не только эффективный контроль АД, но и их метаболическая нейтральность. С учетом необходимости длительного лечения АГП пациентов с АГ, оценка системных эффектов этих препаратов имеет важное значение [7].

Однако до настоящего времени остается не вполне ясным, как проявляются метаболические эффекты Д при использовании их в комбинации с ИАПФ. В связи с этим, представляется актуальным проследить динамику метаболических ФР ССЗ на фоне комбинированной АГТ. Литературные данные о метаболических эффектах комбинированной АГТ малочисленны и являются предметом дискуссии.

Целью настоящего исследования является изучение антигипертензивных и метаболических эффектов комбинированного АГП с фиксированными дозами ИАПФ и тД по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Материал и методы

В исследование были включены 42 мужчин в возрасте 30-65 лет с АГ 1-2 степеней (ст.): АД до 179/109 мм рт.ст. согласно рекомендации по АГ ВНОК 2008, продолжительностью не менее 5 лет, в сочетании с одним и более из ниже перечисленных метаболических нарушений:

Нарушение липидного обмена: уровень общего холестерина (ОХС) >5 ммоль/л, и/или холестерина липидов высокой плотности (ХС ЛВП) <1 ммоль/л, и/или триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л.

Преддиабет — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак <7 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки — 7,8-11,1 ммоль/л, или высокая гликемия натощак (ВГН) — уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак $\geq 6,1$ <7 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки $<7,8$ ммоль/л [8].

Нарушение пуринового обмена: повышение содержания МК >420 мкмоль/л.

Критериями исключения служили: наличие ССЗ, включая нарушения ритма и проводимости, почечная, печеночная недостаточности, заболевания крови, дыхательная недостаточность, СД 1 и 2 типов.

Клинические и инструментальные методы исследования. Протокол обследования включал:

— стандартный опрос по русифицированной версии опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Рамиприл n=21	Нолипрел n=21
Длительность АГ (лет)	6,8±0,79	7,1±0,79
ИМТ (кг/м ²)	30,5±0,8	29,8±1,1
Окружность талии (см)	102,9±2,4	104,8±2,2
Никогда не курил	33,3 %	42,89 %
Бросил курить	19,1 %	28,56 %
Курит	47,6 %	28,6 %
Злоупотребление алкоголем	9,5 %	9,5 %
Малоподвижный образ жизни	47,6 %	57,1 %
Сопутствующие заболевания:		
– бронхолегочной системы	14,3 %	14,3 %
– костно-мышечной системы	42,9 %	42,9 %
– желудочно-кишечного тракта	14,3 %	38,1 %
– мочеполовой системы	19,4 %	0 %
Наследственная отягощенность:		
– АГ	66,7 %	76,2 %
– СД 2 типа	42,86 %	4,76 %
– ИБС	23,81 %	19,05 %
– МИ	4,8 %	14,3 %
– онкология	0 %	14,3 %

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

(семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диета, течение АГ, сопутствующие заболевания).

– измерение АД механическим тонометром на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя, в покое. Для анализа использовалась средняя величина 2 измерений.

– регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, в положении лежа, на аппарате SCHILLER CARDIOVIT AT-1 (Швейцария).

Биохимические методы исследования. Забор крови из локтевой вены — утром натощак после 12-часового голодания; определяли:

– содержание ОХС и ТГ (ммоль/л) в сыворотке с помощью ферментных наборов фирмы “Abbott” (США) на автоанализаторе “Architect c8000” (США); ХС ЛВП оценивали колориметрическим методом с помощью наборов фирмы “Abbott” после полианионной адсорбции из сыворотки липидов низкой плотности (ЛНП) и липидов очень низкой плотности (ЛОЛНП). ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald W 1972: ХС ЛНП (ммоль/л) = ОХС — (ТГ/2,2 + ХС ЛВП).

