

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.В. Кремнева^{1*}, О.В. Абатурова^{1,2}, С.В. Шалаев^{1,2}

¹ Тюменский институт терапии. 625000, Тюмень, 4 км Червишевского тракта, 7, корпус 1

² Тюменская государственная медицинская академия. 623023 Тюмень, Одесская ул., 54

Течение артериальной гипертензии (АГ) у больных метаболическим синдромом имеет особенности, заключающиеся в раннем поражении органов-мишеней, предрасположенности к тромбообразованию, рефрактерности к проводимой антигипертензивной терапии, высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений. В задачи лечения АГ у больных метаболическим синдромом входит не только достижение целевых уровней артериального давления, но и замедление поражения органов-мишеней, коррекция модифицируемых факторов риска и ассоциированных клинических состояний – компонентов метаболического синдрома, ишемической болезни сердца и др. Представлены результаты многоцентровых исследований по оценке клинической эффективности отдельных групп антигипертензивных препаратов, их влиянии на показатели метаболизма: инсулинорезистентность, уровни гликемии, мочевой кислоты, липидный спектр крови, способность предупреждать развитие кардиоваскулярных событий, сахарного диабета, почечной дисфункции.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, многоцентровые исследования.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):212-219

The features of antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome

L.V. Kremneva^{1*}, O.V. Abaturova^{1,2}, S.V. Shalaev^{1,2}

¹Tyumen Institute of Therapy. 4 km Chervishevsky tract 7-1, Tyumen, 623023 Russia

²Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 623023 Russia

Arterial hypertension (HT) in patients with metabolic syndrome has features (early damage of target organ, a predisposition to thrombosis, refractory to standard antihypertensive therapy, high cardiovascular risk). The aim of HT treatment in patients with metabolic syndrome includes not only the achievement of target blood pressure, but also a reduction of target organ damage, correction of modifiable risk factors and associated clinical conditions. Results of multicenter studies on assessment of clinical efficacy of groups of antihypertensive drugs, their effects on metabolic parameters, the ability to prevent the development of cardiovascular events, diabetes mellitus, and renal dysfunction are presented.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, arterial hypertension, antihypertensive therapy, multicenter studies.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):212-219

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nbabushkina@tokb.ru

Метаболический синдром (МС) – важная проблема современной медицины из-за широкой распространенности и существенного влияния его компонентов на развитие сердечно-сосудистых осложнений. МС включает абдоминальное ожирение (основной признак), инсулинорезистентность (ИР), артериальную гипертензию (АГ), нарушения углеводного и липидного обменов. АГ выявляется у 80% больных с ожирением.

Жировая ткань является эндокринным органом, в котором вырабатывается большое количество биологически активных субстанций: лептин, адипонектин, антагонисты инсулина, ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ангиотензин-превращающий фермент, ренин и др. [1]. Абдоминальное ожирение сопровождается дис-

функцией адипоцитов, что проявляется нарушением продукции многих адипокинов, в частности, повышением выработки лептина и снижением образования адипонектина. При взаимодействии лептина с рецепторами в гипоталамусе активируется симпатическая нервная система. Ее повышенная активность наряду с дефицитом адипонектина вызывает ИР и сахарный диабет (СД) 2 типа, а также дисфункцию эндотелия с повышенной продукцией вазоконстрикторов и недостаточным образованием вазодилататоров, что ведет к развитию стойкой АГ [1]. В условиях ИР усиливается синтез ангиотензина II, повышается реабсорбция натрия в почках, последнее вызывает задержку жидкости и развитие гиперволемии, повышение содержания натрия и кальция в стенке сосудов, предрасполагает их к спазму. И так, патогенетические механизмы развития АГ при МС включают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, дисбаланс секреции адипокинов, ИР, задержку в организме натрия и воды.

Дисбаланс секреции адипокинов при МС индуцирует хроническое воспаление, проявляющееся повышенной продукцией С-реактивного белка, интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α , молекул сосудистой и межклеточной адгезии; а также вызывает

Сведения об авторах:

Кремнева Людмила Викторовна – д.м.н., в.н.с. Тюменского института терапии

Абатурова Ольга Викторовна – д.м.н., в.н.с. того же института; профессор кафедры кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Тюменской государственной медицинской академии

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, гл.н.с. Тюменского института терапии; зав. кафедрой кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Тюменской государственной медицинской академии

повышение активности ингибитора активатора плазминогена, что предрасполагает к тромбообразованию [2].

