

УДК 616.12 – 008.331.1 – 085 – 008.9 : 57.08'114 /.115  
**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ  
ПАЦИЕНТОВ**

**Журавлева Л.В., Ильченко И.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

Благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) широко используются в клинической практике. Общепризнанными показаниями к их назначению являются лечение артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), больным, перенесшим острый инфаркт миокарда (ИМ), особенно при наличии систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), диабетическая и недиабетическая нефропатия и некоторые другие паренхиматозные заболевания почек [1].

ИАПФ являются препаратами выбора при лечении больных с метаболическим синдромом (МС), поскольку их метаболически нейтральное и органопротективное действие было доказано результатами крупных многоцентровых исследований: CAPPP, NOPE, UKPDS, ABCD, FACET, ELSA, PREVENT, AASK, ELVERA [4].

Патогенетические механизмы действия иАПФ многообразны: благодаря их действию снижается в крови концентрация ангиотензина II - мощного вазоконстриктора, повышается содержание брадикинина и почечных простагландинов, оказывающих вазодилатирующее действие, в результате чего уменьшается периферическое сопротивление сосудов. Также была обнаружена способность иАПФ повышать чувствительность тканей к инсулину, а в некоторых исследованиях выявлено их прямое гипохолестериновое действие. При изучении влияния иАПФ на функцию эндотелия был обнаружен возможный механизм их ангиопротективного действия, заключающийся в восстановлении баланса эндотелиальных вазоактивных факторов, при блокаде синтеза ангиотензина II и стимуляции выработки эндотелием оксида азота, в результате чего нормализуется тонус сосудов [4,5].

Считается, что эффекты липофильных иАПФ должны быть более выраженными, так как они легче, чем гидрофильные препараты, проникают в ткани и потому более эффективно подавляют чрезмерную активность тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако, данные литературы, касающиеся клинического значения липофильности иАПФ, противоречивы и прямых доказательств в пользу такого предположения немного. Например, не обнаружено существенных различий в клинической эффективности липофильного иАПФ эналаприла и гидрофильного препарата лизиноприла. С другой стороны, у больных АГ высоколипофильный иАПФ рамиприл, вызывает более выраженное уменьшение массы гипертрофированного ЛЖ, чем менее липофильный препарат эналаприл [2].

По своим фармакокинетическим особенностям рамиприл относится к липофильным пролекарствам с преимущественно почечной элиминацией. Клиническая эффективность рамиприла существенно отличается от всех известных иАПФ, что позволяет предполагать дополнительные (плейотропные) эффекты этой молекулы.

Выбор наиболее эффективного препарата зависит от ведущего патогенетического механизма АГ, так как в поддержании высокого уровня артериального давления (АД) участвуют различные прессорные системы. При лечении АГ целью антигипертензивной терапии является не только достижение целевых уровней АД - менее 140/90 мм рт. ст., а у больных с МС и сахарным диабетом (СД) - менее 130/80 мм рт. ст., но и положительное влияние на регресс патологических изменений в органах-мишенях. При МС наряду с активацией симпато-адреналовой системы (САС) ведущими механизмами формирования АГ являются активация РААС, повышение внутриклеточной концентрации кальция в результате мембранной патологии и формирование инсулинорезистентности (ИР). Многокомпонентность проявлений МС определяет основные требования к назначаемым

антигипертензивным препаратам, которые должны оказывать пролонгированное действие в течение суток, нормализовать суточный профиль АД, способствовать регрессу поражения органов-мишеней и обладать метаболически положительным и/или нейтральным эффектом [4].

**Целью** работы было изучение гипотензивной активности и метаболического влияния терапии рамиприлом в виде монотерапии и в составе комбинированного с гидрохлоротиазидом препарата (Тритаце® и Тритаце плюс®, Sanofi Aventis) у пациентов с АГ на фоне МС.

**Материал и методы.** Было обследовано 40 пациентов с АГ 1-2 степени, характеризовавшейся стойким повышением АД, требующей постоянной гипотензивной терапии. Среди них 19 мужчин и 21 женщина в возрасте от 35 до 67 лет (средний возраст  $48,89 \pm 2,16$  года) с длительностью АГ от 2 до 13 лет (в среднем  $6,93 \pm 1,98$  года). Продолжительность исследования составила 3 месяца с индивидуальным титрованием доз антигипертензивных препаратов. Критерием включения было соответствие рекомендациям International Diabetes Federation (IDF) 2005 г. для верификации МС. В исследование были включены пациенты, которые придерживались низкокалорийной диеты (1200 ккал/сутки) и соблюдали физически активный образ жизни (ходьба не менее 30 минут в день).

