

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ - ПРАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА И ЛИЗИНОПРИЛА

Р.А.Юсифли, А.Б.Бахшалиев, Р.И.Джафаров; Научно-исследовательский институт имени Ак. Дж.М.Абдуллаева

Несмотря на определенные мнения прошедших веков, относительно состояния так называемого в настоящее время метаболический синдром (МС), основные сведения об этой болезни были представлены в 1988 году Г.Ривеном и была названа "метаболический X синдром" (1).

При различных эпидемиологических исследованиях у более 25% общего населения, более 60% с артериальной гипертензией и более 80% с СД 2-го типа был выявлен МС (2,3).

МС является серьезным фактором риска, связанным друг с другом смешанными осложнениями. В результате у больных с МС очень рано, многократно чаще и усиленно развиваются ИБС, цереброваскулярные осложнения, почечные нарушения, СД 2-го типа (4).

Все это создает необходимость нормализации артериального давления, уменьшения резистентности к инсулину, устранения гипергликемии и дислипидемии с применением нелекарственного и лекарственного лечения, направленного против каждого компонента МС.

Артериальная гипертензия является не одним симптомом МС, а фактором, играющим важную роль в его патогенезе, развитии и углублении, отличающимся актуальностью диагностики и лечения (5).

Повышение активности симпатической нервной системы при артериальной гипертензии более углубляет резистентность к инсулину, являющемуся основным симптомом МС (6).

Его длительное течение способствует постепенному повышению сопротивления периферических сосудов, а это в свою очередь способствует доставке глюкозы к тканям и в связи с затруднением утилизации, повышению резистентности к компенсаторной гиперинсулинемии и инсулину. С другой стороны, при повреждении и дисфункции эндотелия, дислипидемии и в условиях нарушения обмена углеводов, артериальная гипертензия усиливает процесс атеросклероза, проходящий в сосудах и облегчает возникновение серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульты и др.) (2).

Основные требования к гипотензивным лекарственным средствам применяемым в лечении артериальной гипертензии при МС - не положительное действие обмена липидов и углеводов, понижение резистентности тканей к инсулину, продолжительное сохранение эффективного контроля АД (140/90 мм.рт.ст., у больных сахарным диабетом 130/80 мм.рт.ст.), защита органов-мишеней от повреждения, сохранение в течение 24-х часов гипотензивного действия одного приема для улучшения лояльности приема препарата (7).

В настоящей клинической практике, несмотря на большой выбор гипотензивных препаратов, которые дают возможность длительное время контролировать АД, не все они рекомендуются для лечения артериальной гипертензии у больных МС. В особенности, отрицательное действие некоторых лекарств имеется на нарушенный углеводный и липидный обмен.

В некоторых случаях из-за действия тиазидных диуретиков, широко используемых в лечении артериальной гипертензии, развивается гиперкалиемия, что является причиной снижения синтеза инсулина. С другой стороны, наблюдаются и такие действия, при которых тиазидные диуретики способствовали повышению общего холестерина и липопротеидных холестеринах низкой концентрации (ЛПНП ХС) и снижению количества липопротеидных холестеринах высокой концентрации (ЛПВП ХС) в крови (8,9).

Имеются сведения, относительно которых действие данных препаратов уменьшает чувствительность тканей к инсулину. Поэтому, у больных СД и МС наблюдается ухудшение течения болезни или возникновение новых состояний болезни. Все это ограничивает использование в особенно высокой дозе тиазидных диуретиков (более 25 мг). Из препаратов тиазидной группы было установлено наименьшее отрицательное действие только индапамидина.

Деятельность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) снижается от действия бета-адреноблокаторов, что способствует уменьшению осложнений артериальной гипертензии – инсультов, инфаркта миокарда, однако было отмечено и создание условий для гипергликемии уменьшением бета-адреноблокаторами синтеза инсулина,

отрицательное действие к липидному обмену. Если у больных СД, принимающих бета-адреноблокаторы из-за различных причин (голодание, тяжелая физическая работа, прием значительной дозы гипогликемических препаратов и др.) возникнет состояние гипогликемии, могут возникнуть такие опасные состояния как запаздывание установления диагноза в связи с уменьшением клинических симптомов гипогликемии (тахикардия, потливость, тремор и др.) и углубление гипогликемии, ослабляющей в это время мобилизацию глюкозы из печени.

