КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОРГАНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Олейников В.Э., Герасимова А.С., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А.
Пензенский медицинский институт при ПГУ, Пенза

Резюме

В статье приведены итоги 24-недельного исследования по оценке антигипертензивного эффекта и органопротекторного действия спираприла у больных с метаболическим синдромом (МС) и артериальной гипертонией (АГ). Показатели СМАД (САД – 24, день, ночь; ДАД- 24, день, ночь), пульсовое АД были достоверно выше у больных МС по сравнению с группой больных АГ. 75% больных МС имели патологический суточный профиль (преобладали «нондипперы»). В этой же группе наблюдались более выраженные изменения со стороны «органов-мишеней» (ГЛЖ, показатели жесткости сосудов, МАУ). Лечение спираприлом позволило в большинстве случаев достичь целевых значений АД, нормализовать суточный профиль АД, способствовало регрессу поражений «органов-мишеней», более выраженных у больных МС, что предполагает положительное влияние препарата на инсулинорезистентность (ИР). Это позволяет использовать спираприл для лечения МС и профилактики поражения «органов-мишеней» при МС и АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, поражение «органов-мишеней», спираприл.

Артериальная гипертензия (АГ) остается серьезной проблемой здравоохранения развитых стран. Распространенность ее в мире среди взрослого населения достигает 30-40%. В России АГ страдает более 30 млн. человек. У больных АГ значительно увеличен риск сердечно-сосудистых осложнений и связанная с ними летальность. Поэтому исключительное значение придается выявлению поражения жизненно-важных «органов-мишеней» (сердце, почки, сосуды) и коррекции этих нарушений [1]. При АГ наиболее часто выявляются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая встречается у 25-30% больных, и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [2]. При наличии ГЛЖ риск смертельных и несмертельных осложнений повышается в 2-4 раза независимо от возраста и других факторов риска [3]. Поражение почек на ранних стадиях проявляется микроальбуминурией (МАУ), в дальнейшем – протеинурией и хронической почечной недостаточностью; поражение сосудов – развитием их ремоделирования.

Прогноз явно отягощается при сочетании АГ с метаболическими нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР). Частое сочетание АГ, висцерального ожирения, нарушения углеводного и липидного обменов при наличии тесной патогенетической связи между ними, послужило основанием для выделения этого синдромокомплекса в самостоятельный метаболический синдром (МС) [4, 5]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют развитию АГ преимущественно через активацию симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Избыток инсулина способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что в итоге приводит к изменению структурно-функциональных показателей органов-мишеней и нарушениям гемодинамики. Еще один механизм, приводящий к усилению почечной гиперсимпатикотонии при наличии ИР, связан с влиянием гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в почечной ткани в условиях ИР. Медикаментозное блокирование этого механизма препятствует развитию инсулининдуцированной АГ [6].

Учитывая вышеизложенное, лечение АГ при МС должно быть направлено не только на достижение целевого уровня АД и предупреждение осложнений, но и на устранение/ минимизацию основных проявлений МС – ИР и гиперинсулинемии. Антигипертензивные препараты должны оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД), способствовать регрессу поражений «органов-мишеней» и обладать метаболически положительным или нейтральным эффектом. Хотя этим требованиям вполне соответствуют ингибиторы АПФ [5], до настоящего времени имеется явно недостаточно данных о применении препаратов этой группы при МС. Поскольку РААС играет существенную роль в развитии АГ и поражении органов-мишеней у больных МС, можно предположить, что применение ингибиторов АПФ окажет благоприятное влияние на течение заболевания.

Современным антигипертензивным препаратом из группы ингибиторов АПФ является спираприл (Квад-

роприл®, «Pliva»), который относится к карбоксилсодержащим препаратам (пролекарство) с длительным периодом элиминации, что обеспечивает 24-часовой контроль за уровнем АД, а двойной путь выведения обеспечивает безопасность применения его у больных с почечной и печеночной недостаточностью.

