

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, БЕТА-БЛОКАТОРЫ И РИСК ГИПОГЛИКЕМИЙ

А.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко, Е.Н. Дроздова, И.З. Бондаренко, Н.Д. Табидзе, М.В. Шестакова

Отдел кардиологии, Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Сердечная недостаточность, сахарный диабет, бета-блокаторы и риск гипогликемий

А.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко, Е.Н. Дроздова, И.З. Бондаренко, Н.Д. Табидзе, М.В. Шестакова
Отдел кардиологии, Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель. Оценить влияние карведилола на риск развития гипогликемий у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Материал и методы. В исследование включено 13 больных (10 мужчин, 3 женщины, возраст $59,8 \pm 6,7$ лет) СД2 с ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС). Все больные до включения в исследование получали терапию ИАПФ и различными бета-блокаторами (атенолол, метопролол, бисопролол). Пациентам проводили замену β -блокатора на карведилол. Исходно, во время приема карведилола и после его отмены выполняли эхокардиографию, контроль артериального давления, мониторинг гликемии, определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты. Карведилол уменьшает частоту и длительность эпизодов гипогликемии. При приеме карведилола не возникает эпизодов тяжелой гипогликемии.

Заключение. Карведилол уменьшает риск развития гипогликемий при совместном использовании с ИАПФ у больных СД2 и ХСН.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипогликемия, карведилол.

РФК 2008;3:47-51

Heart failure, diabetes, beta-blockers and risk of hypoglycemia

А.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко, Е.Н. Дроздова, И.З. Бондаренко, Н.Д. Табидзе, М.В. Шестакова
Department of Cardiology, Endocrinology Research Center of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To evaluate an influence of carvedilol on risk of hypoglycemia in patients with diabetes type 2 (D2) and chronic heart failure (CHF) treated with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors

Material and methods. 13 patients (10 men, 3 women; aged $59,8 \pm 6,7$ y.o.) with D2 and CHF caused by ischemic heart disease were included in the study. Before inclusion all patients were treated with ACE inhibitors and various beta-blockers (atenolol, metoprolol, bisoprolol). These beta-blockers were changed for carvedilol. Heart ultrasonography, blood pressure control, glycemia monitoring, HbA_{1c} level determination were performed before, during and after carvedilol therapy.

Results. Carvedilol reduces frequency and duration of hypoglycaemia episodes. There were not episodes of severe hypoglycaemia during carvedilol therapy.

Conclusion. Carvedilol reduces risk of hypoglycemia when it is used in combination with ACE inhibitors in diabetic patients with CHF.

Key words: diabetes, chronic heart failure, hypoglycaemia, carvedilol.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:47-51

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению диабета 2007 г подчеркивается, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и α -адреноблокаторов (БАБ) является основой лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) [1].

Впервые внимание врачей обращается на то, что назначение ИАПФ больным СД, получающим сахароснижающую терапию, может увеличить риск развития гипогликемических состояний. Внимание к этой стороне действия ИАПФ обусловлено тем, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. В вышеуказанных Рекомендациях подчеркивается настоятельная необходимость тщательного мониторингирования уровня гликемии при назначении ИАПФ больным СД. Особенно это необходимо в начальный период сочетанной кардиальной и сахароснижающей терапии.

Риск развития гипогликемий зависит от многих факторов и, по-видимому, неодинаков у различных кон-

тингентов больных СД. По имеющимся данным, больные ХСН имеют повышенную склонность к гипогликемиям из-за уменьшения толерантности организма к снижению уровня глюкозы в крови. Подобная функциональная недостаточность во многом определяется нарушением процессов глюконеогенеза в печени и секреции глюкагона поджелудочной железой, которые в норме включены в систему защиты организма от выраженного снижения глюкозы в крови.

Потенциальная опасность гипогликемий у больных СД и ХСН, получающих ИАПФ, может возрасть при добавлении к терапии БАБ.

Во-первых, БАБ, подавляя клинические симптомы гипергликемии, затрудняют ее своевременную диагностику и, как следствие, купирование. Подобное действие особенно выражено у неселективных БАБ.

Во-вторых, неселективные БАБ, блокируя 2-адренорецепторы, препятствуют стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, что уменьшает поступление глюкозы из печени в кровяное русло. Кроме того, использование БАБ при СД связано с рядом других не-

желательных сдвигов в углеводном обмене. Ухудшение компенсации углеводного обмена происходит вследствие снижения секреции инсулина и повышения инсулинорезистентности.

Тем не менее, применение БАБ у больных СД и ХСН, как правило, улучшает прогноз больных, уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности и улучшает качество их жизни.

Одним из БАБ, рекомендованных к применению у больных СД с ХСН, является карведилол. К сожалению, адекватные сведения о влиянии карведилола на частоту развития гипогликемий у больных СД с сердечной недостаточностью практически отсутствуют.

Целью настоящей работы было оценить влияние карведилола на риск развития гипогликемий у больных СД 2-го типа (СД2) с ХСН, получающих ИАПФ.

Материал и методы

В исследование включено 13 больных СД2 с ХСН, обусловленной наличием ИБС. Критерием включения была фракция выброса левого желудочка менее 45 % и наличие клинических признаков ХСН.

Группа состояла из 10 мужчин и 3 женщин, возраст которых колебался от 51 до 70 лет, средний возраст – $59,8 \pm 6,7$ лет. Артериальная гипертензия (АГ) 2-3 степени отмечалась у 10 больных. У 3 больных повышение артериального давления (АД) было связано с наличием диабетической нефропатии. Ни у одного из больных не было выявлено признаков почечной недостаточности. Среди обследованных больных ожирение было отмечено у 10 больных (I степени – 8 человек, II степени – 2 человека). Все больные до включения в исследование получали ИАПФ (периндоприл – 2 человека и эналаприл – 11 человек) и БАБ (атенолол – 9 человек, метопролол – 3 человека, бисопролол – 1 человек). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) проводилась у 2 больных (производные сульфонилмочевины – у 1 человека, бигуаниды + производные сульфонилмочевины – у 1 человека). Семь человек находились на инсулинотерапии; комбинированную терапию (ПССП + инсулинотерапия) получали 4 человека. Средний уровень гликемии при включении в исследование составил – $7,1 \pm 2,1$ ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) – $8,4 \pm 1,4\%$. Анамнез гипогликемий отмечался у 4 больных. Ни у одного из больных не было в анамнезе тяжелых гипогликемий, послуживших причиной их госпитализации или экстренной помощи со стороны третьих лиц.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: период исходного обследования при включении; обследование после замены исходного БАБ на карведилол (Таллитон, EGIS). Средняя продолжительность терапии составила – $62,0 \pm 17,4$ дня, средняя доза

карведилола – $25 \pm 12,5$ мг/сутки. Заключительное обследование проводилось после отмены карведилола и возвращения к исходной терапии (средняя продолжительность – $56,5 \pm 21,8$ дней).