Обследованные больные были распределены случайным образом на две равные группы ( $n=20$  в каждой группе), сопоставимые по возрасту, полу, длительности АГ, критериям включения. В качестве антигипертензивного средства пациенты первой группы получали рамиприл (Тритаце®) в режиме монотерапии в стартовой дозе 5 мг однократно в сутки. В контрольные сроки (3 недели, 3 месяца от начала лечения) при недостаточном гипотензивном эффекте дозу препарата увеличивали последовательно максимально до 10 мг/сут. Пациенты второй группы получали комбинированный препарат рамиприл и гидрохлоротиазид (Тритаце плюс®) с титрованием дозы для достижения необходимого гипотензивного эффекта от 5/12,5 мг до максимальной 10/25 мг в сутки.

**Дизайн исследования.** Пациенты обследовались по единой программе трижды - до лечения, через 3 недели и 3 месяца терапии для оценки гипотензивного, симпатолитического и метаболических эффектов препаратов. Физикальное обследование включало характеристику антропометрических показателей: рост и вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ) согласно формуле Кетле, окружность талии (ОТ) и объем бедер (ОБ), степень ожирения устанавливали по классификации ВОЗ (1997). Гипотензивный эффект оценивали при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью системы "Meditech" АВРМ-04 (Венгрия). Активность симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма (СР) - по вариабельности СР (ВСР) с помощью суточного мониторинга электрокардиограммы (СМЭКГ) регистратором «РИТМ» (Украина). С помощью общепринятых лабораторных методов исследования проводился биохимический анализ крови, с определением концентрации мочевины, креатинина, содержание трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), показателей свертывающей системы крови. Для оценки параметров углеводного обмена исследовали колебания гликемии в течение суток; ИР диагностировали по расчетному индексу НОМА-IR, уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и индекс атерогенности (ИА) — общепринятым расчетным методом; фенотип гиперлипидемии оценивали по классификации D.S. Fredrickson (1965). Пуриновый обмен характеризовали по концентрации мочевой кислоты энзиматическим (уриказным) методом.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы MS Excel v 7.0 с использованием критерия Стьюдента, за минимальный уровень значимости

принято  $p < 0,05$ . Полученные данные сравнивали с результатами обследования 14 практически здоровых добровольцев, составивших группу контроля.

**Результаты и обсуждение.** Первоначальное снижение уровня АД в первые три недели терапии у пациентов обеих групп происходило параллельно. Коррекция первоначальной дозы лекарственных средств потребовалась в 1-й группе в 41%, во 2-й группе в 28% случаев, причем в этой группе динамика соотношения назначаемых доз, составивших препарат компонентов, до конца периода наблюдения не изменялась.

Достижения целевого уровня АД через 3 месяцев терапии у пациентов с АГ 1-2 степени и МС в 1-й группе удалось достичь в 71%, а во 2-й группе - у 78% пациентов, что, в принципе, характеризует сопоставимую гипотензивную эффективность используемых препаратов.

В процессе 3-х месячной терапии больным 1-й группы, получавшим Тритаце®, чаще требовалась коррекция дозы препарата как в сторону повышения из-за недостаточной первоначальной эффективности, так и в сторону ее уменьшения, если при назначении максимальной дозы 10 мг происходило неадекватное снижение АД. В то же время, при использовании комбинированного гипотензивного препарата Тритаце плюс® во 2-й группе необходимость перевода пациентов на прием увеличенной дозы комбинации возникала реже, в основном в первый месяц терапии, а в последующие сроки наблюдения гипотензивная эффективность препарата не изменялась, и коррекция дозы не требовалась.