Цель работы состояла в сравнительном исследовании антигипертензивного эффекта и органопротекторного действия ингибитора АПФ спираприла (Квадроприла®, «Pliva», Хорватия) при монотерапии и в сочетании с гипотиазидом у больных с МС и АГ I и II степени.

Материал и методы

В открытое проспективное 24-недельное исследование было включено 48 пациентов, которых разделили на две группы: I группа – 32 больных, имевших 3 и более признаков МС, в том числе 25 женщин и 7 мужчин в возрасте от 40 до 64 лет (средний возраст – 54,38±5,8 года). Длительность АГ колебалась от 1 до 28 лет (в среднем 9,2±2,2 года). У всех больных верифицирована АГ: 1 степени – у 11 пациентов (34,4%), 2 степени – у 21 (65,6%). Предшествующую антигипертензивную терапию регулярно получали 13 человек (40,6%), нерегулярно – 7 (21,9%), в том числе ингибиторы АПФ – 67% больных, β-адреноблокаторы – 25%, антагонисты кальция – 8%. II группа – 16 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в том числе 7 женщин и 9 мужчин в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст – 49,1±1,8 лет). Длительность АГ колебалась от 1 до 30 лет (в среднем 10,9±3,5 года). По 8 пациентов (50%) страдали АГ 1 и 2 степени. Антигипертензивная терапия проводилась нерегулярно у 4 человек (25%). Необходимо отметить, что у всех включенных в исследование больных предшествующая терапия не обеспечивала целевые уровни АД.

Критериями исключения служили: симптоматическая АГ, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда и инсульт, тяжелая ХСН, заболевания печени и почек, инсулинзависимый диабет.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. После 10-дневного вводного периода всем пациентам выполняли физикальное, инструментальное и лабораторное обследование, в том числе на МАУ, определение глюкозы крови натощак, липидного профиля, проводили тест толерантности к глюкозе.

Включенным в исследование пациентам был назначен квадроприл в дозе 6 мг/сут. Пациентам, у которых через 2 недели не были достигнуты целевые уровни АД (<139/89 мм рт. ст.), добавляли гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Эффективность лечения оценивали через 2, 4, 8, 16 и 24 недели, определяя офисное АД стандартным методом, согласно рекомендациям экспертов ВНОК [1].

Антигипертензивный эффект оценивали с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), которое проводилось портативным монитором « Bp Lab» («Петр Телегин», Россия) трижды: до начала лечения, на фоне 16 и 24 недель приема препарата. Определяли среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД; вариабельность САД и ДАД по величине стандартного отклонения в течение суток, дня и ночи; суточный индекс САД и ДАД; индекс времени и индекс площади гипертензии по САД и ДАД; пульсовое АД [7]. Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 мин., в период сна – 30 мин. В качестве целевого АД принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневного времени и 125/70 мм рт. ст. для ночного [7].

Определение ЭхоКГ и МАУ проводили повторно через 24 недели на фоне приема препарата; скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) – через 16 и 24 недели. ЭхоКГ исследование проводили на аппарате « Aloka 4000 Plus». Оценивались параметры центральной гемодинамики и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объемные показатели ЛЖ, показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. Объемные показатели ЛЖ для расчета фракции выброса определяли по методике L. Teicholtz, массу миокарда ЛЖ – по формуле R.Devereux [3], ОПСС – по формуле: ОПСС = 80 • АДср/МО. МАУ определяли в утренней порции мочи с помощью тест-полосок «Mikral-test». За норму принимали концентрацию альбумина в моче менее 20 мг/л. Жёсткость сосудов исследовали методом объёмной сфигмографии с помощью прибора Va Sera -1000 («Fukuda Denshi», Япония) с определением следующих показателей: скорости распространения пульсовой волны (R/L-PWV) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса $CAVI_1$ и $L\text{-}CAVI_1$. Эти показатели, вычисляемые автоматически, характеризуют структурно-функциональные свойства артерий. Индекс CAVI – новый показатель, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде, характеризующий истинную жёсткость артерий.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ «Statistika 6». При правильном распределении для анализа использовали параметрические критерии Стьюдента, при неправильном – непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Достоверными считались различия при $p<0,05$. Результаты представлены в виде M±m.