Течение АГ при МС характеризуется ранним поражением органов-мишеней, предрасположенностью к тромбообразованию, рефрактерностью к проводимой терапии.

Основной целью лечения АГ у больных МС является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности, сердечной смерти). Для достижения этой цели необходимо не только снизить АД до целевого уровня, но и замедлить развитие изменений в органах-мишенях, проводить коррекцию имеющихся модифицируемых факторов риска и ассоциированных состояний – МС, СД, ишемической болезни сердца (ИБС), почечной дисфункции и др.

Большинство лиц с АГ и сопутствующим МС имеют высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. В этих случаях лечение сразу начинают с антигипертензивных препаратов, одновременно проводят мероприятия по коррекции других факторов риска – абдоминального ожирения, ИР, гипергликемии, дислипидемии и др. Целевой уровень АД у больных АГ с сопутствующим МС и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском составляет менее 140/90 мм рт.ст. У пациентов с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.), кроме немедикаментозных мер, при необходимости могут быть назначены антигипертензивные препараты в виде монотерапии, при этом лечение целесообразно начинать с ингибиторов АПФ (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). В остальных случаях для достижения целевых уровней АД используют комбинированную антигипертензивную терапию.

Антигипертензивные средства, применяемые для лечения больных с МС или СД, должны отвечать следующим требованиям: эффективно снижать АД на протяжении суток; не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен; обладать органопротективным действием; снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Для лечения АГ применяют 5 основных групп антигипертензивных препаратов: ИАПФ, БРА, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. Дополнительные группы антигипертензивных средств включают агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина, альфа-адреноблокаторы. Современные рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства основных групп антигипертензивных средств при условии адекватного снижения АД, а выбор препарата рекомендуют делать, исходя из дополнительных показаний к назначению конкретной группы средств.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИАПФ являются основной группой антигипертензивных средств, используемых в лечении АГ у больных с МС и с СД, т.к. указанные препараты оказывают положительное влияние на многие звенья патогенеза АГ: снижают активность симпатической нервной системы, РААС (как в плазме, так и в тканях), замедляют инактивацию брадикинина. ИАПФ не оказывают отрицательного воздействия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Некоторые представители ИАПФ могут существенно повышать экскрецию мочевой кислоты.

Препараты этой группы способны снижать ИР [3] и уровень постпрандиальной гликемии [4]. В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, ASCOT, HOPE зарегистрировано существенное уменьшение числа новых случаев СД среди больных, длительно получавших ИАПФ [5-7].

ИАПФ оказывают выраженное органопротективное действие: уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, замедляют ремоделирование и фиброз миокарда, нефроангиосклероз и развитие хронической почечной недостаточности. Согласно исследованиям AIRE, REIN, PROGRESS, ADVANCE, ИАПФ уменьшают альбуминурию и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений [8-11].

Кроме того, ИАПФ улучшают функцию эндотелия сосудистой стенки, оказывают антипролиферативное и антиатерогенное действие. Так, в исследованиях RHYLLIS, SECURE выявлено, что терапия ИАПФ уменьшает толщину комплекса интима-медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или манифестированным атеросклерозом [12, 13].

Ввиду выраженных органопротекторных свойств ИАПФ значительно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с МС, а также с СД. В исследованиях SOLVD, PROGRESS, ADVANCE, EUROPA, FACET терапия ИАПФ снижала риск развития ишемических событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, повторного мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [5, 10, 11, 14, 15].

Выделяют 3 группы ИАПФ в зависимости от химической структуры: содержащие SH-группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл), фосфинильную группу (фозиноприл). По гипотензивному эффекту препараты сопоставимы (ANBP 2 study) [16]. Большинство ИАПФ элиминируется почками, только 4 препарата (зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл) имеют двойной путь выведения – через почки и печень.