Ускользание терапевтического эффекта при монотерапии рамиприлом укладывается в современные представления об особенностях фармакодинамики препаратов рецепторного уровня воздействия. Однако снижение терапевтической эффективности описано и при применении гипотензивных средств других фармакологических групп, когда на фоне длительного приема препарата происходит усиление активности механизмов, противодействующих понижению АД. Отсутствие феномена ускользания на фоне применения комбинированного препарата не наблюдалось, вероятно, потому, что одновременное использование средств двух различных фармакологических групп приводит к воздействию на различные патогенетические механизмы гипертензии и способствует ослаблению механизмов противодействия снижения АД, возникающих при монотерапии [3].

При оценке гипотензивного эффекта в обеих группах не установлено негативного влияния на циркадность колебаний АД в условиях подбора адекватной дозы препаратов. Установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток при их регулярном приеме. Кроме того, не было зарегистрировано какого-либо действия применявшихся препаратов на частоту сердечных сокращений (ЧСС) как в дневные, так и в ночные часы.

Переносимость терапии в 1-й и 2-й группах больных была удовлетворительной и сопоставимой, а клиническое состояние пациентов значительно улучшилось в обеих группах.

При оценке динамики вегетативного дисбаланса у пациентов с АГ на фоне МС в начале лечения при проведении СМЭКГ было выявлено преобладание симпатических влияний на сердечный ритм. К окончанию срока наблюдения за пациентами через 3 месяца терапии в обеих группах значительно улучшался баланс чередования периодов симпатикотонии и парасимпатикотонии, что свидетельствовало об определенных вегетостабилизирующих эффектах препаратов.

Известно, что у пациентов с МС повышается риск тромбообразования в связи с гиперагрегацией тромбоцитов, гиперкоагуляцией и гипофибринолизом [1]. По данным литературы, у пациентов с АГ и МС повышается концентрация фибриногена, что является фактором высокого риска тромбообразования [8]. В нашем исследовании отклонений показателей плазменного гемостаза от нормальных величин у пациентов с АГ и МС не выявлялось как в начале наблюдения, так и под влиянием проводившегося лечения.

От развивающейся при МС ИР зависит большинство клинических проявлений заболевания, поскольку с нарушением биологического действия инсулина уменьшается утилизация глюкозы клетками периферических тканей и возникает гиперинсулинемия. При назначении гипотензивных средств у пациентов с МС важно учитывать их влияние на ИР и углеводный обмен.

До начала терапии у 7 больных (17,5%), включенных в исследование (3 пациента 1-й группы и 4 пациента 2-й группы), выявлялись нарушения углеводного обмена (4 пациента – нарушение толерантности к углеводам, 3 пациента – СД 2 типа в стадии субкомпенсации). Через 3 месяца терапии с используемыми гипотензивными препаратами в обеих группах не происходило увеличение числа пациентов с нарушениями углеводного обмена (табл.1).

Исходно ИР имела место в 100% случаях больных 1-й и 2-й групп. Под влиянием проводимого лечения изменений показателя ИР - индекса НОМА-ИР у обследованных больных не происходило (табл.1).

Таблица 1 Показатели углеводного обмена у обследованных больных в динамике лечения (M±m)

Показатель	Контроль (n=14)	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=20)		
		До лечения	Через 3 недели	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 недели	Через 3 месяца
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,22±0,09	5,02±0,22*	5,16±0,19*	5,19±0,25*	5,53±0,30*	5,39±0,22*	5,48±0,20*
Инсулин натощак, мкЕД/мл	16,12±1,26	25,23±5,46*	22,78±5,78*	20,15±2,88*	23,04±3,55*	26,73±5,34*	24,92±3,49*
НОМА-ИР	2,14±0,08	6,51±1,48*	5,54±1,48*	5,37±0,99*	5,81±1,09*	6,20±1,00*	6,19±0,95*

Примечание:

\* - достоверность различий (p<0,05) по сравнению с исходными значениями

При лечении пациентов с МС проводился мониторинг основных метаболических показателей. Несмотря на то, что под влиянием проводимого лечения не происходило ухудшений показателей углеводного обмена, тем не менее, учитывая имеющиеся нарушения, характерные для МС, состояние углеводного обмена при необходимости коррегировалось диетой и гипогликемическими средствами.

Для большинства пациентов с МС характерна атерогенная дислипидемия, предрасполагающая к быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза и ишемической болезни сердца, в связи с чем, актуальным является своевременное выявление и коррекция данных нарушений [7].

