

АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Зияева Д.Ф., Қосимов З.О., Парпиева С.Б.,

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме

В последние два десятилетия изменилось представление о роли и функциях жировой ткани, которую теперь рассматривают не только как орган эндокринной регуляции энергетического баланса, но и как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II принадлежат к основным классам антигипертензивных препаратов, применяемых при лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. У каждого из представителей этой группы существуют клинико-фармакологические особенности и нюансы клинического применения. На основании их анализа предлагается алгоритм дифференцированного выбора конкретного препарата.

Ключевые слова: антигипертензивные препараты, воспаления, метаболический синдром.

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВ ТЕРАПИЯСИНИНГ ТАНЛАШ АЛГОРИТМИ

Зияева Д.Ф., Қосимов З.О., Парпиева С.Б.,

Андижан давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Сўнги йигирма йил ичида ёғ тўқималарининг роли ва функциялари концепцияси ўзгарди, бу нафақат энергия балансини эндокрин тартибга солиш органи, балки метаболизм касалликлари ва юрак-қон томир патологияларининг шаклланиши ўртасидаги ажралмас боғлиқлик сифатида қаралмоқда.

Ангиотензинни ўзгартирадиган фермент ингибиторлари ва ангиотензин II рецепторлари блокаторлари метаболик синдромли беморларда гипертензия даволашда ишлатиладиган антигипертензив дориларнинг асосий синфларига киради. Ушбу гуруҳ вакиллариининг ҳар бири клиник фойдаланишининг клиник ва фармакологик хусусиятларига ва нюансларига эга. Уларнинг таҳлили асосида маълум бир дори воситасини табақалаштирилган танлаш алгоритми таклиф этилади.

Калит сўзлар: гипертензив дорилар, яллиғланиш, метаболик синдром.

ALGORITHM FOR CHOICE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN METABOLIC SYNDROME AND ARTERIAL HYPERTENSION

Ziyaeva Dilyaram Fayzirakhmanovna, Kosimov Zafarbek Odiljon Ugli, Parpieva Salimakhon Bakizhanovna,

Andijan State Medical Institute.

✓ Resume

In the past two decades, the concept of the role and functions of adipose tissue has changed, which is now considered not only as an organ of endocrine regulation of energy balance, but also as an integral link between the formation of metabolic disorders and cardiovascular pathology.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers belong to the main classes of antihypertensive drugs used in the treatment of hypertension in patients with metabolic syndrome. Each of the representatives of this group has clinical and pharmacological features and nuances of clinical use. Based on their analysis, an algorithm for the differentiated choice of a specific drug is proposed.

Key words: antihypertensive drugs, inflammation, metabolic syndrome.

Актуальность

Известно, что при артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома выявляются выраженная дисфункция эндотелия сосудов (избыток вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров, прежде всего оксида азота), повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем (высокий уровень лептина), спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса, усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона (за счет гиперинсулинемии и сдавления почек жировой тканью), задержка жидкости и гиперволемия, повышенное со-

держание натрия и кальция в стенке сосудов, ночное obstructивное апноэ.

У подавляющего числа пациентов имеется инсулинорезистентность. У них наблюдаются раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к диастолической дисфункции миокарда, повышение жесткости крупных артерий, гипоперфузия в почках и микроальбуминурия). Типичными метаболическими нарушениями при артериальной гипертензии являются нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов, холестерина и мочевой кислоты. Все эти особенности существенно влияют на выбор гипотен-

живного препарата для коррекции артериального давления (АД) у больных с метаболическим синдромом.

Для пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом представляется принципиально важным обеспечить положительное влияние гипотензивных препаратов на адипокины, продуцируемые жировой тканью, которая сегодня рассматривается уже не как энергетическое депо, а как эндокринный и паракринный орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное действие на другие органы и системы организма. Среди более чем 50 адипокинов при ожирении наибольшая роль в патогенезе как самого ожирения, так и ассоциированных с ним заболеваний и состояний отводится резистину, грелину, висфатину, апелину, адипонектину, ФНО-альфа и интерлейкину 6.