В связи с высокой гипотензивной эффективностью, метаболической нейтральностью, снижением ИР, высокими органопротекторными свойствами, уменьшением числа сердечно-сосудистых и ренальных осложнений при терапии ИАПФ, указанные препараты являются средствами первого выбора в лечении АГ у больных с МС и с нарушениями углеводного обмена.

Среди побочных эффектов ИАПФ наиболее часто встречается сухой кашель, ангионевротический отек. Другое негативное свойство ИАПФ, регистрируемое у части больных, – «ускользание» гипотензивного эффекта при длительном лечении.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

БРА (сартаны) так же, как и ИАПФ, подавляют РААС, но не влияют на систему брадикинина. Показания и противопоказания к назначению ИАПФ и сартанов одинаковы. Сартаны назначают 1 р/сут, т.к. эти препараты обладают длительным периодом действия. По гипотензивной эффективности ИАПФ и сартаны равнозначны, но последние имеют лучшую переносимость, т.к. не вызывают некоторых побочных эффектов, свойственных ИАПФ – кашля, ангионевротического отека.

Сартаны не оказывают отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены. Некоторые представители этой группы препаратов (лозартан) способны снижать уровень мочевой кислоты (LIFE study) [17]. Благодаря взаимодействию с PPAR-гамма рецепторами липофильные сартаны улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены. Так, лечение кандесартаном приводило к снижению частоты случаев вновь развившегося МС и СД у больных АГ (ALPIN study) [18]. Аналогичные данные об уменьшении случаев развития СД при терапии сартанами получены в исследованиях LIFE, VALUE [17, 19].

Сартаны оказывают кардио- и нефропротективное воздействие: уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, увеличивают продолжительность периода удержания синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, снижают выраженность альбуминурии и протеинурии, замедляют прогрессирование сердечной и почечной недостаточности (IRMA study) [20].

Длительное лечение сартанами (ирбесартан, телмисартан, кандесартан) сопровождалось уменьшением риска развития ряда неблагоприятных событий: времени до удвоения креатинина сыворотки крови, терминальной почечной недостаточности, частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности, смерти (VALUE, IRMA, IDNT, CHARM, ONTARGET) [19-23]. Снижение частоты эпизодов фибрилляции предсердий зарегистрировано в исследовании LIFE [17]. В исследованиях LIFE, IDNT, RENAAL показа-

на примерно равнозначная эффективность ИАПФ и сартанов в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений при лучшей переносимости сартанов [17, 21, 24].

Совместное применение ИАПФ и сартанов потенцирует антигипертензивное и органопротекторное действие препаратов, более эффективно снижает альбуминурию, риск развития случаев удвоения креатинина и терминальной почечной недостаточности [23]. Однако такая терапия требует тщательного контроля за уровнем калия в крови, и в настоящее время считается нерациональной.

Диуретики

Диуретики воздействуют на основные механизмы повышения АД у больных с МС: задержку натрия и жидкости, гиперволемию. Поэтому терапию диуретиками у этой категории больных считают патогенетически обоснованной. Как правило, используют тиазидовые диуретики. Однако тиазидовые диуретики способны вызывать целый ряд неблагоприятных воздействий: гипокалиемию, гипергликемию, при длительном применении в больших дозах могут индуцировать СД, негативно влияют на липидный и пуриновый обмены [25]. Однако диабетогенный эффект тиазидовых диуретиков зависит от дозы. Длительное (на протяжении 6 лет) лечение указанными препаратами в дозах менее 25 мг в/сут не сопровождалось увеличением частоты случаев вновь выявленного СД 2 типа (ARIC study) [26].

Для лечения АГ у больных с МС в последние годы широко используется метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик пролонгированного действия – индапамид. Индапамид не только эффективно снижает АД, не вызывает гипокалиемии, но также оказывает положительное влияние на углеводный, липидный, пуриновый обмены, причем метаболическая нейтральность препарата сохраняется после 9 и после 12 мес лечения (МИНОТАВР) [27].

Индапамид оказывает кардио- и нефропротекторное действие: уменьшает массу миокарда левого желудочка, снижает альбуминурию. Так, при лечении индапамидом соотношение содержания в моче альбумин/креатинин снижалось на 35%, а при лечении эналаприлом – на 39% (NESTOR) [28].