На каждом из этапов проводили следующие исследования:

1. Эхокардиография по методу Симпсона на аппарате «HDI-5000с» фирмы ATL (США) с использованием трансторакального мультисекторного датчика Р4-2.

2. Оценка диастолической дисфункции миокарда в импульсно-волновом режиме доплер-эхокардиографического исследования с учетом Национальных Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2002). Проводилось измерение пика раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), пика позднего предсердного диастолического наполнения левого желудочка (А), вычисления их соотношения Е/А. За нормальные значения были приняты соотношения пиков $E/A > 1$.

3. Контроль АД. Измерение АД проводилось аускультативным методом Короткова в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца (American Heart Association, 1981) и ВОЗ (1993). У лиц с ожирением и окружностью плеча более 32 см для измерения давления использовалась широкая манжетка сфигмоманометра фирмы «Omron Healthcare, Inc.» (США).

4. Непрерывный мониторинг глюкозы системой CGMS Gold, Medtronic MiniMed USA. Принцип действия сенсора основан на электрохимической реакции с глюкозой, содержащейся в интерстициальной жидкости пациента. Фермент глюкозо-оксидаза используется для трансформации глюкозы на поверхности сенсора в электронные сигналы. Сенсор непрерывно посылает эти сигналы по кабелю на монитор. Монитор записывает средний сигнал каждые 5 мин, создавая 288 записей за 24 ч. Все данные хранятся в памяти монитора. Исследование проводилось в течение трех суток.

В результате мониторингирования рассчитывались следующие показатели: средний уровень гликемии натощак; средний уровень гликемии через 2 ч после еды; количество эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня ($< 4,5$ ммоль/л); общая продолжительность эпизодов снижения гликемии $< 4,5$ ммоль/л в мин; количество тяжелых гипогликемических эпизодов (гликемия $< 2,5$ ммоль/л).

5. Определение уровня HbA_{1c} . Определение HbA_{1c} в капиллярной крови методом катионной хроматографии проводилось на аппарате «DiaStat» фирмы «Bio-Rad» (Германия).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS 12. Данные представлены как средние \pm стандартные отклонения

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровня АД у обследованных больных СД до, во время и после лечения карведилолом

Показатель	Исходно	На фоне терапии	После отмены
САД, мм рт ст	134,6±8,0	134,5±8,5	135,6±5,0
ДАД, мм рт ст	86,5±4,7	84,1±3,8	83,1±4,6
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление			

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных до, во время и после лечения карведилолом

Показатель	Исходно	На фоне терапии	После отмены
Гликемия натощак, ммоль/л	7,1±2,1	8,3±1,2	8,6±2,3
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	9,3±2,4	10,2±2,8	10,1±2,4

($M \pm SD$). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При первом, втором и третьем обследовании не отмечалось статистически достоверных различий уровней систолического и диастолического артериального давления (табл. 1).

Средние показатели гликемии натощак и через 2 ч после еды у больных СД2 с ХСН до, во время и после лечения карведилолом не изменились ($p > 0,05$). На всех этапах обследования не было зафиксировано и достоверной динамики HbA_{1c} (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение типа БАБ

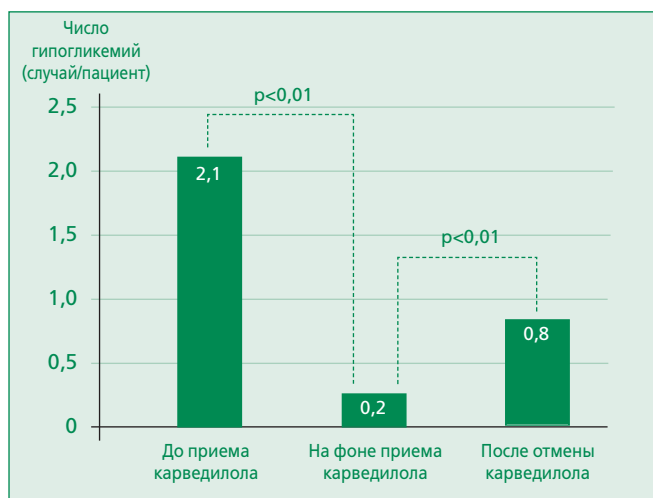


Рисунок 1. Частота эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных СД2 с ХСН до, на фоне и после лечения карведилолом

не сопровождалось существенным изменением показателей компенсации углеводного обмена у больных СД с ХСН.

Замена исходного БАБ на карведилол сопровождалась статистически достоверным уменьшением среднего количества эпизодов снижения гликемии < 4,5 ммоль/л (исходно – $2,1 \pm 1,9$ эпизода/человека; на фоне приема карведилола – $0,2 \pm 0,4$ эпизода/человека, $p < 0,05$). После отмены карведилола отмечалось увеличение случаев гипогликемии ($0,8 \pm 0,9$ эпизода/человека, $p < 0,05$) (рис. 1).

До назначения карведилола общее время гликемии < 4,5 ммоль/л составило $80,6 \pm 105,4$ мин. На фоне терапии карведилолом отмечалось достоверное снижение общей продолжительности таких эпизодов до $0,9 \pm 2,0$ мин. При возврате к исходной терапии заре-

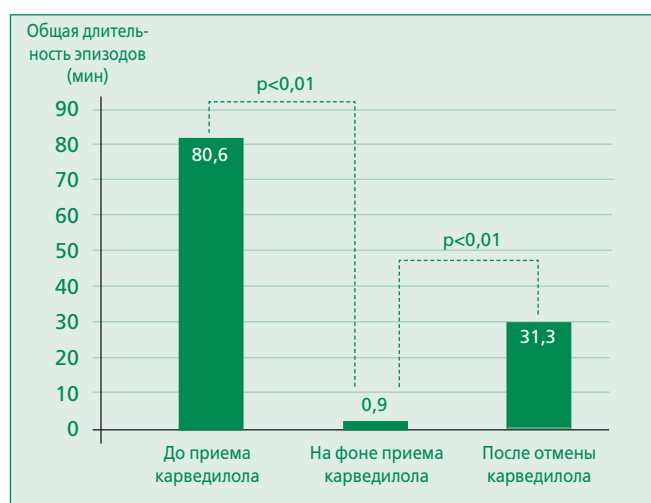


Рисунок 2. Общая продолжительность эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных СД2 с ХСН до, на фоне и после лечения карведилолом

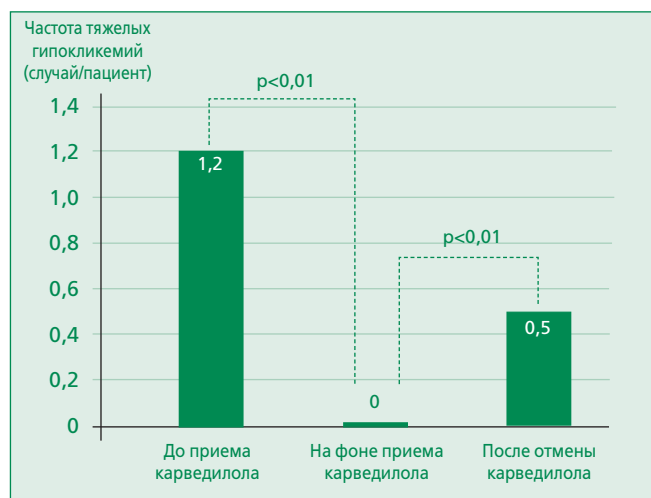


Рисунок 3. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (< 2,5 ммоль/л) у больных СД2 с ХСН до, на фоне и после лечения карведилолом

гистрировано статистически достоверное нарастание продолжительности этих периодов до $31,3 \pm 51,4$ мин (рис. 2).

