

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КВАДРОПРИЛА У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Заболотских Т.Б., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В.
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

В последнее время классический образ «современного» человека часто ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и дислипидемией, то есть с таким понятием как «метаболический синдром» (МС) [1]. Актуальность проблемы ранней диагностики и своевременной терапии МС обусловлена, прежде всего, социальной значимостью. Хорошо известно, что МС играет существенную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Кроме того, каждый из компонентов МС, особенно их совокупность, резко увеличивают риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий — инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности [2,3]. В то же время распространенность МС в определенной степени зависит от пола и возраста. В возрастных группах от 20 до 49 лет МС встречается чаще у мужчин, а в возрасте 50 — 69 лет — практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Однако риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии МС, в частности, ишемической болезни сердца, гораздо выше у женщин, чем у мужчин [4]. Одна из возможных причин увеличения частоты МС и его прогностической значимости у женщин старше 50 лет — наступление менопаузы. Известно, что гормональные и метаболические изменения, сопровождающие менопаузу, приводят к ремоделированию миокарда и сосудистой стенки, к неблагоприятным метаболическим сдвигам, и, как следствие, увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [5,6,7,8]. Все это послужило основанием для выделения в последнее десятилетие нового понятия — менопаузальный МС.

Один из ключевых компонентов менопаузального МС — артериальная гипертензия. В климактерическом периоде распространенность АГ значительно возрастает, достигая у женщин старшей возрастной группы 70 — 75% [9]. Кроме того, по данным Фремингемского исследования, вклад АГ в риск развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе является достоверно большим, чем у мужчин того же возраста. С каждым последующим десятилетием менопаузы кардиоваскулярная смертность среди женщин возрастает в 3 — 5 раз. Достаточно часто АГ развивается у женщин уже после наступления

менопаузы. Однако у 30 — 35% пациенток с исходно имеющейся АГ менопауза изменяет течение заболевания — АГ протекает более тяжело и сопровождается развитием неблагоприятных вариантов ремоделирования левого желудочка [10, 11]. Кроме того, на фоне гормональных изменений, сопровождающих менопаузу, уменьшается эффективность проводимой антигипертензивной терапии. В свою очередь сочетание АГ с другими компонентами МС, в частности с дислипидемией и инсулинорезистентностью, требует более взвешенного подхода к выбору медикаментозной терапии. Оптимальный препарат для терапии АГ у женщин с менопаузальным МС должен обладать не только выраженным антигипертензивным, но и органопротективным эффектом, а также метаболической нейтральностью.

Всем этим требованиям в полной мере соответствуют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ингибиторы АПФ. Один из представителей этого класса препаратов — спираприл. Относительно недавно появившись на российском рынке фармакологических средств, спираприл уже показал свою высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость в нескольких исследованиях. Спипраприл отличается высокой липофильностью и тканевой специфичностью, обеспечивая блокаду преимущественно тканевого звена РАС. Именно этим объясняется его высокая органопротективная и антипролиферативная эффективность. Большое клиническое значение имеет сбалансированный двойной путь выведения спираприла — препарат в равной степени выводится печенью и почками. Благодаря этой особенности, при назначении спираприла пациентам с нарушением функции почек нет необходимости коррекции дозы. Кроме того, спираприл относится к препаратам длительного действия, период полувыведения составляет 40 часов, что позволяет применять его один раз в сутки. В свою очередь, это определяет высокую приверженность пациентов терапии.

В то же время эффективность спираприла у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом изучена недостаточно.

В связи с этим целью нашего исследования стало определение эффективности и безопасности спираприла (Квадроприл, AWD.pharma GmbH&Co.KG,

Таблица 1

**Частота выявления основных критериев
метаболического синдрома у обследованных женщин**

Критерии (%)	Частота выявления
Артериальная гипертензия	100
Абдоминальное ожирение	100
Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л	93,3
Глюкоза после нагрузочного теста 7,8-11,0 ммоль/л	76,7
ТГ $> 1,7$ ммоль/л	80
ЛПВП $< 1,1$ ммоль/л (%)	66,7

Сокращения: ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 2

**Характеристика пациенток,
включенных в исследование**

Факторы риска (%)	Частота выявления
Курение	13,3
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний	56,7
Дислипидемия (ОХС $> 6,5$ ммоль/л или ХС ЛПНП $> 4,0$ ммоль/л)	43,3
Низкая физическая активность	90
Повышение фибриногена	16,7
Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	96,7
Признаки атеросклероза периферических артерий	33,3
Креатинин 107 – 124 мкмоль/л	16,7
Микроальбуминурия	20
Ассоциированные клинические состояния	
ОНМК в анамнезе	6,7
ИБС	3,3
ХСН	23,3

Сокращения: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.