Одновременно, у больных с СД и МС, отрицательное действие бета-адреноблокаторов на течение часто встречающейся периферической ангиопатии требует осторожности.

Оптимальным средством, отвечающим условиям, требуемым для лечения артериальной гипертензии у больных МС, сегодня являются препараты АПФ. Наряду с предотвращением ремоделизации миокарда и сосудистой стенки и уменьшением дисфункции эндотелия, антиатеросклеротическим действием, из-за вазодилаторной способности и повышения чувствительности тканей к инсулину способствует утилизации глюкозы, что играет важную роль в патогенезе больных с заболеваниями ССС.

При проведении многих исследований было установлено, что АПФ уменьшает количество триглицеридов, глюкозы в крови (10).

При многих исследованиях наблюдалась нейтральность по отношению к метаболическим процессам со стороны другой группы препаратов, наряду с высоким антигипертензивным, антиишемическим и антиаритмическим действием антагонистов Са⁺ (11, 12).

В последние годы Европейское сообщество гипертензии (ЕСГ), Европейское сообщество кардиологов (ЕСК) в своих современных рекомендациях дают предпочтение комбинированному использованию антигипертензивных препаратов, как в лечении артериальной гипертензии у всех больных, так и у больных с СД и МС.

В самых лучших случаях посредством монотерапии у 50-60% больных удается длительное время контролировать АД (13). При повышении АД это связано с ролью не одного фактора, а нескольких факторов. С другой стороны, для получения нужного эффекта в монотерапии наряду с использованием высокой дозы одного препарата, учитывая образование действии, целесообразным является комбинация малых доз препаратов с действующим механизмом. Фиксация комбинированных препаратов в составе одной таблетки и продолжение гипотензивного действия в течение 24 часов, облегчает прием лекарства, повышает лояльность лечения самых важных факторов.

Завершенное в 2005 году исследование АСЪОТ, охватывающее до 200 тыс. больных, показывает более положительное воздействие антагонистов Са⁺ в комбинации с АПФ для прогноза артериальной гипертензии по сравнению с комбинацией бета-адреноблокатор и диуретиков. Понижилось кардиоваскулярная смерть на 24%, все коронарные состояния на 14%, инсульты на 23%. При применении этой комбинации по сравнению с комбинацией бета-адреноблокатор+диуретиков количество нововыявленного СД понижилось до 30% (14).

Выявление повышенного АД у больных СД и МС является немедленным показанием к комбинированному антигипертензивному лечению, потому что у этих лиц большая вероятность возникновения повреждения органов-мишеней и чаще встречается "рефракторность" монотерапия. Основным препаратом при комбинированном лечении является АПФ с антагонистами Са⁺ (15).

Привлекает внимание препарат Амлипин (компания World Medicine, Амлодипин 5 мг+ Лизиноприл 5 мг), отвечающий вышеприведенным требованиям.

Лекарство легко всасывается через желудочно-кишечную систему, ее гипотензивное действие начинается медленно и продолжительное полувыведение обеспечивается терапевтическим действием в течение 24 часов.

Амлодипин бецилат, являющийся составной частью препарата Амлипин, является представителем третьего рода антагонистов Са⁺. Наряду с нейтральностью к обмену углеводов, липидов, оказывает положительное клиническое действие при ИБС и периферических ангиопатиях, при часто встречающемся МС, СД. При повышении деятельности симпатoadреналовой системы не образует рефлекторной тахикардии.

Лизиноприл – представитель поколения ингибиторов АПФ, находящийся в составе препарата Амлипин, непосредственно воздействует на подверженные биотрансформации в печени. Учитывая

его гидрофильность, он не распространяется на жировые ткани, другие ткани, создает высокую концентрацию в сосудистой стенке. При исследовании ТРОПЦИЙ было установлено, что его гипотензивное действие выше, чем у гидрохлортиазидов.