С учетом высокой антигипертензивной эффективности и метаболической нейтральности, выраженных органопротективных свойств индапамид используют не только в составе комплексной терапии, но и как препарат первой линии в лечении АГ у больных с МС или с СД.

В последние годы в клинической практике для лечения АГ в составе комбинированной терапии стали широко использовать петлевой диуретик торасемид. Установлено, что торасемид, кроме диуретического действия, снижает активность РААС, ингибирует образо-

вание тромбоксана А2 и увеличивает продукцию простаглицлина в сосудистой стенке.

Торасемид не вызывает электролитных нарушений, не влияет на пуриновый, углеводный и липидный обмены, улучшает состояние эндотелия сосудов. Благодаря антиальдостероновому эффекту торасемид замедляет процессы гипертрофии и фиброза органов-мишеней: миокарда, сосудистой стенки, почек. Препарат уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, улучшает показатели диастолической функции сердца (TORIC) [29]. Диуретические и натрийуретические свойства торасемида сохраняются у больных с почечной недостаточностью, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Торасемид применяется в составе комбинированной антигипертензивной терапии как второй или третий препарат, наиболее часто – совместно с ИАПФ или сартанами. Дополнительными показаниями к применению торасемида в настоящее время являются: АГ у больных высокого и очень высокого риска, в том числе у пациентов с МС или с СД, резистентные формы АГ.

Бета-адреноблокаторы

Применение БАБ для лечения АГ у больных с МС патогенетически обосновано, т.к. эти препараты ингибируют повышенную активность симпатической нервной системы. Бета-адреноблокаторы урежают ЧСС, уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, обладают антиаритмическим действием. Препараты этой группы не влияют на электролитный состав крови. По влиянию на сердечную смертность и риск развития осложнений АГ бета-блокаторы и диуретики не уступают ИАПФ и антагонистам кальция (B.Prichard et al., 2001; Stop-Hypertension - 2; UKPDS) [30-32].

Сегодня предпочтение отдают современным высокоселективным β_1 -адреноблокаторам – бисопрололу и метопрололу сулцилату, которые в отличие от «старых» представителей этой группы препаратов (атенолол, анаприлин) не оказывают негативного влияния на углеводный и липидный обмены.

Установлена высокая эффективность и безопасность высоко селективных БАБ в лечении АГ у больных с СД 2 типа [30,32]. Применение этих препаратов сопровождалось значимым снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, не выявлено их неблагоприятного влияния на метаболизм глюкозы и липидов.

Бета-адреноблокаторы со свойствами вазодилаторов (карведилол, небиволол) не оказывают отрицательного влияния на липидный спектр и содержание глюкозы в крови, а карведилол даже снижает содержание атерогенных фракций липидов и мочевой кислоты в крови, повышает чувствительность тканей к инсулину (АККОРД, КАМЕЛИЯ, САБРИОЛЕТ) [33-35].

Бета-адреноблокаторы со свойствами вазодилаторов оказывают положительное влияние на углеводный обмен. В исследовании SENIOR показано, что длительное лечение небивололом приводит к значимому уменьшению числа новых случаев СД 2 типа [36]. Снижение частоты развития новых случаев СД при терапии карведилолом больных с хронической сердечной недостаточностью зарегистрировано также в исследовании COMET [37].

Современные высоко селективные БАБ могут применяться как препараты первого ряда, так и в составе комбинированной терапии при лечении АГ у больных с МС или с СД 2 типа. Применение «старых представителей» БАБ, оказывающих неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмены, у этой группы пациентов следует считать нецелесообразным.

Антагонисты кальция

Антигипертензивное действие антагонистов кальция обусловлено инактивацией потенциал-зависимых кальциевых каналов и блокированием поступления кальция в гладко-мышечные клетки сосудов. Выделяют 3 подгруппы антагонистов кальция: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают отрицательным ино- и дромотропным действием, дигидропиридиновые – оказывают выраженное вазодилатирующее действие на периферические артерии, но не влияют на проводящую систему сердца и практически не снижают сократительную способность миокарда.