Эпизоды тяжелой гипогликемии ($< 2,5$ ммоль/л) отмечались до приема карведилола ($1,2 \pm 1,6$ эпизода/человека) и после его отмены ($0,5 \pm 0,8$ эпизода/человека). На фоне терапии карведилолом случаи тяжелой гипогликемии не зарегистрированы (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования оказались для нас достаточно неожиданными.

Можно было предполагать, что влияние карведилола на уровень гликемии за счет дополнительного 1-блокирующего эффекта либо уменьшится, либо не будет существенно отличаться от такового у селективных БАБ.

Однако замена селективных БАБ на карведилол сопровождалась достоверным уменьшением частоты возникновения и снижением длительности эпизодов гипогликемии. Более того, при применении карведилола полностью исчезали тяжелые формы гипогликемических состояний, имевшие место до его приема.

Впервые данные нашего исследования были доложены на Российском съезде Кардиологов в сентябре 2006 г. Год спустя были опубликованы данные о сравнении влияния карведилола и метопролола на показатели гипогликемии у больных СД2, получавших ИАПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) [2].

Эти результаты были получены в рамках самого крупного контролируемого клинического исследования «Гликемический контроль при сахарном диабете: сравнение карведилола и метопролола у больных артериальной гипертензией» (The Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives – GEMINI). В исследовании сравнивался метаболический эффект добавления вышеуказанных БАБ к лечению пациентов с СД2 и АГ, получающих ИАПФ/АРА. В исследование были включены 1210 больных, из которых 726 после рандомизации получали метопролол (средняя доза 104,7 мг/сут), а 424 – карведилол (средняя доза 15,6 мг/сут).

Исследование GEMINI продолжалось 5 мес. Первые результаты были опубликованы еще в 2004 г [3]. Добавление метопролола и карведилола в одинаковой степени снижало систолическое и диастолическое давление. Однако метаболические последствия добавления этих БАБ оказались различными. Так, при приеме карведилола, в отличие от метопролола, отмечался достоверно более стабильный уровень HbA_{1c} (на карведилоле 0,02%, $p = 0,65$; на метопрололе – 0,15%, $p < 0,001$). Также отмечено достоверное снижение ре-

зистентности к инсулину (на карведилоле резистентность снижалась на 9,1%, $p = 0,004$; на метопрололе – на 2%, $p = 0,48$). Помимо этого, выявлено достоверно более выраженное снижение микроальбуминурии (на карведилоле – на 14%, $p < 0,01$; на метопрололе на 2,5%) и достоверно более медленное появление новых случаев микроальбуминурии (на 40% меньше при приеме карведилола по сравнению с метопрололом; $p = 0,04$).

Кроме того, с помощью специального опросника оценивалась выраженность клинической симптоматики при СД, отражающая психическое состояние, неврологические, сердечно-сосудистые и офтальмологические осложнения, а также проявления гипер- и гипогликемии. Именно этот фрагмент исследования был опубликован в 2007 г.

По данным опросника GEMINI, добавление карведилола к терапии больных СД2 вело к достоверному уменьшению частоты появления симптомов гипогликемии ($p = 0,02$). При добавлении метопролола каких-либо достоверных сдвигов в частоте симптомов гипогликемий выявлено не было. В то же время, при использовании данных самоконтроля уровня гликемии достоверных отличий по частоте гипогликемий получено не было. Так, бессимптомная гипогликемия отмечалась у 11,6% больных, принимавших карведилол, и у 10,3%, принимавших метопролол ($p = 0,46$). Объективно подтвержденные симптомы гипогликемии на фоне приема карведилола отмечались у 8,4% больных, а на фоне метопролола – у 8,8% ($p = 0,81$).

Несмотря на то, что авторы исследования GEMINI подчеркивают несовершенство методики оценки эпизодов гипогликемии, очевидно, что карведилол в отношении гипогликемий, по крайней мере, не более опасен, чем метопролол. Это принципиально важно, так как неселективные БАБ традиционно рассматриваются как препараты, ухудшающие прогноз у больных СД.

Выводы нашего исследования не противоречат данным GEMINI. Безусловно, карведилол оказался более безопасным в изучаемом аспекте, чем метопролол. Различие в формулировке выводов наиболее вероятно вытекает из различия примененных методов оценки гипогликемий.

Карведилол отличается от других БАБ рядом дополнительных свойств, которые, вероятно, имеют клиническое значение. Он оказывает α_1 -адреноблокирующее действие, отличается высокой липофильностью, предупреждает развитие толерантности к нитратам и проявляет выраженную антиоксидантную активность. По степени липофильности он превосходит все липофильные БАБ: ацебутолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, тимолол [4]. Доказано, что липофильные БАБ, способные более легко проникать через гематоэнцефалический барьер, повышают актив-

ность N. vagus, что снижает вероятность желудочковой фибрилляции и риск внезапной смерти [5-10].

Можно выделить несколько механизмов «гипогликемической» безопасности карведилола. Повышается доставка глюкозы в центры головного мозга в связи с увеличением под его влиянием церебрального кровотока [4]. Помимо этого, увеличиваются компенсаторная реакция ЦНС на снижение уровня глюкозы в крови, а также секреция глюкагона в ответ на гипогликемическую стимуляцию кровотока [11].

Заключение

В заключение хочется напомнить, что только карведилол достоверно улучшает прогноз больных ХСН в сочетании с СД. Ни бисопролол, ни метопролол CR/XL не оказывают существенного влияния на течение ХСН у больных СД. В то же время, такие больные составляют до 20-30% от всех больных ХСН. Трудно избавиться от мысли, что вышеописанная «гипогликемическая» безопасность карведилола играет при этом одну из ведущих ролей.