– уровень глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови на анализаторе “Architect c8000” (США) гексокиназным методом с помощью наборов фирмы “Abbott” натощак и через 2 ч теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

– содержание иммунореактивного инсулина (мкед/мл) в сыворотке натощак на автоанализаторе Immulite 2000 (США) иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов фирмы SIEMENS (США). Индекс ИР рассчитывали по формуле HOMA IR (Matthews D., 1985г): инсулин натощак (мкед/мл) • глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Значение индекса > 2,27, принимали за наличие ИР.

– уровень МК (мкмоль/л) количественно оценивали ферментативным методом с уриказой (автоанализатор “Architect c8000” (США)).

– содержание К⁺ в сыворотке крови (ммоль/л) — ионоселективным методом на анализаторе “Architect c8000” (США).

Оценка суммарного коронарного риска. Уровень суммарного коронарного риска оценивали с помощью компьютерной программы PROCAM (Германия). Эта программа позволяет прогнозировать риск развития смертельных и несмертельных коронарных событий в ближайшие 8 лет у мужчин, а также у женщин в постменопаузальном периоде. Для оценки риска учитываются следующие параметры: возраст, пол, наследственная отягощенность (ИМ у ближайших родственников в возрасте < 60 лет), курение, величина систолического артериального давления (САД), наличие СД 2 типа, содержание глюкозы крови натощак, концентрации ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в сыворотке. Низким считается риск <20 %, высоким > 20 % [7].

Протокол исследования. После скрининга 190 мужчин в возрасте 30-65 лет с АГ 1-2 ст. 42 пациента были включены в исследование. Они были опрошены с помощью опросников и прошли клиническое и биохимическое обследование. Затем участники исследования были рандомизированы (с помощью специально подготовленных таблиц) в 2 гр.:

I гр. (n=21) получала ИАПФ — рамиприл. Первоначальная доза — 2,5 мг/сут., однократно утром, в дальнейшем доза титровалась до 5-10 мг/сут.

II гр. (n=21) получала комбинацию ИАПФ и тД — периндоприл 2 мг и индапамид 0,625 мг (Нолипрел®, Лаборатории Сервье, Франция), однократно утром. В дальнейшем, при недостижении целевого уровня АД, препарат меняли на Нолипрел® форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

Исходные клинико-демографические показатели пациентов представлены в таблице 1.

По исходным клинико-демографическим характеристикам сравниваемые группы достоверно не различались.

С целью оценки эффективности АГТ через 1 мес. пациентам провели промежуточный клинический осмотр с измерением ЧСС и АД. При недостижении целевых уровней АД дозы препаратов увеличивались. Через 3 мес. от начала терапии все пациенты прошли очередной осмотр с измерением ЧСС и АД. Через 6 мес. от начала терапии проведено повторное обследование пациентов по схеме 2 этапа.

Статистическая обработка. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью стандартных процедур вариационной статистики, с применением программ Excel и SAS (Statistical Analysis System). Для дисперсионного анализа применялись стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный и парный) и критерий Фишера (F-тест). Доверительный интервал (ДИ) для показателей эффективности составлял 95 %.

Результаты

Исходные средние показатели САД и диастолического АД (ДАД) в обеих гр. были сопоставимы. Исходно в I гр. все пациенты получали рамиприл в дозе 2,5 мг/сут. Через 1 мес. лечения доза рамиприла была увеличена до 5 мг/сут. у 12 пациентов и до 10 мг/сут. у 7. При очередном визите через 3 мес. терапии среди 12 пациентов, получавших 5 мг рамиприла, доза была увеличена до 10 мг у 7 пациентов. Во II гр. исходно все пациенты получали препарат Нолипрел®, а через 1 мес. терапии 15 пациентам был назначен препарат Нолипрел® форте. Начиная со второго визита (через 1 мес. от начала лечения), отмечалось достоверное снижение уровня САД и ДАД в обеих гр. В I гр. САД через 1 мес. составило $139,5 \pm 1,78$ мм рт.ст., а во II гр. — $138,9 \pm 2,3$ мм рт.ст. Через 3 мес. терапии уровень САД в I гр. составил $135,9 \pm 2,44$ мм рт.ст., а во II гр. — $130,1 \pm 1,5$ мм рт.ст. (рисунок 1). Согласно полученным результатам, через 6 мес. лечения в I гр. средний уровень САД снизился на 14 %: исходно — $153,3 \pm 1,6$ мм рт.ст., после лечения — $134,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), во II гр. этот показатель уменьшился на 16,8 %: исходно — $152,4 \pm 1,1$ мм рт.ст., после лечения — $130,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

