

УДК 615.035, 615.036.8

Л.И. Абаева, Р.А. Давидович, А.Б. Баулидзе
ЦНИИ Кардиологии Минздрава Азербайджанской Республики, г. Баку

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Исследовалась антигипертензивная эффективность и влияние на некоторые показатели метаболического обмена фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (10) мг и антагониста кальция амлодипина у 57 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени, ассоциированной с метаболическим синдромом (МС). Показано, что проведенная 16 недельная терапия наряду с адекватным контролем артериального давления сопровождалась положительными изменениям в липидном спектре плазмы крови, что позволяет рекомендовать использование данной комбинации у больных АГ, ассоциированной с МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, лизиноприл, амлодипин.

В международных исследованиях показано, что антигипертензивная монотерапия эффективна лишь у 30-50% пациентов артериальной гипертензией (АГ), даже при АГ I–II степени [1,2]. Комбинированная терапия вносится в качестве приоритетного подхода в публикуемые обновленные рекомендации по лечению АГ, составленные экспертами авторитетных кардиологических ассоциаций мира [3,4]. Особую актуальность представляет проблема подбора комбинированной антигипертензивной терапии у лиц с сопутствующими факторами риска, в том числе с метаболическими нарушениями[5]. К препаратам, обладающим наиболее благоприятным метаболическим профилем, относят, в первую очередь, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция (АК) что делает их комбинацию одной из самых перспективных для лечения больных с АГ и метаболическим синдромом (МС) [6].

Целью работы была оценка гипотензивной эффективности и переносимости комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и АК амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией I–II степени, ассоциированной с МС.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 57 больных АГ I–II степени (по классификации ВНОК, 2001) с признаками МС (30 мужчин и 27 женщин). Средний возраст пациентов составил 52.35 ± 6.02 года, давность АГ $5,8 \pm 0,9$ года. У всех пациентов присутствовали признаки абдоминального ожирения: соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) в среднем $0,98 \pm 0,07$, масса тела в среднем $97,8 \pm 3,5$ кг. Все пациенты имели показатель индекса массы тела (ИМТ), превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил $33,2 \pm 2,7$ кг/м². У всех пациентов наблюдали дислипидемию с преимущественным повышением уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) разной степени выраженности. У 23 пациентов толерантность к глюкозе была нарушена. Критериями исключения из исследования являлись симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность. Объективные данные о состоянии пациентов были получены при физикальном обследовании, а также с помощью методов эхо- и электрокардиографии. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью прибора МнСДП-2 (Россия) в стандартном режиме. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени “нагрузки давлением” (ИВ САД, ИВ ДАД); средние значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, день и ночь; вариабельность АД. По данным СМАД, больные были распределены на следующие типы суточного профиля АД: диппер (39,6%); нон-диппер (50,0%); найт-пикер (10,4%). До начала исследования и через 16 недель проведено определение в крови содержания общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, уровня глюкозы (оценивали уровень глюкозы в венозной крови натощак и через 2 ч после приема per os 75г глюкозы) и инсулина. Общий ХС, ХС ЛПВП, ТГ определяли на анализаторе “FR 901” (Финляндия). Исследование являлось открытым, последовательным. Проводилась 16 недельная терапия фиксированной комбинацией генерических лизиноприла 10 мг и амлодипина 5 мг (экватор, «Гедеон- Рихтер», Венгрия).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи компьютерной программы Statistica версии 6,0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия-U Вилкоксона. Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На фоне проведенной комбинированной антигипертензивной терапии (10мг лизиноприла + 5мг амлодипина) полный гипотензивный эффект (или нормализация АД) отмечен у 79,2% больных и частичный эффект – у 20,8%. На фоне лечения также была

отмечена положительная динамика суточных профилей АД (табл.). Так, число больных-дипперов (66,7%) увеличилось за счет уменьшения больных с типом нон-диппер (33,3%) и исчезновения типа найт-пикер как для САД, так и для ДАД. На фоне комбинированной терапии снижение среднесуточных величин САД составило от 20 до 41 мм рт. ст. ($35,3 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), а среднесуточных величин ДАД – от 9 до 24 мм рт. ст. ($16,3 \pm 2,5$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Исходно нарушения липидного обмена имели 86,7% включенных в исследование пациентов. Преобладали смешанные типы дислипидемии.