Литература

1. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28(1):88-136.
2. McGill J.B., Bakris G.L., Fonseca V. et al. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. Diabetes Obes Metab 2007;9(3):408-17.
3. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292(18):2227-36.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006;(12):80-7.
5. Kendall M.J., Lynch K.P., Hjalmarson A., Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995;123(5):358-67.
6. Skinner J.E. Regulation of cardiac vulnerability by the cerebral defense system. J Am Coll Cardiol 1985;5(6 Suppl):88B-94B.
7. Townend J.N., Littler W.A. Cardiac vagal activity: a target for intervention in heart disease. Lancet 1995;345:937-8.
8. Delsperger K.C., Martins J.B., Clothier J.L., Marcus M.L. Incidence of sudden cardiac death associated with coronary artery occlusion in dogs with hypertension and left ventricular hypertrophy is reduced by chronic beta blockade. Circulation 1990;82:941-50.
9. Parker G.W., Michael L.H., Hartley C.J., et al. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. Circ Res 1990;66:259-70.
10. Ablad B., Bjur T., Björkman J.A., Edström T. Prevention of ventricular fibrillation requires central beta-adrenoceptor blockade in rabbits. Scand Cardiovasc J 2007;41(4):221-9.
11. Hoffman R.P., Sinkey C.A., Dopp J.M., Phillips B.G. System and local adrenergic regulation of muscle glucose utilization during hypoglycemia in healthy subjects. Diabetes 2002;51:734-42.

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Е.И. Мананко, Э.А. Бушкова, Е.М. Идрисова, А.И. Венгеровский

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Комбинированная гипотензивная терапия при метаболическом синдроме

Е.И. Мананко, Э.А. Бушкова, Е.М. Идрисова, А.И. Венгеровский

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Цель. Сравнить эффекты эналаприла в комбинации с моксонидином или нифедипином пролонгированного действия на артериальное давление (АД), массу миокарда, диастолическую функцию левого желудочка, липидный и углеводный обмен, агрегацию тромбоцитов у больных артериальной гипертензией (АГ) при метаболическом синдроме (МС).

Материал и методы. Обследовано 50 больных АГ при МС, из которых 25 принимали эналаприл с нифедипином пролонгированного действия и 25 – эналаприл с моксонидином. До начала и через 6 мес терапии проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию, антропометрию, оценивали показатели липидного и углеводного обмена и агрегационной активности тромбоцитов.

Результаты. Обе комбинации в большинстве случаев обеспечивали достижение целевого уровня АД, обладали кардиопротективным действием и благоприятно влияли на метаболизм. Комбинация эналаприла с нифедипином пролонгированного действия обладала более выраженной гипотензивной эффективностью и уменьшала агрегацию тромбоцитов под влиянием коллагена. Комбинация эналаприла с моксонидином в большей степени улучшала параметры углеводного обмена и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Заключение. Комбинации эналаприла с нифедипином пролонгированного действия или моксонидином могут быть рекомендованы для лечения больных АГ при МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, эналаприл, нифедипин пролонгированного действия, моксонидин, комбинированная терапия.

РФК 2008;3:52–58

Combined antihypertensive therapy in metabolic syndrome

E.I. Mananko, E.A. Bushkova, E.M. Idrisova, A.I. Vengerovsky

Siberian State Medical University, Tomsk

Aim. To compare effects of enalapril in combination with long-acting nifedipine or moxonidine on blood pressure (BP), myocardial mass and diastolic function of left ventricular, lipid and carbohydrate metabolism, platelet aggregation in patients with arterial hypertension (HT) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 50 patients with HT and MS were examined. 25 patients were treated with enalapril and long-acting nifedipine and 25 patients – with enalapril and moxonidine. 24-hour BP monitoring, echocardiography, anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism estimation, platelet aggregation testing were performed before and 6 months after treatment.

Results. Both combinations allowed to achieve target BP levels, provided cardioprotective and positive metabolic effects in most patients. The combination of enalapril and long-acting nifedipine had more significant antihypertensive effect and more prominently decreased the platelet aggregation induced by collagen. The combination of enalapril and moxonidine had more significant positive effects on carbohydrate metabolism and ADP-induced platelet aggregation.

Conclusion. Enalapril in combination with long-acting nifedipine or moxonidine can be recommended for treatment of patients with HT and MS.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, platelet aggregation, enalapril, long-acting nifedipine, moxonidine, combined therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:52–58

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание артериальной гипертензии (АГ), абдоминально-висцерального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе (ТГ) и инсулинорезистентности [1]. АГ является одним из ведущих проявлений МС, неблагоприятно влияющим на прогноз этого синдрома [2]. По мнению ряда исследователей, патогенез АГ при МС тесно связан с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией [3]. Последняя путем активации симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводит к вазоконстрикции, что способствует становлению и прогрессированию АГ. АГ в рамках МС отличается гемодинамическим своеобразием – нарушением профиля артериального давления (АД) и специфическими изменениями структурно-функциональных показателей органов-мишеней, которые выступают затем в качестве

независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Нарушение равновесия протромботической и фибринолитической активности крови при МС обуславливает высокую частоту сосудистых катастроф различных локализаций, нередко с фатальным исходом [5]. Увеличение риска тромбозов у больных МС связывают с гиперагрегацией тромбоцитов в результате воздействия комплекса обменных нарушений и гемодинамических факторов [1, 6].

Требования к гипотензивной терапии при МС включают в себя достижение целевого уровня АД с нормализацией его суточного профиля и протективное действие на органы-мишени. Помимо этого, она не должна отрицательно влиять на метаболизм липидов и углеводов, а также на систему гемостаза [7]. Назначение одного гипотензивного препарата может быть эффективным не более чем у 50% больных АГ

1-2-й степени, а у пациентов с поражением органов-мишеней при МС рассчитывать на эффективность монотерапии практически невозможно. В связи с этим возрастает роль комбинированной гипотензивной терапии [8].

Цель исследования – сравнительная оценка гипотензивной эффективности комбинированной терапии эналаприлом с моксонидином и эналаприлом в сочетании с нифедипином пролонгированного действия и ее влияние на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка, липидный и углеводный обмен (обмен – АК) и агрегацию тромбоцитов у пациентов с АГ при МС.

Материал и методы

В рандомизированное открытое контролируемое исследование продолжительностью 6 мес включены 50 больных МС с АГ 2-3-й степени. Диагноз МС устанавливали при наличии у пациента абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) и двух дополнительных признаков (ВНОК, 2007) [9]: АД выше 140/90 мм рт.ст.; повышение уровня триглицеридов до 1,7 ммоль/л и выше; повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 3,0 ммоль/л и выше; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) до менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; гликемия натощак выше или равная 6,1 ммоль/л и/или гликемия больше 7,8 и меньше 11,1 ммоль/л через 2 ч после орального теста на толерантность к глюкозе (ОТТТ).

Верификацию диагноза АГ осуществляли на основании критериев ВНОК (2004) [10].