Аналогичная тенденция отмечается по уровню ДАД: через 1 мес. лечения в I гр. ДАД снизилось до $88,62 \pm 1,04$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), а во II гр. — до $89,14 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Через 3 мес. терапии ДАД в I и II гр. составило $86,57 \pm 1,1$ и $84,26 \pm 0,99$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для обеих гр.), соответственно (рисунок 2). Через 6 мес. лечения в I гр. отмечалось снижение ДАД на 8,3 %: $92,9 \pm 0,9$ мм рт.ст. до лечения и $86,1 \pm 5,1$ мм рт.ст. после лечения ($p < 0,0001$), а во II гр. ДАД снизилось на 10,3 %: исходно $92,4 \pm 0,8$ мм рт.ст., после лечения $83,6 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Через 6 мес. терапии целевого уровня АД в I гр. достигли 76,2 % ($n=16$) пациентов, при этом 9,5 %

Примечание: *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$ — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1 Динамика уровня САД у исследуемых пациентов.

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 2 Динамика величины ДАД в гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями на фоне АГТ.

($n=2$) достигли целевого уровня АД на дозе 2,5 мг/сут., 23,8 % ($n=5$) — на дозе 5 мг/сут., 42,9 % ($n=9$) — на дозе 10 мг/сут. Во II гр. целевого уровня АД достигли 80,9 % пациентов ($n=17$), 28,6 % ($n=6$) из них достигли целевого уровня АД на препарате Нолипрел® и 52,4 % ($n=11$) на препарате Нолипрел® форте.

На фоне АГТ ЧСС в обеих гр. не изменилась. ЧСС исходно в I гр. составляла $71,8 \pm 1,2$ уд/мин, во I гр. — $70,5 \pm 1,0$ уд/мин. Через 6 мес. средние показатели ЧСС в I гр. — $73,5 \pm 1,5$ уд/мин, во II гр. — $72,1 \pm 1,6$ уд/мин.

Большинство пациентов исходно имели мягкую ГХС и нормальное содержание ТГ. Низкий уровень ХС ЛВП определялся у 24 % пациентов II гр. и 42 % пациентов I гр. Через 6 мес. лечения в I гр. уровень ОХС практически не изменился: ОХС до лечения $-5,93 \pm 0,25$ ммоль/л, после лечения — $5,83 \pm 0,20$ ммоль/л. Во II гр. отмечалось небольшое (5 %), но статистически значимое снижение концентрации ОХС: исходно уровень ОХС составил $6,11 \pm 0,17$ ммоль/л, после лечения — $5,73 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,01$). Во II гр. отмечалась тенденция к снижению концентрации ТГ в крови — $2,10 \pm 0,26$ ммоль/л до лечения и $1,58 \pm 0,18$ ммоль/л после лечения. В I гр. средняя концентрация ТГ до исследования составила $2,24 \pm 0,27$ ммоль/л, а после лечения — $2,42 \pm 0,43$ ммоль/л.