У больных с МС, а также с СД 2 типа для снижения АД применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые антагонисты кальция пролонгированного действия. Данная группа препаратов не оказывает отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены. Антагонисты кальция способны несколько повышать экскрецию мочевой кислоты с мочой и снижать ее содержание в крови. При длительной терапии больных АГ антагонистами кальция в сочетании с ИАПФ зарегистрировано снижение числа новых случаев СД (ASCOT, INVEST) [6,38]. Антагонисты кальция занимают промежуточное положение между ИАПФ (сартанами) и β_1 -адреноблокаторами по способности предупреждать развитие новых случаев СД [39].

Антагонисты кальция обладают антиангинальным действием: снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда (CAPE)[40], а потому применяются у больных, имеющих сочетание АГ и ИБС.

Антагонисты кальция оказывают органопротективное действие, вызывая регрессию гипертрофии мио-

карда левого желудочка, и антиатерогенное действие. Длительное лечение амлодипином больных ИБС значительно уменьшало толщину интима-медии сонных артерий, снижало частоту госпитализаций в связи с прогрессирующей стенокардией, а также снижало необходимость в оперативных вмешательствах на коронарных артериях (PREVENT) [41]. Аналогичные данные о снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии антагонистами кальция продемонстрировано в исследованиях INVEST, HOT, STOP-2 [38,42,43].

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Агонист имидазолиновых рецепторов I₁ – моксонидин стимулирует имидазолиновые рецепторы вентролатерального отдела продолговатого мозга, тем самым уменьшая активность симпатической нервной системы и снижая АД. Применение моксонидина позволяет достигнуть целевых значений АД у 52% больных (TOPIC)[29]. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ с метаболическим синдромом или СД 2 типа показана в исследовании SAMUS [44].

Препарат оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмены, повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, увеличивает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). У пациентов с избыточной массой тела моксонидин способствует снижению веса (MERSY)[45].

В Российском исследовании АЛМАЗ проведено сопоставление эффектов моксонидина и гипогликемического препарата метформина. По ряду характеристик (контролю АД, снижению уровня инсулина) моксонидин оказался более эффективным, чем метформин. Снижение массы тела под влиянием моксонидина и метформина было равнозначным [46]. Терапия моксонидином больных АГ с избыточным весом или СД 2 типа позволяет снизить индекс массы тела на 1 ед., что уменьшает относительный риск развития инсульта на 6%.

Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает альбуминурию [47].

При лечении АГ у больных с МС, а также с СД рекомендуют использовать моксонидин в виде монотерапии или в сочетании с ИАПФ, сартанами, антагонистами кальция, диуретиками.

Прямые ингибиторы ренина

В настоящее время применяется лишь один препарат из этой группы – алискирен. Данный препарат снижает активность ренина плазмы, ингибирует тканевые рецепторы ренина в почках, в эндотелии, в ренальных и коронарных артериях [48]. Указанные эффекты алискирена важны в связи с имеющимися данными о негативном влиянии увеличенной активности ренина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, прогрессирования хронической сердечной недостаточности, сердечной смерти (SAVE, Val-HeFT) [49,50].

По антигипертензивной эффективности алискирен в дозах 75, 150 и 300 мг в/сут превосходит гидрохлортиазид в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг в/сут, соответственно. Действие алискирена в дозе 150 мг в/сут было сопоставимо с эффектом ирбесартана в той же дозе.

Препарат оказывает органопротективное действие: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, уменьшает альбуминурию и предотвращает снижение скорости клубочковой фильтрации. Нефро- и кардиопротективные свойства алискирена сопоставимы с таковыми у ИАПФ. Как показано в исследовании AVOID, при лечении алискиреном больных АГ с СД 2 типа наблюдали регрессию альбуминурии и замедление снижения скорости клубочковой фильтрации, причем нефропротекторный эффект препарата не зависел от уровня АД [51].

Алискирен снижает инсулинорезистентность, с чем, вероятно, связана его высокая эффективность у больных АГ с ожирением [52]. У пациентов с морбидным ожирением (3 степень) целевой уровень АД достигался при применении алискирена в сочетании с гидрохлортиазидом (в дозах 300 и 25 мг в/сут, соответственно) гораздо чаще, чем при использовании ирбесартана с гидрохлортиазидом (в аналогичных дозах), либо амлодипина с гидрохлортиазидом (в суточных дозах 10 и 25 мг, соответственно).