Критериями исключения служили симптоматические и злокачественная гипертензии, тяжелые нарушения функций печени и почек, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелые сопутствующие заболевания, инсульт и тромбоэмболия легочной артерии в течение последних 6 мес, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца и проводимости, хроническая сердечная недостаточность 2-4 функциональных классов (ФК), эндокринные заболевания (в том числе сахарный диабет), злоупотребление алкоголем, непереносимость и аллергические реакции на исследуемые препараты в анамнезе, беременность и лактация, прием комбинированных оральных контрацептивов и заместительная гормонотерапия, отсутствие согласия пациента на сотрудничество.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Лечение начинали после двухнедельной отмены гипотензивной терапии. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и критериям включения: уровням систолического и диастолического АД, антропометрическим параметрам, по-

казателям углеводного и липидного обменов. В ходе исследования больные были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа (n=25) получала внутрь комбинированную терапию – эналаприл (Энап, КРКА, Словения) и нифедипин пролонгированного действия (Кордипин-ретард, КРКА, Словения) в стартовой дозе 40 мг/сут в 2 приема; 2-я группа (n=25) получала эналаприл и моксонидин (Физиотенз, Солвей фарма, Германия) в стартовой дозе 0,2 мг/сут однократно. При увеличении дозы до 0,6 мг/сут моксонидин назначали в 2 приема. У всех пациентов был период титрования дозы эналаприла от 5 до 20 мг/сут в 2 приема с последующим добавлением второго препарата, коррекцию дозы которого проводили 1 раз в 1-2 нед в зависимости от клинического статуса больных и офисного измерения АД. Средняя терапевтическая доза эналаприла составляла 20 мг/сут, нифедипина пролонгированного действия – $42,4 \pm 3,3$ мг/сут, моксонидина – $0,45 \pm 0,03$ мг/сут.

Все исследования проводили до начала приема препаратов и через 6 мес терапии. Измеряли офисное систолическое и диастолическое АД, проводили антропометрию.

Определяли содержание глюкозы натощак и через 2 ч после ОТТГ (75 г) [11], содержание гликированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [12]. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле [13].

Показатели суточного мониторирования АД (СМ АД) регистрировали с помощью системы АВРМ-04 (Венгрия) в дневное время (с 7 до 23 ч) каждые 15 мин, в ночное время (с 23 до 7 ч) – каждые 30 мин [14]. Оценивали следующие показатели: средние значения систолического, диастолического, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки (САДсутки, ДАДсутки, ЧССсутки), дневные (САДдень, ДАДдень, ЧССдень, ПДДень) и ночные часы (САДночь, ДАДночь, ЧССночь, ПДночь); индекс времени гипертензии систолического (ИВсад) и диастолического (ИВдад) АД; индекс площади гипертонии (ИПГ) за день и ночь; суточный индекс (СИ); вариабельность систолического (Всад) и диастолического (Вдад) АД. Для оценки эффективности лечения были использованы следующие критерии: отличный результат – нормализация среднесуточных показателей АД до 135/85 мм рт.ст. и ниже по данным СМ АД; хороший результат – значительное снижение среднесуточного уровня ДАД – на 10 мм рт.ст. и более, но не до 85 мм рт.ст.; удовлетворительный результат – умеренное снижение среднесуточного уровня ДАД – на 5-9 мм рт.ст., но не до 85 мм рт.ст.; неудовлетворительный результат – снижение среднесуточного уровня ДАД менее чем на 5 мм рт.ст., но не до 85 мм рт.ст. [14, 15]. По данным офисного измерения АД, отличным результатом гипотензивной терапии считали достижение целевого уровня

АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., хорошим – снижение САД на 15 мм рт. ст., ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного уровня [7].

Проводили эхокардиографию на приборе "SIM-5000 Plus" (Италия) с фазово-электронным датчиком 3,5 МГц в М, В- и доплер-режимах в положении пациента лежа на левом боку в стандартных позициях [16]. Определяли линейные размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДРлж) и конечный систолический размер левого желудочка (КСРлж), конечный диастолический (КДОлж) и конечный систолический объемы ЛЖ (КСОлж). Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и миокарда задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в диастолу. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по методике R.B. Devereux. Определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали ИММЛЖ > 104 г/м² у женщин и > 110 г/м² у мужчин [7]. Ремоделирование ЛЖ оценивали по относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ – отношению суммы ТМЖП и ТЗС ЛЖ к КДР ЛЖ. За норму считали показатель ОТС $< 0,45$. Оптимальную ММЛЖ (ОММЛЖ), адекватную уровню АД, рассчитывали по формуле: $ОММЛЖ = 1,04 \times [КДР \times (1,333 \times САД / 500) + КДР]^3 - КДР^3$. Определяли неадекватную ММЛЖ (НММЛЖ): $НММЛЖ = [(ММЛЖ - ОММЛЖ) / ОММЛЖ] \times 100$ [17]. Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли пиковые скорости трансмитрального потока в фазу раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А), интегральные скорости трансмитрального потока в фазу раннего диастолического наполнения (Еi) и предсердную систолу (Ai), их соотношение (Еi/Ai), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР).

Количество тромбоцитов в крови измеряли на автоматическом гематологическом анализаторе ABX MICROS 60 (Франция) кондуктометрическим методом. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе («Биола», Россия) с одновременной регистрацией светопропускания и средних размеров агрегатов в богатой тромбоцитами плазме крови. Для изучения показателей системы гемостаза кровь брали с минимальной компрессией в пластиковую или силиконовую пробирку, содержащую 3,8% раствор натрия цитрата в соотношении с объемом крови 1:9. Центрифугирование проводили непосредственно сразу после взятия крови. В работе использовали следующие индукторы агрегации: АДФ (1,25; 2,5; 5 мкг/мл), адреналин (2,5; 5 мкг/мл), коллаген (10 мг/мл). При изучении спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 2 мин без введения индукторов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Данные

представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Относительные величины сравнивали при помощи χ^2 . Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средняя анамнестическая длительность АГ у пациентов 1-й группы составила $13,2 \pm 1,8$ лет при возрасте $53,1 \pm 1,1$ лет. При этом 2-я степень АГ была выявлена у 14 (56%) пациентов, а 3-я степень – у 11 (44%). Во 2-й группе пациенты в среднем страдали АГ $12,8 \pm 1,8$ лет (средний возраст $50,1 \pm 1,1$ лет). Количество больных со 2-й и 3-й степенями АГ было 18 (72%) и 7 (28%), соответственно.

Исследование завершили все пациенты. Для достижения необходимого гипотензивного эффекта у 16% больных 1-й группы потребовалось увеличение дозы нифедипина пролонгированного действия до 80 мг/сут, у 44% больных 2-й группы – увеличение дозы моксонидина до 0,6 мг/сут.

На фоне комбинированной терапии эналаприлом и нифедипином пролонгированного действия (1-я группа), эналаприлом и моксонидином (2-я группа) в значительной степени снижались САД и ДАД ($p < 0,001$) (табл. 1). При офисном измерении АД отличный результат зафиксирован у 68%, хороший – у 20% больных 1-й группы и у 64% и 24%, соответственно, больных 2-й группы. Отличный гипотензивный эффект по данным СМ АД в 1-й группе был достигнут у 64% пациентов, хороший – у 20% и удовлетворительный – у 16%. Во 2-й группе больных отличный результат зафиксирован у 52%, хороший – у 16%, удовлетворительный – у 8% и неудовлетворительный – у 24%.