Концентрация ХС ЛВП в сыворотке пациентов I гр. практически не изменилась: до и после лечения составляла в I гр. $0,99 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,16 \pm 0,07$ ммоль/л, соответственно. Во II гр. ХС ЛВП достоверно увеличилась; до лечения концентрация

Таблица 2

Исходные нарушения углеводного обмена у лиц с АГ

Показатели углеводного обмена	I гр. n=21	II гр. n=21
НТГ	23,8 %	23,8 %
ВГН	9,5 %	19 %

Таблица 3

Изменения уровня глюкозы крови натощак и после ТТГ в 2 гр. пациентов

Гр. лечения	Глюкоза натощак, ммоль/л		Глюкоза после ТТГ, ммоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Рамиприл	5,75±0,19	5,88±0,21	6,37±0,42	5,98±0,37
Нолипрел®	5,92±0,17	5,87±0,13	6,29±0,38	5,45±0,32

Таблица 4

Концентрация K⁺ в крови в гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, принимавших АГП

Гр.	Концентрация калия в крови (ммоль/л)	
	До лечения	После лечения
I	4,35±0,11	4,52±0,08
II	4,54±0,09	4,35±0,05

ХС ЛВП была 1,15±0,05 ммоль/л, а после терапии — 1,28±0,06 ммоль/л ($p<0,01$).

Таким образом, АГТ с применением комбинации ИАПФ + тД оказывала нейтральное влияние на липидный профиль и была сопоставима с монотерапией ИАПФ.

В таблице 2 представлены данные о наличии исходных нарушений углеводного обмена у пациентов, включенных в исследование.

Через 6 мес. терапии уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после нагрузки практически не изменился в I гр., тогда как во II гр. отмечалась тенденция к снижению уровня постпрандиальной глюкозы (таблица 3).

Исходный уровень иммунореактивного инсулина натощак, а также индекс ИР по НОМА IR были сопоставимы в исследуемых гр. На фоне терапии с применением различных АГП эти показатели практически не изменились. Во II гр. пациентов уровень иммунореактивного инсулина натощак исходно был 12,4±1,2 мкЕд/мл, после лечения — 12,3±1,6 мкЕд/мл. В I гр. содержание иммунореактивного инсулина натощак достоверно снизилось на 11 % — исходно было 12,7±0,9 мкЕд/мл, после курса терапии — 10,9±1,0 мкЕд/мл ($p<0,05$).

В I гр. наметилась тенденция к снижению индекса ИР — 3,6±0,3 до лечения и 2,9±0,3 после лечения. Во II гр. индекс ИР не изменился — до исследования составил 3,0±0,4, после курса терапии — 3,2±0,4.

Таким образом, 6-месячная монотерапия ИАПФ оказала положительное влияние на уровень иммунореактивного инсулина и на ее фоне наблюдалась тенденция к снижению ИР, при этом в конце исследования по всем показателям углеводного обмена не было различий между гр.

Исходно, в зависимости от гр., от 14 % до 35 % пациентов, включенных в исследование, имели повышенный уровень МК в крови. Исходный уровень МК в крови в обеих гр. был сопоставим: 363,4±21,1 мкмоль/л и 393,2±13,3 мкмоль/л, соответственно. Через 6 мес. терапии с применением рамиприла и Нолипрела® уровень МК не изменился.

Концентрация K⁺ в крови в обеих гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями исходно была сопоставима и находилась в пределах референсных значений. После терапии с применением различных режимов АГТ содержание K⁺ не изменилось (таблица 4).

Анализ суммарного показателя риска развития смертельного и несмертельного ИМ в ближайшее 8 лет, оцененного по программе PROCAM, в двух гр. мужчин с АГ и метаболическими нарушениями продемонстрировал, что ~ 50 % пациентов до начала исследования имели высокое его значение (> 20 %). В I гр. у 47,6 % мужчин выявлен высокий коронарный риск, а во II гр. высокий коронарный риск у 57 % пациентов.