Однако в исследовании ALTITUDE не получено данных о снижении числа сердечно-сосудистых и почечных осложнений при длительной терапии алискиреном в сочетании с ИАПФ или БРА больных АГ с сопутствующим СД 2 типа [53]. Исследование было досрочно прекращено в связи с отсутствием положительного эффекта от анализируемых комбинаций препаратов у указанной категории больных. После анализа результатов исследования компанией Новартис совместно с Европейским Агентством по экспертизе лекарственных средств было сделано уведомление для медицинских работников о нецелесообразности применения алискирена в комбинации с ИАПФ или БРА у пациентов с СД 1 и 2 типов, а также у больных с нарушенной функцией почек (при скорости клубочковой фильтрации менее 60

мл/мин/1,73 м²). У остальных пациентов следует тщательно оценить соотношение риска и пользы при использовании указанных комбинаций препаратов.

Лечение алискиреном должно проводиться под контролем уровня калия и креатинина в крови, т.к. препарат может повышать их содержание.

Препарат противопоказан при тяжелой печеночной и почечной недостаточности, реноваскулярной гипертензии. При совместном применении алискирена с ингибиторами циклооксигеназы-2 возможно ухудшение функции почек.

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ у больных с МС, как правило, в составе комбинированной терапии третьим или четвертым препаратом. Препараты данной группы улучшают углеводный и липидный обмен, повышают чувствительность тканей к инсулину. Из-за того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их желателно комбинировать с бета-адреноблокаторами.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Течение АГ у больных с МС и СД отличается рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому достичь целевых значений АД у этих пациентов при монотерапии часто не представляется возможным. Кроме того, преобладающее число больных АГ, имеющих МС или СД, относится к группе лиц с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим лечение у них следует начинать сразу с комбинированной терапии. Комбинированная терапия воздействует на разные звенья патогенеза АГ и потому более эффективна, предупреждает развитие изменений в органах-мишенях, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, кроме того, позволяет использовать меньшие дозы препаратов для достижения целевого АД, уменьшает побочные эффекты некоторых лекарственных средств.

Исходя из ведущих механизмов патогенеза АГ при МС и при СД, а также в связи с ранним поражением органов-мишеней, у этой категории пациентов наиболее часто используют комбинацию ИАПФ или БРА с тиазидными диуретиками, причем последние применяют в низких дозах (12,5 мг гидрохлортиазида). В последние годы вместо тиазидных диуретиков стали широко использовать тиазидоподобный диуретик индапамид.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с МС или с СД относят: ИАПФ и диуретик, ИАПФ и антагонист кальция, ИАПФ и агонист имидазолиновых рецепторов, БРА и диуретик, БРА и антагонист кальция, антагонист кальция и БАБ (высоко селективный или с вазодилатирующими свойствами).

При лечении больных АГ с МС или с СД предпочтение следует отдавать комбинации ИАПФ с диуретиком, БРА с диуретиком, ИАПФ с антагонистом кальция или БРА с антагонистом кальция. Комбинация ИАПФ или БРА с антагонистом кальция обладает наиболее выраженным органопротективным действием и положительным влиянием на углеводный и липидный обмен. Комбинацию БАБ с антагонистом кальция используют в основном у больных АГ при наличии сопутствующей ИБС.

Следует избегать комбинации «старых» представителей группы БАБ (анаприлин, атенолол) с тиазидными диуретиками при лечении больных АГ с МС или с СД, т.к. оба препарата при длительном применении оказывают неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен.

Для удобства лечения и повышения комплаентности пациентов были созданы препараты, содержащие комбинации двух лекарственных средств. Высокий антигипертензивный эффект и благоприятное влияние на метаболизм углеводов, органопротекторное действие указанных препаратов комбинированного состава доказано в многоцентровых исследованиях. Так, фиксированная комбинация трандолаприла с верапамилом снижала показатели гликемии, инсулинемии и гликированного гемоглобина, способствовала «обратному» развитию СД 2 типа, индуцированному приемом тиазидовых диуретиков (STAR) [54]. Высокая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом у больных АГ с МС установлена в исследовании OPTIMAXII [55], а у больных с СД 2 типа – в исследовании СКИФ-2 [56]. По данным исследований PICXEZ [57], PREMIER [58] данная фиксированная комбинация в сравнении с эналаприлом более выражено уменьшала гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ с микроальбуминурией, а также у пациентов АГ с СД 2 типа. Применение периндоприла у больных АГ с СД 2 типа значительно снижало риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений, риск прогрессирования почечной недостаточности, повышало выживаемость (ADVANCE, PREMIER) [11,58].