Таблица

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии лизиноприлом и амлодипином (M±m)

| Показатель | Исходные данные | На фоне терапии | Динамика, D% |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Среднесуточные: | | | |
| САД, мм рт. ст. | 170,4±2,9 | 135,2 ±2,8*** | -20,8 |
| ДАД, мм рт. ст. | 105,5±2,7 | 88,3±2,5** | -16,3 |
| ИВ САД, % | 80,4±2,3 | 35,4±1,2*** | -55,9 |
| ИВ ДАД, % | 85,1±2,9 | 40,8±1,7*** | -52,1 |
| Среднедневные: | | | |
| САД, мм рт. ст. | 166,2±4,8 | 138,6±3,1*** | -16,6 |
| ДАД, мм рт. ст. | 107,9±3,5 | 92,0±2,5** | -14,7 |
| ИВ САД, % | 83,4±2,6 | 39,3±1,4*** | -52,9 |
| ИВ ДАД, % | 87,9±3,0 | 43,6±1,5*** | -50,4 |
| Средненочные: | | | |
| САД, мм рт. ст. | 141,5±3,8 | 120,2±2,9** | -15,1 |
| ДАД, мм рт. ст. | 93,2±3,1 | 77,8±2,1** | -16,5 |
| ИВ САД, % | 73,4±2,1 | 33,9±1,2*** | -53,8 |
| ИВ ДАД, % | 77,4±2,5 | 35,7±1,4*** | -53,9 |
| Средняя ЧСС, уд/мин: | | | |
| сутки | 72,5±2,1 | 70,2±2,3 | -2,3 |
| день | 76,5±2,9 | 72,5±3,2 | -0,5 |
| ночь | 64,0±2,5 | 62,4±3,1 | -2,5 |
| СНС САД, % | 11,0±0,6 | 14,2±0,7** | +29,1 |
| СНС ДАД, % | 12,6±0,4 | 14,8±0,5* | +17,5 |
| Величина утреннего подъема: | | | |
| САД, мм рт. ст. | 48,3±1,9 | 35,2±1,4** | -27,1 |
| ДАД, мм рт. ст. | 20,5±0,7 | 15,4±0,5** | -24,9 |

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными. Здесь и в табл. 2: (+) – прирост показателя; (-) – уменьшение его.

На фоне 16-недельной комбинированной терапии отмечено значимое улучшение липидного обмена (рис.). Отмечено уменьшение содержания ТГ с $2,09 \pm 0,87$ до $1,49 \pm 0,93$ ммоль/л, ($D = -0,59$; $p < 0,05$) и ЛПОНП с $0,95 \pm 0,39$ до $0,66 \pm 0,46$ ($D = 29$; $p < 0,05$). Мы наблюдали достоверное снижение уровня ОХС с $5,91 \pm 1,12$ до $4,28 \pm 1,89$ ммоль/л ($D = -1,63$; $p < 0,01$) и его основной транспортной единицы – ЛПНП – с $3,95 \pm 1,06$ до $2,06 \pm 1,77$ ммоль/л ($D = -1,89$; $p < 0,01$) (рис.), что, вероятно связано с улучшением катаболизма ЛПНП. Достоверно увеличились ЛПВП – с $1,01 \pm 0,28$ до $1,47 \pm 0,43$ ммоль/л ($D = 0,46$; $p < 0,001$). На фоне проводимой терапии не наблюдалось существенной динамики показателей углеводного обмена, массы тела и антропометрических показателей.

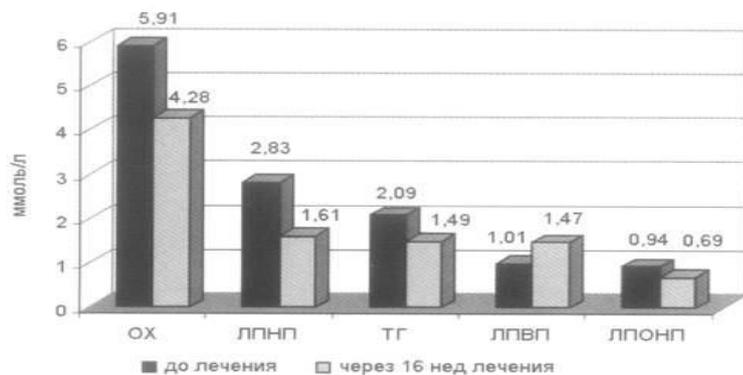


Рис. Влияние комбинированной терапии лизиноприлом и амлодипином на липидный обмен.