232 больных ожирением и АГ разделились на 2 группы: I группе дали - лизиноприл 10-20-30 мг, II группе - гидрохлортиазид и 12 недель проводили их наблюдение. Нормализация АГ более всего было в лизиноприловой группе и этого добились дозой 10 мг/день (у 57% больных). А в группе гидрохлортиазида возникла необходимость повышения дозы до 25-50 мг (у 71% больных), известно положительное действие этого состояния на метаболический процесс (16). Крупномасштабные исследования, наряду с эффективным гипотензивным АПФ препаратом лизиноприла, показали их кардиопротективное и нефропротективное действие у больных СД.

Целью исследования является изучение эффективности и безопасности фиксированного комбинированного препарата Амлипина, амлодипина с лизиноприлом в лечении артериальной гипертонии у больных МС.

Методы и материалы. Для исследования были привлечены 23 больных обоих полов (12-женщин, 11-мужчин). Больные в возрасте 40-66 лет ($52, 13 \pm 7, 74$ года).

Для наблюдения были привлечены больные стенокардией напряжения выше II ФК, хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК, почечной недостаточностью и сложными, гиподинамическими значимыми нарушениями ритма, СД 2 типа. У 11 больных АГ - I степени, 12 больных - АГ II степени. Диагноз метаболического синдрома поставлен на основании критерий (апрель 2005 год) ИНТЕРНАЦИОНАЛ ДИАБЕТЕС ФЕДЕРАЦИОН (ИДФ) (17).

Абдоминальное ожирение (размер пояса у мужчин 94 см, у женщин более 80 см) и наличие менее 4 факторов:

- а) Триглицериды $>1,7$ ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- б) ЛПВП ХС $<1,03$ у мужчин, у женщин $<1,29$ ммоль/л или специфическое лечение;
- в) САТ > 130 мм.рт.ст., ДАТ > 85 мм.рт.ст или антигипертензивное лечение;
- г) глюкоза натощак в венозной плазме крови $>5,6$ ммоль/л или ранее выявленный СД 2-го типа.

До начала исследования больным в течение одной недели никаких гипотензивных препаратов не назначали. В начале болезни были изучены анамнез, физикальные исследования, антропометрические данные относительно МС. Были проверены исследования ЭКГ, ЭхоКГ, уровень глюкозы в крови, количество ХС, ТГ и ЛПВП ХС.

В сидячем положении артериальное давление измерялось 3 раза, за основу был взят средний уровень. У 8 больных были проведены суточные мониторные исследования АД. Больные в неделю один раз привлекались к исследованию, измерялось АД. Каждый раз проводился опрос относительно сопутствующего действия препаратов.

В период наблюдения был проведен усиленный контроль за серьезным соблюдением больными здорового жизненного поведения, артериальной гипертонии и применения диетических средств против атеросклероза.

В зависимости от уровня АД, была установлена первичная доза Амлипина $1\sqrt{2}$ или 1 таблетка. Если после первых 3 недель, уровень АД будет выше 140/90 мм.рт.ст., доза будет двукратно увеличена (2 таблетки). Согласно мониторингу наблюдению учитывая то, что у больных МС АД в особенности выше ночью (нон дипперс), лекарство было назначено на вторую половину дня. Наблюдение проводилось 6 недель.

Анализ, полученные результаты: 23 больных завершили исследование. Несмотря на то, что у 3 больных (принимающих по 2 таблетки в день) наблюдались зуд в глотке и сухой кашель, это не стало причиной для приостановления лечения. Другого специфического сопутствующего действия не было выявлено.

В конце первых III недель у всех 9 больных артериальной гипертонией I степени АД 140/90 мм.рт.ст. и понизилось. Это возникло после приема $1\sqrt{2}$ таблетки у 7 больных, и 1 таблетки у 2 больных. В последующем продолжалось лечение начальными дозами.

В конце первых III недель у 2 больных артериальной гипертонией II степени АД понизилось до 140/90 мм.рт.ст., а 12 больным назначили 2 таблетки, в связи с тем, что результат не был получен (1 таблетка утром, 1 таблетка вечером).