Рис. 1. Количество больных (в %), достигших целевого уровня АД на фоне применения различных вариантов антигипертензивной терапии

Обозначения: ГХТ - гидрохлортиазид, А - амлодипин.

Германия) в лечении АГ у женщин с менопаузальным МС.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное несравнительное проспективное исследование были включены 30 женщин, средний возраст которых составил $52,2 \pm 0,74$ года.

Критериями включения являлись: наличие менопаузы (2 года после прекращения менструального цикла); уровни САД ≥ 130 мм рт.ст, ДАД ≥ 85 мм рт.ст.; абдоминальное ожирение (окружность талии более 80 см); уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л; уровень глюкозы после нагрузочного теста 7,8-11,0 ммоль/л; уровень триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л или уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,1$ ммоль/л; наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Метаболический синдром диагностировался при наличии АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушений углеводного обмена, а при отсутствии одного из метаболических критериев МС рассматривался как неполный.

Пациентки не включались в исследование в случаях отказа от участия в нем, непереносимости ингибиторов АПФ, хронической сердечной недостаточности II – IV ФК (NYHA), стенокардии напряжения III – IV ФК, инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии на момент включения, инфаркта миокарда или инсульта менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, симптоматической артериальной гипертензии, почечной или печеночной недостаточности, наличия сахарного диабета, тяжелых нарушений ритма и проводимости, заболеваний щитовидной железы с нарушением ее функции, онкологических заболеваний.

До начала исследования всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, трехкратное измерение артериального давления (АД), ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием

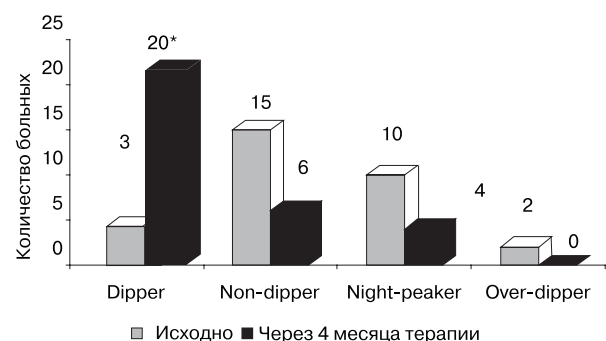


Рис. 2. Распределение больных с различными суточными профилями АД исходно и на фоне терапии, включающей Квадроприл.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными.

Таблица 3

Динамика АД и ЧСС на фоне антигипертензивной терапии, включающей Квадроприл

Показатель	Исходно	Через 2 месяца (визит 4)	Через 4 месяца (визит 5)
САД, мм рт.ст.	152,9 ± 1,35	123,9 ± 0,96*	122 ± 0,72*
ДАД, мм рт.ст.	94,6 ± 1,01	77,41 ± 0,89*	75,3 ± 0,9*
ЧСС, ударов/мин	74,46 ± 1,24	70,52 ± 0,77*	69,88 ± 0,74*

Примечание: * $p < 0,01$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений.

Таблица 4

Динамика показателей СМАД на фоне терапии, включающей Квадроприл

Показатель	Исходно	Через 4 месяца (визит 5)
Ср/сут. САД, мм рт.ст.	146,5 ± 1,6	119 ± 0,84*
Ср/сут. ДАД, мм рт.ст.	88,76 ± 1,02	73,37 ± 1,22*
Ср/дн. САД, мм рт.ст.	150,5 ± 1,63	124,4 ± 0,67*
Ср/дн. ДАД, мм рт.ст.	92,5 ± 1,23	77,55 ± 1,01*
Ср/ноч. САД, мм рт.ст.	135,9 ± 5,29	111,2 ± 0,1*
Ср/ноч. ДАД, мм рт.ст.	83,29 ± 1,54	67,12 ± 1,07*

Примечание. * $p < 0,001$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными, ср/сут. – среднесуточное АД, ср/дн. – среднедневное АД, ср/ноч. – средненочное АД.

Таблица 5

Биохимические показатели исходно и через 4 месяца терапии, включающей Квадроприл

Показатель	Исходно	Через 4 месяца (визит 5)
Креатинин, мкмоль/л	89,9 ± 2,59	93,8 ± 3,18
Глюкоза, ммоль/л	5,84 ± 0,07	5,49 ± 0,07*
АСТ кин., Ед/л	25,1 ± 1,15	23,87 ± 1,05
АЛТ кин., Ед/л	26,8 ± 1,05	27,07 ± 1,28
ОХС, ммоль/л	6,09 ± 0,15	5,63 ± 0,1*
ЛПНП, ммоль/л	4,11 ± 0,14	3,66 ± 0,11*
ЛПВП, ммоль/л	1,07 ± 0,05	1,19 ± 0,04
ТГ, ммоль/л	1,81 ± 0,06	1,72 ± 0,04
Фибриноген, г/л	4,01 ± 0,18	3,77 ± 0,16
Калий, ммоль/л	4,36 ± 0,08	4,66 ± 0,2

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными; ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

(головная боль, головокружение, нарушение сна и др.) на привычный образ жизни больных.