Однако безусловно наиболее изученным и важным адипокином при ожирении является лептин – гормон, продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Через влияние на специфические рецепторы гипоталамуса лептин изменяет экспрессию нейротропических, регулирующих потребление и расход энергии в организме. При ожирении развивается компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина с развитием через механизм обратной связи лептинорезистентности (гиперлептинемии). Лептин обладает целым рядом эффектов, которые могут усугублять имеющиеся нарушения при артериальной гипертензии и ожирении (стимуляция симпатoadrenalовой системы, повышение скорости фиброза сердечной мышцы, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление инсулинорезистентности).

Вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора ЛС при различных заболеваниях имеют особую актуальность. Это определяется, с одной стороны, расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества новых ЛС, с другой – увеличением распространенности различных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого внимания к контролю эффективности и профилю безопасности ЛС [4,6,7].

Метаболический синдром (МС) представляет собой чрезвычайно важную и актуальную проблему, которая носит не только медицинский, но и социальный характер. Обусловлено это теми серьезными осложнениями, с которыми ассоциировано данное состояние [2,7]. Наличие МС в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений как у мужчин, так и у женщин. В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности МС, который объединяет в себе комплекс сердечно-сосудистых факторов риска: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию,

инсулинорезистентность. По данным различных авторов, среди лиц старше 30 лет распространенность МС составляет 10-30%, причем у женщин МС встречается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [1,3,5].

Цель исследования. Обосновать эффективность применения антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом на основе оценки их влияния на маркеры воспаления и инсулинорезистентность.

Материал и методы

В исследование было включено 111 больных (мужчины – 53, женщины – 58), имеющих АГ 1-2 степени и МС. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результат и обсуждения

Исходные показатели маркеров воспаления и инсулинорезистентности у больных АГ с метаболическим синдромом.

У больных АГ с МС исходный уровень БвСРБ составил 3,37 (2,3;6,4) мг/л, что на 36,5% выше аналогичного показателя в группе контроля ($p=0,001$). Уровень 1САС-1 исходно составил 331,6 (297,3;396,4) нг/мл, что достоверно выше на 29,2% аналогичного показателя в группе контроля ($p=0,003$). Исходный показатель индекса НОМА составил 3,82 (2,93;4,40), что превышает аналогичный показатель на 45,3% ($p=0,006$).

Выявлены достоверные половые различия: уровень БбСРБ у женщин был достоверно выше и составил 3,43 (2,74;6,31) мг/л, у мужчин – 3,17 (2,12;5,64) мг/л ($p=0,02$). Активность БбСРБ у женщин в постменопаузе составила 3,49 (2,59;7,0) мг/л и достоверно превышала аналогичный показатель в группе женщин до менопаузы 3,29 (2,63;6,38) мг/л ($p=0,04$). Активность БвСРБ у женщин в постменопаузе была достоверно выше, чем у мужчин ($p=0,03$). Курящие больные имели достоверно более высокую активность ИбСРБ 4,08 (2,96;7,04) мг/л по сравнению с некурящими лицами 2,92 (1,78;4,70) мг/л ($p=0,001$). Не были достоверными различия активности БэСРБ в зависимости от степени повышения АД ($p=0,74$). При наличии нарушений углеводного обмена уровень БэСРБ был достоверно выше ($p=0,021$).

Уровень 1САС-1 достоверно не различался у мужчин и женщин: 327,83 (276,47;365,9) нг/мл и 332,2 (298,09;396,37) нг/мл соответственно ($p=0,78$). Женщины в постменопаузальном периоде имели тенденцию к более высокому уровню 1САС-1 по сравнению с группой женщин в доменопаузальном периоде ($p=0,07$). Выявлено достоверное повышение активности 1САС-1 у курящих больных 344,23 (301,22;400,3) нг/мл по сравнению с некурящими 316,68 (268,92;376,2) нг/мл ($p=0,005$). Степень АГ не оказывала достоверного влияния на активность 1САС-1 ($p=0,09$). Наличие нарушений углеводного обмена также не влияло достоверно на уровень 1САС-1 ($p=0,62$).