Выбор антигипертензивной терапии в современной кардиологии – это индивидуализация подхода к пациенту в зависимости от факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний. Особую проблему представляет проблема подбора антигипертензивной терапии у лиц с сопутствующими факторами риска, в том числе с метаболическими нарушениями. Поскольку у больных АГ с МС важное прогностическое значение имеет не только эффективный контроль АД, но и нормализация его суточной вариабельности, изменение которой наблюдается у большинства больных с АГ и МС и является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска, особый интерес представляет влияние антигипертензивных препаратов и их различных комбинаций как на показатели углеводного и липидного

обмена у пациентов с МС, так и динамику показателей суточного профиля АД. Отметим, что проведенная терапия комбинацией ингибитора АПФ лизиноприла с АК амлодипином у исследуемых нами больных сопровождалась не только положительными изменениями в липидном спектре плазмы крови, но и наряду с адекватным контролем АД достоверно снизила исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток и существенно улучшила исходно нарушенный профиль АД.

Таким образом, данные настоящего исследования позволяют еще более укрепить мнение о том, что, сочетанное применение ингибитора АПФ с АК, и, в частности лизиноприла с амлодипином может быть обоснованно рекомендовано в качестве комбинированной терапии первой линии больным АГ, ассоциированной с МС.

Уклюдчення

Комбинация ингибитора АПФ (лизиноприл) и АК (амлодипин) обладает достаточно высоким гипотензивным действием, а также существенно улучшает исходно нарушенный профиль АД у больных АГ в сочетании с МС. На фоне проведенной комбинированной терапии произошли также положительные изменения в некоторых метаболических показателях (в липидном спектре плазмы крови), что позволяет рекомендовать использование данной комбинации у больных АГ, ассоциированной с МС.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Будут разработаны новые схемы комбинированного лечения больных артериальной гипертензией, ассоциированной с МС.

Література

1. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. и др. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2003 г.). //Кардиология, 2003.- № 12.- стр. 91-103.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савченко М.В. и др. Подходят ли комбинированные антигипертензивные препараты для начальной терапии гипертонической болезни? //Кардиология, 2001.- № 6.- с. 80-87.
3. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2004.-с.47
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guideline Committee.// J. Hypertension 2003.- № 21.-1011-1053.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome.// Diabetes care 2001.- 24.- 683-9.
6. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). // JAMA 2002.- 288.- 2981-97.

Уферати

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО АСОЦІЮЄТЬСЯ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Абасова Л.І., Дашдаміров Р.Л., Бахшалієв А.Б.

Досліджувалася антигіпертензивна ефективність і вплив на деякі показники метаболічного обміну фіксованої комбінації інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту лизиноприлу (10) міліграм і антагоніста кальцію амлодипину (5 міліграм) у 57 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) I-II ступеня, що асоціюється з метаболічним синдромом (МС). Показано, що проведена 16-тижнева терапія разом з адекватним контролем артеріального тиску супроводжувалася позитивними змінам в ліпідному спектрі плазми крові, що дозволяє рекомендувати використання даної комбінації хворих АГ, що асоціюється з МС.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, лизиноприл, амлодипин.

Стаття надійшла 16.11.10 р.

COMBINED PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

Abasova L.I., Dashdamirov R. L., Bahshaliev A.B.

The study was undertaken to evaluate the antihypertensive effect and influence on some metabolic data of combined therapy of a fixed combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril (10 mg) and the dihydropyridine calcium blocker amlodipine (5 mg) in 57 patients with arterial hypertension stage I-II, associated with metabolic syndrome. After 16 weeks of therapy it was found the optimal blood pressure (BP) lowering during a day on a long-term basis. Moreover, antihypertensive effect was accompanied with positive influence on some data's of lipid metabolism, which permits the use this combination in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, lisinopril, amlodipine.