Результаты и обсуждение

Обследование пациенток до включения в исследование позволило диагностировать у 22 женщин (73,3%) АГ 1 степени, у 8 (26,7%) – АГ 2 степени. До начала терапии средние уровни АД составляли $152,9 \pm 1,35/94,6 \pm 1,01$ мм рт.ст. Средняя продолжительность АГ – $4,5 \pm 0,36$ года.

Кроме того, у всех пациенток имело место абдоминальное ожирение (окружность талии в среднем со-

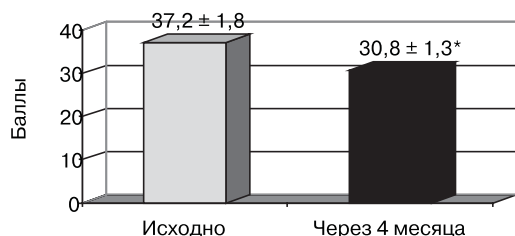


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни пациенток на фоне терапии, включающей Квадроприл.

Примечание: * $p < 0,005$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными.

аппарата Tonoport V (General Electric, Германия). Кроме того, оценивались основные биохимические параметры: уровни креатинина, глюкозы крови, АСТ, АЛТ, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, фибриногена, калия. Обследование повторяли через 4 месяца терапии.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ «Statistica 5.0». При анализе данных применялись методы параметрической статистики ($M \pm m$ и парный критерий t Стьюдента), а также непараметрический критерий χ^2 квадрат.

До включения в исследование 20 пациенток (66,7%) получали антигипертензивную терапию. Однако целевые уровни АД достигнуты не были. В связи с этим препараты были отменены и через 3 – 10 суток («отмывочный» период) этим больным назначали Квадроприл в дозе 6 мг/сутки. Остальные 10 пациенток (33,3%) до начала исследования антигипертензивные препараты не получали, что позволило назначить им Квадроприл (6 мг/сутки) на первом визите. Антигипертензивную эффективность Квадроприла оценивали через 2 и 4 месяца. Эффективность терапии оценивалась ежемесячно. При отсутствии достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) пациенткам назначался гидрохлортиазид в суточной дозе 12,5 мг, а при неэффективности двухкомпонентной терапии – амлодипин (5 – 10 мг/сутки).

Исходно и через 4 месяца терапии пациентки заполняли специализированный опросник «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», позволяющий оценить влияние основных симптомов АГ

ставляла $93, 47 \pm 1,34$ см), у подавляющего большинства отмечались нарушения углеводного и липидного обменов (табл. 1). Следует отметить, что полный МС, включающий все критерии, был диагностирован у 18 больных (60%).

Анализ анамнестических данных и основных результатов клинического и лабораторного обследования выявил значительное число факторов риска у пациенток, включенных в исследование; у более половины из них семейный анамнез был отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям, у 43,3% была диагностирована дислипидемия, практически у всех больных имела место гиподинамия (табл. 2). Кроме того, несмотря на относительно непродолжительный анамнез АГ, у 96,7% женщин выявлена гипертрофия левого желудочка, а у 23,3% — признаки хронической сердечной недостаточности. Все это свидетельствует о необходимости проведения ранней эффективной антигипертензивной терапии у пациенток с менопаузальным МС.

Через месяц применения Квадроприла целевой уровень АД был достигнут у 16 человек (53,3%). Остальным пациентам потребовалось применение комбинации Квадроприла и гидрохлортиазида. Еще через месяц лечения в связи с отсутствием снижения АД менее 140/90 мм рт.ст. одной больной была назначена комбинация квадроприла, гидрохлортиазида и амлодипина в дозе 10 мг в сутки. Таким образом, более чем у половины пациенток целевые уровни АД достигнуты на фоне монотерапии Квадроприлом (рис. 1).

На фоне проводимого лечения достоверное снижение систолического и диастолического АД отмечалось через 2 месяца и данная тенденция сохранялась до окончания срока наблюдения (табл. 3). Через 4 месяца уровень систолического АД снизился на 20,2% ($p < 0,01$), диастолического АД — на 20,4% ($p < 0,01$). Кроме того, на фоне терапии отмечалось статистически значимое уменьшение числа сердечных сокращений, что, вероятно, объясняется нормализацией уровня АД.