Индекс НОМА достоверно не различался у мужчин и женщин: 3,78 (2,85;4,37) и 3,91 (3,10;4,52) соответственно ($p=0,76$). Индекс НОМА у женщин в менопаузальном периоде был достоверно выше: до менопаузы 3,44 (2,63;4,15) и в постменопаузе 4,02 (3,24;4,72) ($p=0,044$). При этом индекс НОМА у женщин до менопаузы был достоверно ниже по сравнению с мужчинами ($p=0,035$). Отмечена тенденция к повышению инсулинорезистентности у курящих больных по сравнению с некурящими лицами ($p=0,062$). При наличии нарушений углеводного обмена показатель инсулинорезистентности был достоверно выше ($p=0,038$).

Корреляционный анализ взаимосвязей биохимических маркеров с факторами сердечно-сосудистого риска и другими параметрами выявил достоверные прямые связи БэСРБ с курением ($r=0,28$, $p=0,001$),

женским полом ($\gamma=0,30$, $p=0,023$), менопаузой ($\gamma=0,32$, $p=0,016$), 1САМ-1 ($\gamma=0,35$, $p=0,009$), возрастом ($\gamma=0,38$, $p=0,002$), ИМТ ($\gamma=0,43$, $p=0,004$)/

Влияние антигипертензивных препаратов на показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обменов у больных АГ с метаболическим синдромом.

Показатели глюкозы натощак и инсулина, которые являются основой для расчета индекса НОМА, снизились на фоне ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла, имели тенденцию к снижению на фоне эналаприла и небиволола. Отмечена тенденция к снижению уровня глюкозы сыворотки крови через 2 часа после приема 75 г глюкозы под влиянием приема всех трех ИАПФ. При межгрупповом сравнении 3-х групп (ANOVA) зофеноприла, периндоприла и эналаприла через 12 недель лечения достоверных отличий друг от друга по динамике снижения показателя глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и инсулина не выявлено ($p=0,06$, $p=0,06$, $p=0,07$, соответственно).

Под влиянием зофеноприла, периндоприла и эналаприла выявлено достоверное снижение индекса НОМА на 34,2% (с 3,71 (2,8;4,2) до 2,44 (1,56;3,3) ($p=0,0064$)), на 15,6% (с 3,34 (2,6;4,0) до 2,82 (1,9;3,84) ($p=0,01$)) и на 16,9% (с 3,9 (2,9; 4,5) до 3,24 (2,72;3,96) ($p=0,03$)), соответственно (критерий Уилкоксона). Изменения индекса НОМА под влиянием небиволола не выявлены: 3,75 (2,7;4,3) до лечения и 3,4 (2,5;4,1) через 12 недель терапии ($p=0,62$) (критерий Уилкоксона).

При межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) через 12 недель лечения выявлено достоверное отличие друг от друга по динамике снижения индекса НОМА ($p=0,035$). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы зофеноприла с группами периндоприла и эналаприла было выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла по влиянию на индекс НОМА ($p=0,01$ и $p=0,02$, соответственно).

При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) статистически значимых различий между группами эналаприла и небиволола по динамике снижения показателя индекса НОМА через 12 недель лечения выявлено не было ($p=0,08$). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) различий группы периндоприла с группами эналаприла и небиволола по снижению показателя индекса НОМА через 12 недель лечения было выявлено преимущество периндоприла ($p=0,045$ и $p<0,05$, соответственно). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы зофеноприла с группой небиволола выявлено высоко достоверное преимущество зофеноприла по влиянию на снижение активности индекса НОМА ($p<0,001$).

Анализ влияния изученных антигипертензивных препаратов на показатели липидного профиля показал отсутствие достоверной динамики большинства оцениваемых параметров во всех группах наблюдения, за исключением достоверного снижения уровня ТГ на 15,6% на фоне зофеноприла ($p=0,04$) и на 19,9% на фоне периндоприла ($p=0,047$).