Результаты

Через 24 недели лечение по протоколу завершили 37 пациентов (77%) из числа включенных в исследование, в том числе с МС – 24 (75%), с АГ – 13 (81%). Монотерапию квадроприлом в I группе получали 8 пациентов, комбинацию с гипотиазидом – 16, причем целевой

уровень АД был достигнут у 87,5% больных. Во II группе монотерапию получали 9 человек, квадроприл с гипотиазидом – 4 при полном достижении целевых значений АД. Следует отметить, что офисное целевое САД и ДАД в обеих группах регистрировалось уже через 2 недели лечения (рис. 1).

При анализе исходных показателей СМАД в обеих группах отмечено повышение средних САД и ДАД за сутки и в дневные часы, а в ночные – только в группе МС (табл.1). Через 24 недели лечения в группе пациентов с АГ, несмотря на исходно более низкие показатели средних значений АД, произошло более выраженное снижение САД и ДАД за сутки и в дневные часы, по сравнению с группой МС. Так, у больных с МС САД 24 часа снизилось на 6,4% и САД день – на 5,6%, в то время как в группе с АГ эти значения были 7,3% и 7,6%, соответственно. ДАД 24 часа и ДАД день пациентов с МС достоверно снизилось на 7,2% и 6,7%, а в группе с АГ – на 7,2% и 8,3%. В ночные часы у больных I группы наблюдалась достоверная положительная динамика САД и ДАД (p<0,001). Во II группе значения АД ночью исходно не превышали норму.

Показатели нагрузки давлением – индекс времени (ИВ) и индекс площади гипертензии тесно коррелируют с ГЛЖ, поэтому заслуживают особого внимания при оценке эффективности лечения. Исходно ИВ превышал нормальные значения по САД и ДАД в обеих группах. ИВ САД 24 часа и ИВ САД день у лиц с МС до лечения был достоверно выше, чем у пациентов с АГ. Кроме того, следует отметить, что в группе больных с МС показатели ИВ САД и ИВ ДАД в ночные часы достоверно различались с группой АГ. В связи с этим,

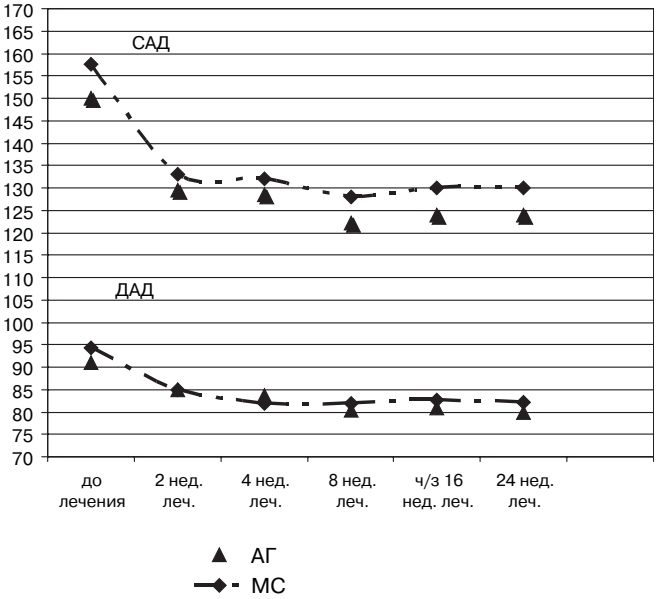

Рис. 1. Динамика офисного САД и ДАД у больных МС и АГ на фоне лечения спираприлом.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у больных МС и АГ через 16 и 24 недели лечения квадроприлом (M±m)