У обследованных больных с АГ и МС в 80% (32 пациента) диагностировались дислипидемия IIa и IIb типов.

Под влиянием комплексного лечения с использованием, в том числе и гиполипидемических препаратов, отмечалась определенная положительная динамика липидного спектра за счет увеличения фракции ЛПВП у больных 1-й группы на 11% (p>0,05), снижением уровней ОХ на 6% (p>0,05) и ЛПОНП на 4% (p>0,05) у пациентов 2-й группы. В связи с этим отмечалась и улучшение интегративного показателя, отражающего склонность к развитию и прогрессированию атеросклероза, - индекса атерогенности (соответственно у пациентов 1-й и 2-й групп: до лечения 4,52±0,13 и 4,64±0,11 (p<0,05); через 3 месяца терапии: 3,74±0,15 и 3,87±0,12 (p<0,05); контроль 1,98±0,10).

Таким образом, у пациентов обеих групп под влиянием лечения происходила оптимизация липидного профиля, характеризовавшаяся положительной динамикой проатерогенных фракций липидов и индекса атерогенности, что может быть результатом уменьшения трансформации ЛПВП в ЛПНП в печени, и косвенно свидетельствовать о повышении защитных свойств мембраны гепатоцитов (табл.2).

Таблица 2

Изменения биохимических показателей  
обследованных больных в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n=14)	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=20)		
		До лечения	Через 3 недели	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 недели	Через 3 месяца
ОХ, ммоль/л	4,02± 0,09	6,56± 0,48*	5,92± 0,33*	5,24± 0,25*	6,53± 0,30*	5,79± 0,32*	5,48± 0,20*
ЛПНП, ммоль/л	1,89± 0,19	3,53± 0,21*	2,98± 0,46*	2,15± 0,18*	3,64± 0,25*	2,73± 0,34*	2,62± 0,49*
ЛПВП, моль/л	2,12± 0,04	2,10± 0,16*	1,96± 0,18*	1,97± 0,15*	2,03± 0,09*	1,98± 0,11	1,86± 0,05*
ЛПОНП, ммоль/л	0,15± 0,04	0,48± 0,08	0,32± 0,08	0,28± 0,06	0,52± 0,07	0,38± 0,06	0,29± 0,06
ТГ, ммоль/л	0,86± 0,08	1,91± 0,06*	1,42± 0,08	1,22± 0,07	1,78± 0,06	1,62± 0,04	1,20± 0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л	239,25± 19,12	364,76± 24,18*	348,73± 32,62*	359,82± 25,39*	388,64± 22,54*	370,54± 38,61*	372,16± 25,68*

Примечание:

\* - достоверно при  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями

У пациентов с АГ и МС часто выявляется гиперурикемия, имеющая неблагоприятное прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем, при выборе гипотензивного препарата для лечения АГ у данной категории больных необходимо учитывать их влияние на уровень мочевой кислоты крови [6]. Считается, что лекарственные средства, не вызывающие нарушений обмена липидов и углеводов, как правило, не нарушают метаболизм пуринов. Это относится к иАПФ и к агонистам имидазолиновых рецепторов [1]. Исходно гиперурикемия была выявлена у 9 пациентов (12,5%) – у 4 пациентов 1-й группы и 5 пациентов 2-й группы. На фоне проводимого лечения количество пациентов с гиперурикемией не менялось.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния проводимой терапии на содержание мочевой кислоты в крови пациентов с МС и АГ.

До настоящего времени нет однозначного мнения о первопричине патогенетических нарушений при МС, однако доказано, что индуцирующим фактором как ИР, так и всего МС чаще является ожирение, которое в свою очередь также может вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину [8].

В течение 3-месячного периода наблюдения не было зарегистрировано изменения антропометрических параметров у пациентов обеих групп (ИМТ,  $кг/м^2$  у больных 1-й и 2-й групп соответственно: до лечения  $31,48 \pm 2,82$  и  $32,26 \pm 2,46$ ; через 3 месяца  $30,75 \pm 3,08$  и  $31,15 \pm 2,62$ ; контроль  $22,06 \pm 1,64$  ( $p > 0,05$ )).