Небиволол не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов и на его фоне была отмечена тенденция к повышению уровня ХС ЛВП с 1,1 (0,98; 1,43) ммоль/л до 1,35 (1,12;1,82) ммоль/л ($p=0,055$) (критерий Уилкоксона).

Антигипертензивная эффективность и влияние на качество жизни антигипертензивных препаратов

Целевой уровень АД ($<140/90$ мм рт.ст.) по данным "офисных" измерений через 12 недель лечения был достигнут у 75,8% (22) больных на терапии зофеноприлом; у 78,3% (18) больных на терапии периндоприлом; у 69,2% (18) больных на терапии эналаприлом и у 74% (20) больных на терапии небивололом.

По данным офисного измерения АД максимальная степень снижения САД была в группе периндоприла и составила -20,0 (7,5;26,5) мм рт.ст., минимальная в группе эналаприла -10,0 (0;20,0) мм рт.ст. Степень снижения ДАД была сопоставимо одинакова во всех группах. ЧСС достоверно не изменилась на фоне ИАПФ и статистически значимо снизилась у больных, получавших небиволол с $74,9\pm 10,6$ до $62,4\pm 6,2$ в 1 минуту через 12 недель лечения ($p<0,005$).

Результаты СМАД подтверждают антигипертензивную эффективность всех изученных препаратов и достоверное снижение средних САД и ДАД во все временные промежутки, наиболее значимые на фоне ингибиторов АПФ периндоприла и зофеноприла. Достоверное снижение среднесуточных значений ЧСС отмечено в группе пациентов, принимавших небиволол - с $77,1\pm 9,4$ уд. /мин до $71,3\pm 8,3$ уд. /мин ($p=0,002$). Также по результатам СМАД отмечено улучшение суточного профиля АД: через 12 недель лечения количество больных с нормальным суточным профилем увеличилось в группе зофеноприла на 20,7%, в группе периндоприла на 21,8%, в группе эналаприла на 15,4% и в группе небиволола на 18,6%. Одновременно с этим доля больных с нарушениями суточного профиля на фоне терапии зофеноприлом, периндоприлом, эналаприлом и небивололом уменьшилась: "pop-dipper" на 17,3%, 13%, 11,6% и 7,5% соответственно, "night-peaker" - на 3,4%, 8,8%, 7,6% и 7,4% соответственно.

Таким образом, оценка динамики воспалительных показателей и инсулинорезистентности под влиянием лечения зофеноприлом, периндоприлом, эналаприлом и небивололом в зависимости от тенденций различий выявила однонаправленное изменение указанных параметров без статистически значимых отличий.

Вывод

Результаты работы показали, что у больных АГ с МС более значимо повышены уровни маркеров воспаления и инсулинорезистентности по сравнению с больными АГ без МС.

Доказано, что, наряду с высокой антигипертензивной эффективностью ингибиторы АПФ зофеноприл, периндоприл, эналаприл и высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол обладают дополнительными плейотропными свойствами и могут быть использованы для фармакологической коррекции нарушений активности маркеров воспаления и инсулинорезистентности.

Обоснована эффективность применения антигипертензивных препаратов у больных АГ с МС на основе изучения их влияния на маркеры воспаления и инсулинорезистентность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота - ключевой компонент кардиоренометаболического континуума // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008. №4:95-106.
2. Кузьмина Е.Р., Морозова Т.Е. Влияние антигипертензивной терапии на маркеры воспаления и инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Врач-аспирант. - 2014. - № 4.3 (65). - С. 388- 394.
3. Латыпова Е.Р., Морозова Т.Е. Активность С-реактивного белка у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, под влиянием небиволола // Сборник материалов XX Российского национального конгресса "Человек и лекарство", 15-19 апреля 2013.-С.91.
4. Boden-Albala B, Suzuki T, Hirata K et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: The Northern Manhattan Study (NOMAS). Am Heart J., 2008, Aug., 156 (2): 405-10.
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med, 2000, 342: 905-912.
6. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain:systematic analysis. Hypertension, 2001, 37: 250-254.
7. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. Curr. Med. Res. Opin., 2010, Mar., 26 (3): 615-29.

Поступила 09.11. 2020