Из-за того, что преобладающее число лиц с сочетанием АГ и МС или СД имеют высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, комбинированная терапия таких больных должна включать гиполипидемические препараты. Цель такой терапии – снижение числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности [59-63].

Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день во врачебном арсенале антигипертензивные препараты с доказанной эффективностью способны помочь не только в достижении целевого АД и его контроле, но и в улуч-

шении качества жизни пациента и его прогноза. Рациональное использование современных антигипертензивных препаратов в лечении пациента с МС и АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска должно быть неотъемлемой частью повседневной врачебной практики.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Krasilnikova EI, Supportive Y, AA Bystrov et al. Adiposopathy – a key element of the state of development of insulin resistance. *Arterial Hypertension* 2012; 18 (2): 164-76. Russian (Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериальная Гипертензия* 2012; 18(2): 164-76).
- Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *ThrombHaemost* 2008; 99 (6): 995-1000.
- Chazova IE, Sliver VB Gornostaev VV et al. Cerebrovascular complications in patients with hypertension: primary and secondary prevention. *Consilium Medicum* 2003; 5 (2): 61-4. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертонией: первичная и вторичная профилактика. *Consilium Medicum* 2003; 5 (2): 61-4).
- Praskurnichy EA, Zhukov VA, Saveljev SA et al Clinical evaluation of the effects of antihypertensive drugs in relation to carbohydrate metabolism disorders and metabolic syndrome. *Heart* 2012; 1 (63): 44-9. Russian (Праскурничий Е.А., Жукова В.А., Савельева С.А. и др. Клиническая оценка эффектов антигипертензивных средств в отношении нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. *Сердце* 2012; 1 (63): 44-9).
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial.* *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting –enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Ball S.G., Hall A.S., Murray G.D. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction – the AIRE study. *Eur Heart J* 1994; 15 Suppl B: 20-5.
- Ramipril Efficacy In Nephropathy study investigators. *Lancet* 1999; 345: 359-64.
- PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med* 2005; 22: 882-8.
- Zancetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Systolic and pulse blood pressure (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima – media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *J Hypertens* 2001; 19: 79-88.
- Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919-25.
- The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery investigators. On reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease. Randomised, double – blind, placebo – controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
- Fosinopril versus amlodipine Cardiovascular Events Trial. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
- Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin – converting enzyme inhibitors and diuretic for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 583-92.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPIN study). *J Hypertens* 2003; 21; 1563-74.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
- Parving H.H. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
- Lewis E.J. Renoprotective effect of the angiotensin – receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- Pfeffer M.A. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
- Mann I.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double – blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9638): 547-53.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- Zillich A.J., Garg J., Basu S. et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48 (2): 219-24.
- Gress T.W., Nieto F.J., 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 (13): 905-10.
- Nedogoda S.V. Opportunities arifon retard in the treatment of hypertension in patients with metabolic syndrome. *Actual Questions Arterial Hypertension* 2008; 15: 10-3. Russian (Недогода С.В. Возможности арифона-ретард в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. *Актуальные Вопросы Артериальной Гипертензии* 2008; 15: 10-3).
- Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
- Cosin J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC Study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507-13.
- Richard B., Cruickshank J., Graham B. Beta – adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 366-86.
- Hansson L., Lindholm L., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension 2 study. *Lancet* 1999; 345: 1751-6.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- Shalnova SA, Martsevich SY, Deev AD et al. The first results of a multicenter randomized clinical trial on the drug Akridilol in combination therapy in patients with hypertension and obesity or type 2 diabetes (ACCORD). *Cardiology* 2008; 48:8: 28-33. Russian (Шалнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридиллол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2 типа (АККОРД). *Кардиология* 2008; 48:8: 28-33).
- Martsevich SY, Kutishenko KM, Shilova EA, et al. on behalf of the working group on the "Kamellia" study. Comparison therapy based on carvedilol or metoprolol in patients with hypertension and overweight / obesity. First results of KAMELIA. *Ration Pharmacother Cardiol* 2009; (1): 23-7. Russian (Марцевич С.Ю., Кутышенко К.М., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела / ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009; (1): 23-7).
- Martsevich SY, Tolpygina SN, on behalf of the working group on the KABRIOLET study. Compared the effects of long-term therapy based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in patients with arterial hypertension and overweight or obese. Results of a randomized open parallel study CONVERTIBLE step (part 1). *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; (4): 488-99. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; (4): 488-99).
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215-25.
- Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 8: 968-73.
- Pepine C., Handberg E.M., Cooper-de Hoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
- Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a net work meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
- Deanfield J., Detry J.M., Lichtlen P.R. Amlodipine reduced transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double – blind circadian anti – ischemia program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1999; 24: 1460-7.