Исходно в I гр. средний уровень суммарного коронарного риска составил 23,5±4,4 %, а во II гр. — 22,9±4,4 %. По завершению исследования в обеих гр. отмечалось достоверное снижение суммарного коронарного риска. В I гр. отмечается относительное снижение суммарного риска на 27 %; после лечения его уровень составил 16,3±3,3 % ($p<0,01$). Во II гр. пациентов риск уменьшился на 30 % ($p<0,001$) и составил 15,9±3,9 % после 6-месячной терапии.

Таким образом, АГТ в течение 6 мес. с применением ИАПФ как в монотерапии, так и в комбинации тД, способствовала статистически значимому снижению суммарного коронарного риска в ближайшие 8 лет у пациентов с АГ и метаболическими

нарушениями. Достоверные различия между моно- и КАГТ по снижению коронарного риска отсутствовали.

Обсуждение

Главной целью настоящего клинического исследования является: изучение динамики уровня АД, метаболических показателей и суммарного коронарного риска на фоне двух видов АГТ: монотерапия с ИАПФ и комбинация ИАПФ + тД.

В последние годы интерес к фиксированным комбинациям АГП заметно вырос в связи с тем, что они обладают дополнительным антигипертензивным эффектом, позволяют снизить побочные эффекты (ПЭ) отдельно взятых компонентов этих комбинаций. Такая форма препарата позитивно влияет на приверженность пациентов лечению. Логично, что у пациентов с высоким риском и сочетанием нескольких заболеваний рекомендуется прием комбинированных препаратов с фиксированными дозами, входящих в них лекарств [6]. В настоящем исследовании к концу лечения большинство пациентов получали высокие дозы АГП: в I гр. 67 % пациентов получали рамиприл в дозе 10 мг/сут.; во II гр. 52 % получали Нолипрел® форте. Это способствовало выраженному снижению АД и достижению целевых уровней АД в большинстве случаев I и II гр. **Полученные результаты согласуются с результатами российских и зарубежных исследователей [8-12].** В крупном, многоцентровом, российском исследовании НОКТЮРН показана эффективность комбинированного препарата с фиксированными дозами периндоприла и индапамида (Нолипрел®) у пациентов с АГ 1-2 ст., которые параллельно обучались в школах здоровья по коррекции сопутствующих ФР. Интеграция медикаментозной терапии и обучающих программ на протяжении 1,3 лет привела к достижению целевых уровней АД у 76,2 % пациентов [6]. У пациентов с метаболическими нарушениями часто требуется титрование доз препаратов. По данным многоцентрового исследования ЭТАЛОН у пациентов с АГ 1-2 ст. терапия фиксированной низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида через 1 мес. привела к достижению целевого уровня АД у 64 % пациентов, в конце 6-месячной терапии удвоение дозы препарата способствовало достижению целевого уровня АД у 92 % пациентов [10]. По мнению авторов, возможными причинами недостаточной эффективности первоначальной дозы Нолипрела® являлись: СД, курение, Ож и мужской пол. Таким образом, эффективность АГТ зависит от нескольких причин: исходной величины АД, наличия сопутствующих заболеваний и дозы препарата.

Одной из важных проблем длительного применения АГТ является ее метаболические эффекты [13]. В последних европейских и российских реко-

Примечание: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с исходным показателем.

Рис. 1 Изменение суммарного коронарного риска на фоне АГТ у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями.

мендациях по АГ этому вопросу придается большое значение. Известно, что ИАПФ так же, как и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), оказывают слабopоложительное или нейтральное метаболическое действие, тогда как тД в монотерапии могут негативно влиять на метаболические ФР; это влияние носит дозозависимый характер. В настоящем исследовании изучалось влияние ИАПФ в монотерапии и в комбинации с тД на параметры липидного спектра крови, углеводного обмена: уровни гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, уровень инсулина натощак и индекс ИР, а также на концентрацию МК и K^+ у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Известно, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину за счет снижения уровня ангиотензина II и увеличения содержания кининов, из-за которых возможно некоторое улучшение липидного и углеводного профилей у больных с метаболическими нарушениями. По мнению экспертов при комбинации ИАПФ с Д могут нивелироваться отрицательные метаболические влияния последнего, в результате чего суммарный эффект становится нейтральным или слабopоложительным при лечении пациентов с АГ без СД или в сочетании с СД 2 типа [14,15].