Крупномасштабные исследования продемонстрировали важность жесткого контроля АД, особенно у данной категории больных, что ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости, летальности и улучшением прогноза [18]. Различия исходных параметров, оцениваемых при СМ АД, между группами, вероятно, объясняются недостоверно более высоким уровнем АД и незначительно большим количеством пациентов с АГ 3-й степени в 1-й группе. При мониторинге АД в обеих группах выявили достоверное уменьшение среднесуточных, среднедневных значений САД и ДАД. Средненочные показатели снизились у пациентов 1-й группы на 18% ($p < 0,001$), у пациентов 2-й группы – на 7% ($p < 0,05$). На фоне терапии эналаприлом с нифедипином пролонгированного действия отмечено достоверное уменьшение среднесуточной ЧСС преимущественно за счет ночного компонента. Это связано, вероятно, с действием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, обладающего антиаритмо-

Таблица 1. Влияние терапии эналаприлом в комбинации с нифедипином пролонгированного действия (1-я группа) и моксонидином (2-я группа) на клинико-лабораторные показатели у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
САД, мм рт.ст	166,2±4,0	127,8±2,0 ^b	155,3±2,4	130,6±2,0 ^b
ДАД, мм рт.ст	106,0±1,6	85,4±1,5 ^b	102,2±1,3	87,6±1,0 ^b
Индекс массы тела, кг/м ²	31,9±0,8	31,4±0,7	33,9±1,0	34,0±1,0
Окружность талии, см	102,1±1,9	102,8±2,0	106,50±2,3	106,2±2,2
ОХС, ммоль/л	6,1±0,3	6,4±0,3	6,1±0,2	6,3±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,0±0,2	2,2±0,2	1,6±0,1	1,7±0,1 ^c
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,2	3,9±0,2	4,0±0,2	4,0±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,5±0,1 ^a	1,4±0,1	1,6±0,1 ^a
ОХС-ХС ЛПВП / ХС ЛПВП	3,0±0,2	2,9±0,2	3,1±0,3	3,3±0,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6±0,2	4,8±0,2	5,3±0,3	4,5±0,2 ^a
Глюкоза через 2 ч после ОТГ, ммоль/л	6,1±0,5	6,2±0,4	6,5±0,4	6,0±0,3
Гликированный гемоглобин, %	7,6±0,2	7,8±0,1	7,7±0,1	7,5±0,2

Здесь и в табл. 2 – 4 достоверность различий указана в сравнении с показателями до терапии внутри групп: а – $p < 0,05$; б – $p < 0,001$; в сравнении с показателями на фоне терапии между группами: с – $p < 0,05$; d – $p < 0,001$

Таблица 2. Влияние терапии эналаприлом в комбинации с нифедипином пролонгированного действия (1-я группа) и моксонидином (2-я группа) на показатели СМ АД у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 25)			2-я группа (n = 25)		
	Исходно	Через 6 мес	Δ , %	Исходно	Через 6 мес	Δ , %
САД _{сутки} , мм рт.ст.	151,6±3,3	127,1±1,8 ^b	-16	141,1±2,0 ^c	131,6±2,2 ^a	-7
ДАД _{сутки} , мм рт.ст.	94,3±1,9	79,3±1,6 ^b	-16	88,3±1,3 ^c	80,2±1,5 ^b	-9
ЧСС _{сутки} , уд./мин	78,7±2,0	76,4±1,7 ^a	-3	77,0±1,5	74,8±1,5	-3
ИБ _{сад} сутки, %	80,5±5,5	29,7±4,0 ^b	-63	63,7±4,7 ^c	42,4±5,1 ^b	-33
ИБ _{дад} сутки, %	74,0±4,5	34,6±4,4 ^b	-53	62,3±4,3	40,0±4,5 ^b	-36
V _{сад} сутки, мм рт.ст.	16,3±0,9	15,9±0,7	-2	15,5±0,6	16,6±0,8	7
V _{дад} сутки, мм рт.ст.	12,4±0,5	12,5±0,7	0,1	12,1±0,5	12,9±0,7	7

генным и стабилизирующим ЧСС эффектами (за счет торможения освобождения катехоламинов и устранения гипокалиемии) [19], и отсутствием влияния на ЧСС пролонгированной формы нифедипина [20]. Во 2-й группе пациентов также выявлена тенденция к снижению ЧСС (на 3%), что, вероятно, обусловлено действием эналаприла, так как имеющиеся данные об урежающем ритм эффекте моксонидина противоречивы [19, 21]. Исходно повышенное ПД в 1-й группе на фоне терапии нормализовалось, причем достоверно изменилось ПД за ночь по сравнению со 2-й группой: 17 и 3%, соответственно. Показатели нагрузки давлением (ИБ, ИПГ) более выражено уменьшились в группе пациентов, получавших эналаприл и нифедипин пролонгированного действия. В группе эналаприла с моксонидином положительная

достоверная динамика отмечена по ИБ САД, ДАД за сутки, день, по ИБ САД за ночь и по ИПГ САД и ДАД за день. ИБ по САД и ДАД за ночь уменьшился в 1-й группе на 59,38% и во 2-й – на 22,4% ($p < 0,05$). ИПГ по САД за ночь более значимо снизился в 1-й группе (на 78%, $p < 0,05$); ИПГ по ДАД за ночь увеличился во 2-й группе (на 3%), а в 1-й группе уменьшились (на 62%). Комбинация эналаприла и нифедипина пролонгированного действия оказывала положительное воздействие и на суточный профиль АД. Количество пациентов с СИ по типу dipper, non-dipper, over-dipper и night-peakers в 1-й группе до терапии было 6 (24%), 15 (60%), 2 (8%) и 2 (8%) по САД и 13 (52%), 10 (40%), 1 (4%) и 1 (4%) по ДАД, на фоне лечения – 19 (76%, $p < 0,05$), 4 (16%, $p < 0,05$), 1 (4%) и 1 (4%) по САД и 17 (68%), 4 (16%,

Таблица 3. Влияние терапии эналаприлом в комбинации с нифедипином пролонгированного действия (1-я группа) и моксонидином (2-я группа) на структурно-функциональные параметры миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ММЛЖ, г	249,2±10,0	177,4±7,8 ^b	234,9±12,3	174,2±7,2 ^b
ИММЛЖ, г/м ²	125,4±7,9	89,7±5,8 ^b	121,4±6,2	90,1±3,7 ^b
ОММЛЖ, г/м ²	204,1±13,8	143,0±8,8 ^b	183,0±13,9	152,7±10,5 ^a
НММЛЖ, %	31,2±8,6	29,2±6,5	43,5±13,9	20,1±4,9
Е/А, усл.ед.	1,0±0,1	1,1±0,03 ^a	1,0±0,1	1,1±0,1 ^a
Еi/Ai, усл.ед.	1,7±0,1	2,1±0,1 ^b	1,8±0,1	2,0±0,1 ^a
ВИР, мс	95±2,5	74±2,0 ^b	92±3,0	70±1,7 ^b
ФВ, %	57,9±2,1	69,2±1,7 ^b	61,4±1,7	68,7±1,5 ^a
Типы ремоделирования:				
норма	4	12	5	13
эксцентрическая ГЛЖ	8	3	6	3
концентрическая ГЛЖ	11	4	9	3
концентр. ремоделирование	2	6	5	6