В конце VI недели у 11 больных артериальной гипертонией II степени (80%) АД дошло до уровня предела, у остальных 3 больных были получены удовлетворительные результаты. В начале

лечения, когда САТ $158,48 \pm 7,74$ мм.рт.ст., ДАТ $98,91 \pm 5,43$ мм.рт.ст. было, уменьшаясь в конце VI недели у всех больных САТ составил $134,35 \pm 6,9$ мм.рт.ст, ДАТ $87,39 \pm 3,65$ мм.рт.ст. В целом у 20 больных (87%) АД достигло уровня предела.

Ни один из больных, находящихся под наблюдением не принимали гипополипидемические и гипогликемические препараты. Несмотря на это, наблюдалось улучшение количества ТГ, ЛПВП ХС и глюкозы в крови.

Количество ТГ в начале лечения было $2,00 \pm 0,2$ ммоль/л, а в конце VI недели лечения понизилось до уровня $1,93 \pm 0,18$ ммоль/л.

У мужчин и женщин в количестве ЛПВП ХС в определенной степени было повышение. В начале лечения у женщин ЛПВП ХС $1,03 \pm 0,08$ ммоль/л, а в конце $10 \pm 0,12$ ммоль/л, у мужчин повышаясь до $0,89 \pm 0,09$ ммоль/л стало $0,95 \pm 0,09$ ммоль/л. В начале количество сахара в крови было $6,01 \pm 0,35$ ммоль/л, затем уменьшилось до $5,93 \pm 0,39$ ммоль/л. Таким образом, проведенное нами исследование показало эффективность и безопасность препарата фиксированной комбинации амлодипина+лизиноприла (Амлипин) для лечения артериальной гипертензии у больных МС.

У 87% больных за 6 недель лечения достигли нужного уровня АД. Препарат не оказывал отрицательного действия на глюкозу в крови и уровень липидов, напротив, возникло определенное улучшение. Незначительное понижение глюкозы в крови может быть связано с облегчением доставки глюкозы в ткани, периферическим вазодилататорным действием компонентов препарата, увеличение чувствительности тканей к инсулину и более хорошим контролем диеты в период наблюдения.

У некоторых больных, получающих лечение, наблюдались зуд в глотке, чувство сухости, сухой кашель, возникающий в основном ночью, однако это не явилось причиной приостановления приема препарата.

Отека на лодыжках, являющегося характерным сопутствующим действием для амлодипиновых препаратов не наблюдалось. Это связано с уравниванием артериодилататорного эффекта, образуемого амлодипином от венодилататорного действия лизиноприла в этой области.

Литература:

1. Reaven G.M. "Role of insulin resistance in human disease." *Diabetes* 1988, 37: 1595-607.
2. Ford E.S. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002: 356-9.
3. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.2004.
4. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. *Клин. Мед.* 2005; 1; 4-9.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. "Метаболический синдром" М.2004-168 с.
6. Julius S. et al. "The homodynamic link between insulin resistance and hypertension" *J Hipertens* 1991; 9; 983-6.
7. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. "Метаболический синдром" М.2004.
8. Bauer J.H. et al. "Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. *Clin Pharmacol.*" *Ther.* 1981; 30; 35-43.
9. 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; 2981-9.
10. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. "Метаболический сердечно-сосудистый синдром" *Русский медицинский журнал* №2, 2001.
11. Gress T.W. "Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus" *Nengl Med* 2000; 342 (13); 905-12.
12. Van Zwieten P.A. "The metabolic syndrome therapeutic challenge." *University of Amsterdam.* 2005.
13. Brunner H.R., Menard J., Waeber B. et al. "Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, segmental monotherapy and drug combinations." *J Hypertens* 1990; 8; 3-11.
14. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. *Lancet published online Sept 4, 2005.*
15. Диагностика и лечение метаболического синдрома. *Российские рекомендации Москва* 2007.
16. Reisen E. et al. "Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled

trail. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY)" Study Group Hypert 1997; July 30; 140-5.

17. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. "Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы" *Consilium medicum* №9, 2005.