Анализ результатов суточного мониторингирования АД исходно и через 4 месяца лечения показал достоверное снижение как среднесуточных, так и средненочных и среднедневных показателей систолического и диастолического АД (табл. 4). На фоне позитивной динамики основных параметров СМАД отмечалось изменение суточных кривых АД у большинства обследованных (рис. 2). Так, до начала терапии в исследуемой группе нормальный профиль АД «Dipper» был диагностирован лишь у 3 пациенток (10%). Через 4 месяца лечения отмечалось уменьшение числа больных с патологическими типами кривых, однако достоверно увеличилось только число женщин с профилем «Dipper» — до 66,7% (20 человек).

Учитывая наличие у всех пациенток МС, обязательной являлась оценка метаболической нейтральности используемой терапии (табл. 5). Квадроприл не оказывал негативного влияния на углеводный и липидный обмены, а также на выделительную функцию почек. Более того, через 4 месяца лечения достоверно снизились уровни глюкозы крови, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Это можно объяснить фактом соблюдения рекомендованной гипокалорийной диеты частью больных в период исследования. Кроме того, 8 женщин (26,7%) в течение 4 месяцев наблюдения принимали статины, что закономерно сказалось на уровне липидов крови.

Важным фактором, во многом определяющим приверженность к терапии, является качество жизни пациентов. На фоне лечения Квадроприлом достоверно уменьшилось суммарное количество баллов опросника качества жизни: с $37,2 \pm 1,8$ до $30,8 \pm 1,3$ баллов (рис. 3).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достаточно выраженной антигипертензивной эффективности терапии, основанной на Квадроприле, у пациенток с АГ и менопаузальным МС. Монотерапия Квадроприлом позволяет достичь целевых значений АД у половины больных (53,3%). Применение комбинации Квадроприла с гидрохлортиазидом сопровождается нормализацией АД у 43,3% пациенток. Лишь у 1 больной для достижения целевых значений АД потребовалась тройная комбинация препаратов, включающая Квадроприл, гидрохлортиазид и амлодипин. Кроме того, лечение сопровождается достоверным увеличением числа женщин с нормальным суточным профилем АД, что, как известно, немаловажно для предотвращения и замедления прогрессирования поражения органов-мишеней, а также для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то, что часть пациентов получала комбинацию квадроприла и гидрохлортиазида, терапия не оказывала неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Следовательно, выраженная антигипертензивная эффективность и метаболическая нейтральность Квадроприла позволяют рекомендовать его как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для коррекции АГ у пациенток с менопаузальным МС.

Выводы

1. Монотерапия Квадроприлом в суточной дозе 6 мг способствует снижению АД до целевых значений у 53,3% женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. У 46,7% больных целевой уровень АД достигнут на комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на Квадроприле.

2. Антигипертензивная терапия, включающая Квадроприл, способствует нормализации суточного

профиля АД у 56,7% пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом.

3. Антигипертензивная терапия, включающая Квадроприл, является метаболически нейтральной, так как не оказывает негативного влияния на основ-

ные показатели липидного, углеводного обменов, а также на уровни креатинина и калия сыворотки крови.

4. Терапия, основанная на Квадроприле, сопровождается достоверным улучшением качества жизни пациентов.

Литература

1. Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the study of insulin Resistance (EGIR) // Hypertens. 1997; 30: 1144 – 1149.
2. S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 713 – 718.
3. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanism // Hypertens. 2005; 45: 9 – 14.
4. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA 2002; 288(21): 2709 – 2716.
5. Rosental T., Oparil S. Hypertension in women // J. Hum. Hypertens. 2000; 14: 691–704.
6. Kotchen J.M., Kotchen T.A. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies // Curr. Hypertens. Rep. 2003; 5: 505–12.
7. Vilecco A.S., de Aloyso D., Radi D. et al. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension // J. Hum. Hypertens. 1997; 11: 152–62.
8. Скибицкий В.В., Шухардина Е.Л., Медведева Ю.Н. и др. Взаимосвязь ремоделирования левого желудочка с гемодинамическими и метаболическими факторами у женщин с артериальной гипертензией в ранней постменопаузе // Южно-Росс. мед. ж. 2004; 3: 16–19.
9. Burt V.I., Whelton P. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. NHANES III // Hypertens. 1995; 25(3): 305 – 313.
10. Шухардина Е.Л., Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н. и др. Взаимосвязь гемодинамических, метаболических факторов и структурно-геометрических изменений левого желудочка при артериальной гипертензии у женщин в ранней постменопаузе // Южно-Росс. мед. ж. 2003; 1: 26–30.
11. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса // Росс. кардиол. ж. 2006; 6: 24–28.

Поступила 18/08-2007