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что комплексное лечение с использованием в качестве антигипертензивных средств монотерапии

рамприла (Тритаце®) и комбинации рамприла с гидрохлоротиазидом (Тритаце плюс®) у пациентов с АГ на фоне МС, хорошо переносится больными, имеет сопоставимые гипотензивный и симпатолитический эффекты, не оказывает негативного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены, оптимизирует баланс симпатических и парасимпатических влияний на ВРС.

#### **Выводы.**

1. Терапия иАПФ рамприлом как в виде монопрепарата (Тритаце®), так и в сочетании с гидрохлоротиазидом (Тритаце плюс®) оказывают сопоставимый гипотензивный эффект и имеет хорошую переносимость у пациентов с АГ и МС.
2. Терапия с использованием Тритаце® и Тритаце плюс® не оказывает негативного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены, и проявляет вегетостабилизирующее действие.
3. Достаточная гипотензивная активность, хорошая переносимость и метаболическая нейтральность позволяют широко использовать данные препараты для лечения АГ у больных с МС.

#### **Список литературы**

1. Бритов А. Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении метаболического синдрома /А. Н. Бритов, Т. В. Апарина, Д. В. Небиеридзе, О. А. Гомазков //Вопросы медицинской химии.-2011.-№5.-С.509-519.
2. Джанашия П. Х. Роль состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании артериальной гипертензии у лиц с синдромом инсулинорезистентности /Джанашия П.Х., Диденко В.А.// Российский кардиологический журнал. - 2010. - № 6. - С. 14-19.
3. Маколкин В. И. Интенсивный контроль артериального давления предупреждает поражение почек у больных сахарным диабетом (по результатам исследования ADVANCE) / В. И. Маколкин // Кардиология. - 2011. - № 2. - С. 91-95.
4. Селюк М.Н. Комбинированная антигипертензивная терапия. Приоритеты сегодня /Селюк М.Н., Козачок Н.Н. // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2.– С. 51–55.
5. Benetos A. Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and treated hypertensive subjects over a 6-year period /Benetos A., Adamopoulos C., Burean J. //Circulation.- 2012. - V. 105. - № 10. - P. 1202-1207.
6. Desideri G. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese patients /Desideri G., De Simone M., Iughetti I. and al. // J. Clinic. Endocrinol. Metabolic. – 2005. – Vol. 90. – P. 3145–3152.
7. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) /Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. //Eur. Heart J.- 2011.- 32(14): 1769–1818.
8. Resnick L. M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders / L. M. Resnick // Am. J. Hypertension. - 2013. - V.6.-№ 4.-P. 123- 124.

### **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Журавлева Л.В., Ильченко И.А.

**Ключевые слова.** Артериальная гипертензия, метаболический синдром, лечение

**Резюме.** Представлены результаты лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома с использованием в комплексном лечении в качестве гипотензивных средств монопрепарат рамиприл и комбинацию рамиприла с гидрохлоротиазидом. Установлена хорошая переносимость, достаточная гипотензивная эффективность, отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмена, вегетостабилизирующее действие терапии, что дает возможность для широкого применения этих препаратов при лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями.

## **МЕТАБОЛІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ**

Журавльова Л.В., Ільченко І.А.

**Ключові слова.** Артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, лікування

**Резюме.** Надані результати лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі метаболічного синдрому з використанням у комплексному лікуванні гіпотензивних засобів монопрепарат раміпріл та комбінацію раміпрілу з гідрохлоротиазидом. Встановлена задовільна переносимість, достатня гіпотензивна ефективність, відсутність негативного впливу на вуглеводний, ліпідний, пуріновий обміни, вегетостабілізуюча дія терапії, що дає змогу до широкого використання цих препаратів при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними розладами.

## **THE METABOLIC CONTROL OF HYPERTENSIVE PATIENTS TREATMENT**

Zhuravlyova L., Ilchenko I.

**Key words.** Arterial hypertension, metabolic syndrome, treatment.

**Abstract.** The results of treatment of the patients with arterial hypertension based on metabolic syndrome with use of such hypotensive medications as sole ramipril and combination of ramipril with hydrochlorothiazide are represented in this article. There are good tolerance, hypotensive effectiveness, absence of negative influence on carbohydrate, lipid and purine metabolism, vegetative stabilizing effect, which allow implementation of these drugs to the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic abnormalities.