41. Pitt B. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102 (13): 1503-10.
42. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study). *Blood Press* 1993; 2: 62-8.
43. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. *Lancet* 1999; 345: 1751-6.
44. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres B.J. et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25.
45. Chazova EI, Michka VB, Silence EV et al. Place imidazoline receptor agonist moxonidine in the treatment of hypertensive patients with metabolic syndrome. Results of the study MERSY in Russia. *Systemic Hypertension* 2009; (3); 22-4. Russian (Чазова Е.И., Мычка В.Б., Тишина Е.В. и др. Место агонистовимидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY в России. Системные гипертензии 2009; (3); 22-4).
46. Chazoval.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin (ALMAZ). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8; 456-65.
47. Martynov AI, Ostroumova OD, Korsakov NK, et al. Effect of the moxonidine on cardiovascular system and brain in elderly patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2002; (4): 59-63. Russian (Мартьянов А.И., Остроумова О.Д., Корсакова Н.К. и др. Влияние препарата моксонидин на состояние сердечно-сосудистой системы и головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал 2002; (4): 59-63).
48. Imanishi T., Tsujoka H., Skejima H. et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension* 2008; 52 (3): 563-72.
49. Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. Effect of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *Circulation* 1994; 90: 1731-8.
50. Cohn J.N., Tognoni G. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
51. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
52. Habibi J., Whaley-Connell A., Hayden M.R. et al. Renin inhibition attenuates insulin resistance, oxidative stress, and pancreatic remodeling in the transgenic Ren 2 rat. *Endocrinology* 2008; 149 (11): 5643-53.
53. Mukhin NA, Fomin VV. Plasma renin activity - an independent risk factor and target of antihypertensive therapy: the role of aliskiren. *Consilium Medicum* 2010; (7): 38-44. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В. Активность ренина плазмы – фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. Consilium Medicum 2010; (7): 38-44).
54. Bax L., Mali W.P.T.M., Buskens E. et al. The benefit of stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. *J Nephrol* 2003; 16: 807-12.
55. Blood pressure normalization by fixed perindopril/ indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *VaschHth Risk Manag* 2008; 4 (2): 443-51.
56. Mankovsky BN, Ivanov DD Effect of antihypertensive therapy on renal function in patients with type 2 diabetes: a prospective study "SKIF-2." *Liki of Ukraine* 2010; 8 (144): 28-32. Ukrainian (Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2». Ліки України 2010; 8 (144): 28-32).
57. Dahlof B., Gosses P., Gueret P. et al. Perindopril/ indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063-70.
58. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril / indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
59. Council Conclusions of Experts. Optimizing statin treatment of patients at high and very high risk. *Cardiosomatics* 2012; 2 (4): 80-6. Russian (Заключение Совета экспертов. Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого риска. Кардиосоматика 2012; 2 (4): 80-6).
60. Schwartz G.G., Oliver M.F., Ezekowitz M.D. et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 578-81.
61. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
62. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
63. Nissen S.E. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol* 2005; 96 Suppl: 61F-68F.

Поступила: 12.03.2014
Принята в печать: 02.04.2014