Таблица 3. Влияние терапии эналаприлом с нифедипином пролонгированного действия (1-я группа) и моксонидином (2-я группа) на агрегационную активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
АДФ (1,25 мкг/мл), светопропускание, %	33,6±6,4	21,5±6,2	53,9±8,1	16,4±8,6 ^a
АДФ (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	55,5±5,6	52,8±6,2	61,4±5,5	46,1±5,1 ^a
АДФ (5 мкг/мл), светопропускание, %	61,7±4,7	68,2±5,1	69,2±5,1	56,1±6,4 ^a
Адреналин (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	38,0±6,6	41,5±7,3	44,2±6,7	49,2±5,6
Адреналин (5 мкг/мл), светопропускание, %	45,2±7,4	50,6±7,2	54,7±7,0	58,7±5,7
Коллаген (10 мг/мл), светопропускание, %	74,4±6,9	63,6±5,1 ^a	74,5±5,4	71,2±4,2
Спонтанная агрегация, размер агрегатов, усл.ед.	0,9±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1

$p < 0,05$), 3 (12%) и 1 (4%) по ДАД. Изменения СИ во 2-й группе были, соответственно, следующими: исходно – 10 (40%), 12 (48%), 2 (8%), 1 (4%); на фоне терапии – 10 (40%), 11 (44%), 2 (8%), 2 (8%) по САД; исходно – 15 (60%), 4 (16%), 5 (20%), 1 (4%) и на фоне лечения – 12 (48%), 7 (28%), 5 (20%) и 1 (4%) по ДАД. В динамике количество пациентов во 2-й группе с СИ non-dipper стало больше, а dipper меньше по сравнению с количеством больных с данными типами СИ в 1-й группе ($p < 0,05$). На фоне 6-месячной терапии по другим параметрам достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Исходные показатели вариабельности АД находились в пределах нормы и не изменились на фоне терапии в обеих группах (табл. 2).

Таким образом, комбинация эналаприла и нифедипина пролонгированного действия оказывала более значимое воздействие на показатели нагрузки давлением. На ее фоне отмечены нормализация суточного профиля АД, снижение пульсового давления, что кос-

венно свидетельствует о дополнительном органопротективном эффекте и позитивном влиянии на ремоделированные сосуды [14].

Гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ являются важными прогностическими факторами, повышающими риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности [22]. В нашем исследовании гипертрофию ЛЖ диагностировали у 76% пациентов 1-й группы и у 60% – 2-й. Через 6 мес терапии ИММЛЖ уменьшился на 28% в 1-й группе и на 26% во 2-й ($p < 0,001$) и находился в пределах нормы у 72% больных 1-й и у 76% больных 2-й группы. Отмечено снижение ММЛЖ на 29% (1-я группа) и 26% (2-я группа) за счет уменьшения ТЗС ЛЖ на 16% и 15% ($p < 0,001$) и ТМЖП на 17% и 16% ($p < 0,001$), соответственно. Одновременно это сопровождалось нормализацией геометрии ЛЖ (табл. 3). Результаты исследований подтверждают, что именно диастолические свойства определяют функциональный резерв сердца и толерантность

к нагрузкам [23]. При эхокардиографии диастолическая дисфункция выявлена у 72 и 64% больных 1-й и 2-й групп, соответственно. На фоне терапии отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ: ВПР уменьшилось на 22 и 24% ($p < 0,001$), соотношение Е/А возросло на 10% в каждой группе ($p > 0,05$), соотношение E_i/A_i увеличилось на 24% ($p < 0,001$) и 11% ($p < 0,05$) в 1-й и 2-й группах, соответственно. Результаты эхокардиографии в динамике в 1-й и 2-й группах значительно не различались (табл. 3). ГЛЖ, процессы его ремоделирования с развитием диастолической дисфункции зависят не только от тяжести, длительности гемодинамической нагрузки, стажа АГ, но и связаны с активацией симпатно-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и гиперинсулинемией [24]. Гипотензивная терапия, блокируя указанные механизмы, оказывает кардиопротективное действие и улучшает тем самым прогноз у пациентов с АГ при МС. Для АГ при МС характерна неадекватная гемодинамической нагрузке ГЛЖ. В нашем исследовании комбинированная гипотензивная терапия не оказала существенного воздействия на НММЛЖ, что, вероятно, связано со сложным и многокомпонентным патогенезом ГЛЖ у данной категории больных [4, 24].

Гипотензивные средства не влияли на показатели ожирения – индекс массы тела и объем талии. После окончания 6-месячной комбинированной гипотензивной терапии в обеих группах пациентов достоверно повышался уровень ХС ЛПВП ($p < 0,05$). Изменения других показателей липидного спектра на фоне комбинированной терапии были статистически незначимыми (табл. 1). На фоне терапии уровень триглицеридов во 2-й группе был достоверно ниже, чем в 1-й группе пациентов ($p < 0,05$). Улучшение липидного спектра у больных 1-й и 2-й групп, вероятно, связано с положительным влиянием нифедипина пролонгированного действия и моксонидина [25].

До лечения среднее содержание глюкозы натощак и через 2 ч после ОТГ во всех группах больных было в пределах нормы. На фоне терапии эналаприлом и нифедипином пролонгированного действия достоверных изменений углеводного обмена не отмечено. Во 2-й группе пациентов отмечено значимое снижение тощакового уровня глюкозы на 15% ($p < 0,05$) (табл. 1). Предполагается, что моксонидин влияет на имидазолиновые рецепторы поджелудочной железы, улучшает секрецию инсулина, повышает чувствительность инсулиновых рецепторов, оптимизирует процессы утилизации глюкозы и тем самым корректирует основное звено патогенеза метаболического синдрома – инсулинорезистентность [26]. Межгрупповых различий параметров углеводного обмена в динамике не выявлено.