Одной из важных задач исследования была оценка влияния АГТ на суммарный коронарный риск. Использование суррогатной конечной точки, которой является суммарный коронарный риск, обусловлено небольшой продолжительностью курса лечения [7]. В крупных, проспективных исследованиях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) показано, что у больных АГ и нарушением углеводного обмена активная АГТ приводит к снижению частоты МИ на 44 %, микрососудистых осложнений СД — на 37 %, а макрососудистых осложнений — на 39 % [5]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) была оценена эффективность рамиприла и витамина Е у лиц с высоким ССР: наличие ССЗ, СД, хотя бы одного ФР ССЗ [11]. Анализ

результатов показал, что по сравнению с плацебо, лечение рамиприлом на протяжении 5 лет достоверно снизило частоту общей смертности на 15 %, возникновение ИМ — на 19 % и МИ — на 31 %. А в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and DiamicroN-MR Controlled Evaluation) продемонстрировано, что добавление Нолипрела® к стандартной терапии у лиц с СД снижает риск развития коронарных событий на 14 % и сердечно-сосудистой смертности — на 18 % [12]. Это исследование является одним из первых, доказывающих снижение смертности при использовании фиксированной комбинации АГП. Для оценки влияния АГТ на уровень коронарного риска применили компьютерную программу PROCAM. В отличие от европейской шкалы SCORE и американской Фремингемской шкалы, в компьютерной программе PROCAM используются 9 ФР ССЗ, включая уровни ХС ЛВП, ТГ и глюкозы крови. Таким образом, применение программы PROCAM позволяет учитывать не только антигипертензивные, но и метаболические эффекты АГТ [7]. Согласно анализу исходных показателей, ~ 50 % пациентов с АГ и метаболическими нарушениями имели высокий риск коронарных осложнений АГ. В результате проведенной терапии

во всех гр. отмечается достоверное снижение риска развития коронарных событий. Необходимо подчеркнуть, что на снижение суммарного коронарного риска, в первую очередь, влияет динамика АД и ОХС (или ХС ЛНП).

Заключение

В целом, у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями КАГТ с применением фиксированных доз ИАПФ + тД оказывает хороший антигипертензивный эффект и не вызывает негативного влияния на метаболические параметры. Комбинация ИАПФ + тД способствует увеличению вероятности достижения целевых уровней АД. АГТ с применением ИАПФ в комбинации с тД так же, как монотерапия ИАПФ не имела негативного влияния на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. В ходе исследования концентрация K^+ в крови у пациентов также не изменилась. Анализ динамики риска коронарных осложнений продемонстрировал, что хорошее антигипертензивное действие Нолипрела®/ форте в сочетании со слабopоложительным и нейтральным метаболическим эффектом способствует снижению этого суммарного показателя на одну треть.

Литература

- Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врач 2001; 7: 3-6.
- 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. РКЖ 2006; 4: 45-50.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Из-во Информатик. Москва 1999: 10-8.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruther S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
- Valensi P. All in one. Monde Moderne (France) 2004; p 71-110, 184-209.
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Из-во Универсум Паблишинг. Москва 2005: 66-71.
- Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Руководство для врачей. Москва 2008: 20-34.
- DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617-21.
- Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск тер профил 2007; 6(8): 21-7.
- Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность Нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология 2004; 44(3): 66-9.
- HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
- ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. J Hypertens 2001; 19(Suppl): S21-8.
- Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. РФК 2008; 2: 93-123.
- Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes Care 1991; 14 (suppl 4): 39-47.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. New Engl J Med 2000; 342: 905-12.

Поступила 11/04-2011