Адреналин, АДФ и коллаген являются основными индукторами агрегации тромбоцитов, которая воз-

никает вследствие связывания этих веществ со специфическими рецепторами на тромбоцитах [27]. Усиление агрегационной активности тромбоцитов у больных МС обусловлено глубокими нарушениями липидного обмена, активацией перекисного окисления липидов, усилением синтеза в стенке сосудов фактора Виллебранда и интенсификацией образования в тромбоцитах тромбосана A_2 [1]. В нашем исследовании агрегация тромбоцитов до начала терапии усиливалась в обеих группах больных под влиянием АДФ в концентрациях 2,5–5 мкг/мл и коллагена в концентрации 10 мкг/мл. К концу терапии агрегационная активность тромбоцитов при комбинированной терапии эналаприлом и моксонидином нормализовалась, уменьшаясь при добавлении АДФ в концентрациях 1,25, 2,5 и 5 мкг/мл на 19–70% ($p < 0,05$). Коллаген-индуцированная агрегация к концу терапии осталась повышенной в обеих группах, хотя при комбинированной терапии эналаприлом и нифедипином пролонгированного действия степень агрегации тромбоцитов (оцениваемая по кривой светопропускания в ответ на коллаген) уменьшалась на 15%. В обеих группах степень спонтанной и индуцированной агрегации (устанавливаемая по кривым среднего размера агрегатов) находилась в пределах нормы до и после гипотензивной терапии (табл. 4).

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на агрегацию тромбоцитов. В ряде исследований отмечено достоверное снижение агрегации, в других – отсутствие влияния [28, 29]. Вероятно, положительные изменения агрегационной способности тромбоцитов в нашей работе при комбинированной терапии обусловлены действием нифедипина пролонгированного действия и моксонидина. Антиагрегантное действие блокаторов кальциевых каналов возникает за счет нарушения кинетики ионов кальция, блокирования α -адренорецепторов, фосфодиэстеразы цАМФ, торможения продукции тромбосана A_2 в тромбоцитах и стимуляции образования простагличина в эндотелии сосудов [30]. Антиагрегантное действие агонистов имидазолиновых рецепторов обусловлено прямым действием на рецепторы мембран тромбоцитов, снижением концентрации эндотелина, тромбосана A_2 , ингибитора активатора плазминогена и повышением уровня оксида азота [31].

Переносимость комбинаций использованных препаратов была в целом хорошей. В обеих группах побочные эффекты зафиксированы у 7 (28%) пациентов. В 1-й группе больных отмечено по 3 случая редкого сухого кашля, гиперкалиемии, тахикардии, по 2 – артериальной гипотензии, гиперемии кожи и ощущения жара. Во 2-й группе выявлено 4 случая редкого сухого кашля, 2 – сухости во рту и по 1 – гиперкалиемии,

гиперкреатининемии, диспепсии, общей слабости, сонливости. Побочные эффекты не потребовали отмены терапии или коррекции дозы препаратов по причине их незначительной выраженности и/или преходящего характера.

Заключение

Таким образом, данные комбинации могут быть рекомендованы для лечения АГ в рамках МС, так как способствуют достижению целевого уровня АД (в 64% случаев на фоне терапии эналаприлом и нифедипином пролонгированного действия, в 52% случаев при при-

менении эналаприла и моксонидина), обладают сопоставимым кардиопротективным действием и благоприятно влияют на метаболизм. Комбинация эналаприла с нифедипином пролонгированного действия обладает выраженной гипотензивной эффективностью, оказывая более значимое воздействие на показатели нагрузки давлением, нормализуя суточный профиль АД и снижая пульсовое давление, и уменьшает агрегацию тромбоцитов под влиянием коллагена, а терапия эналаприлом в сочетании с моксонидином оказывает благоприятное действие на параметры углеводного обмена и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Литература

1. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Международный медицинский журнал* 2002;5(5):413–5.
2. Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная эффективность и безопасность современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента моксиприла и спираприла у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом. *Кардиология* 2006;(1):43–9.
3. Логачева И.В., Шустова Е.Н., Морозова Н.И. Возможности применения фозиноприла для коррекции основных проявлений метаболического синдрома у женщин с артериальной гипертензией. *Тер арх* 2005;(3):60–4.
4. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В., Оганов Р.Г. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска. *Кардиология* 2005;(11):11–6.
5. Мычка В.Б., Чазова И.Е. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2004.
6. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Наумов М.М., Беспарточный Б.Д. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция с помощью сиофора и немедикаментозных методов. *Фарматека* 2004;(5):58–62.
7. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Оценка эффективности моксиприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка (исследование ЭНИГМА). *Consilium-medicum* 2005;7(приложение 1):22–5.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О. Комбинированная гипотензивная терапия – современный взгляд на проблему. *Кардиоваск тер профилак* 2004;(4):12–8.
9. Проект рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6 (приложение 2): 2–26.
10. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваск тер профилак* 2004;3(3 приложение 1):105–20.
11. Яськова К.Н., Мычка В.Б., Масенко В.П. и др. Использование инсулинмодифицированного внутривенного глюкозотолерантного теста для диагностики инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом. *Клин лаб диагн* 2003;(11):13–5.
12. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *J Clin Chem* 1972;18(5):499–502.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации*. М.: ВНОК; 2004.
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. *Артериальное давление в исследовательской и клинической практике*. М.: Реафарм; 2004.
15. Адашева Т.В., Хруленко С.Б., Задонченко В.С. и др. Клиническая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла у больных с метаболическими факторами риска. *РМЖ* 2003;11(2):62–5.
16. Шиллер Н. *Клиническая эхокардиография*. М.: Мир; 1993.
17. Диденко В.А., Симонов Д.В. Особенности гипертонического сердца при артериальной гипертензии, сочетающейся с синдромом инсулинорезистентности. *Клин мед* 1999;(6):28–32.
18. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
19. Венгеровский А.И. *Лекции по фармакологии для врачей и провизоров*. Томск: STT; 2001.
20. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum* 2006;8(11): 113–7.
21. Трусов В.В., Аксенов К.В., Чернышова Т.Е. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. *Кардиоваск тер профилак* 2007;(4):13–9.
22. Мартынова А.Г., Кодочигова А.И., Киричук В.Ф., Ермолаев А.А. Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы. *Клин мед* 2005;(8):32–6.
23. Глотов М.Н., Мазур Н.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1994;(1):89–93.
24. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. *Артериальная гипертензия* 2002;8(1):12–6.
25. Мартынов А.И., Остроумов О.Д., Мамаев В.И. и др. Влияние гипотензивных препаратов на метаболизм липидов. *Клиническая медицина* 2001;(8):8–11.
26. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. *Метаболический синдром*. М.: Реафарм; 2004.
27. Муляр А.Г., Гасанов М.Т., Ющук Е.Н. и др. Рецепторная регуляция активности тромбоцитов. *Эксп клин фармакол* 2004;(1):61–8.
28. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum* 2004;6(9):663–8.
29. Кириченко Л.Л., Дворянчикова Ж.Ю., Шарандак А.П. и др. Влияние моноприла на дисфункцию эндотелия у больных артериальной гипертензией. *Журнал Сердечная недостаточность* 2004;5(5):249–51.
30. Карпов Ю.А. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: снижение артериального давления и дополнительные благоприятные эффекты. *РМЖ* 2006;14(20):1484–8.
31. Мычка В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия на фоне избыточного веса: особенности терапевтического подхода. *Пробл эндокринол*. 2006;52(5):5–10.