Показатель	МС			АГ		
	До лечения	16 нед	24 нед	До лечения	16 нед	24 нед
24 часа						
Ср. САД мм рт.ст.	144,7±2,9	137±2,5***	135,4±2,6***	136,4±3,3	126,8±2,7*	126,4±2,9*
Ср. ДАД мм рт.ст.	85,9±1,9	81,3±1,4***	79,7±1,5***	85,9±1,8	79,8±1,5***	79,6±1,4***
ИВ САД %	67,3±5,6	48,2±5,8***	44,7±6,2***	40,9±7,6	24,5±7,4***	20,4±6,8***
ИВ ДАД %	46,3±5,5	33,9±5,02***	30,6±4,4***	46,3±7,3	26,8±4,5**	28,8±3,5**
ИП САД	278,5±51,6	157,3±36,2***	157,3±35,5***	121,3±50,7	51,7±25,2**	22,5±7,6**
ИП ДАД	115,2±30,8	66,1±14,9**	60,3±15,0**	103,6±23,9	33,5±7,9***	34,2±6,6***
День						
Ср. САД мм рт.ст.	147,2±3,1	139,2±2,6***	139,1±2,7***	146,1±3,3	125,9±2,6*	127,7±3,1*
Ср. ДАД мм рт.ст.	88,5±2,1	83,5±1,4***	82,7±1,6***	89,7±2,1	82,4±1,7***	82,2±1,6***
ИВ САД %	62,1±5,9	42,9±6,3***	45,6±6,6***	46,1±7,5	23,7±6,8***	23,0±7,1***
ИВ ДАД %	40,9±5,9	30,4±5,1**	29,3±4,8**	51,8±8,6	24,6±4,3***	28,3±4,7***
ИП САД	171,7±38,1	101,8±25,9**	108,6±26,9**	85,7±30,9	24,7±8,6**	18,7±4,1**
ИП ДАД	71,8±21,9	31,8±8,3**	37,8±9,4**	75,4±16,7	19,5±4,3***	23,6±4,9***
Ночь						
Ср. САД мм рт.ст.	136,8±2,9	129,8±2,6***	124,5±2,6***	120,5±4,6	117,1±3,8	112,8±2,6
Ср. ДАД мм рт.ст.	77,9±1,8	74±1,6***	71,4±1,6***	71,9±2,5	69,4±2,0	68,0±1,7
ИВ САД %	78,1±6,1	57,8±6,7***	42,7±6,5***	29,6±10,3	26,0±9,7	15,5±7,2
ИВ ДАД %	58,5±6,7	40,3±6,2***	33,2±5,1***	34,8±8,3	29,8±7,4	28,3±5,6
ИП САД	106,7±16,1	73,1±13,3**	48,7±11,3***	41,9±23,3	28,9±15,5	13,3±9,4
ИП ДАД	43,4±9,5	34,3±8,2	22,5±7,1**	28,2±10,3	14,0±4,8	10,6±3,0

Примечание: Ср. САД – среднее систолическое АД; Ср. ДАД – среднее диастолическое АД; ИВ – индекс времени; ИП – индекс площади. Достоверность различий показателей 1-2, 1-3, 4-5, 4-6 обозначена: *- p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

сравнивать вышеуказанные параметры между двумя группами не представляется возможным.

На фоне лечения произошло достоверное снижение ИВ гипертензии по САД и ДАД в группе МС за 24 часа, день и ночь, более выраженное через 24 недели лечения, а в группе АГ наблюдалось достоверное снижение ИВ САД и ДАД за сутки и в дневное время (табл.1).

Вариабельность АД в обеих группах не превышала нормальные значения. На фоне лечения изменений вариабельности АД не отмечено. При нормализации АД произошло достоверное (p<0,001) снижение ЧСС в обеих группах больных – на 3,88±0,05 в I и на 6,77±1,67 (p=0,001) во II группе.

Суточный ритм АД оценивался по суточному индексу (СИ). Выделяли нормальный и нарушенный циркадный ритмы по САД и ДАД [7]. До лечения в группе МС патологический профиль имели 75% больных по САД и 54,2% – по ДАД, причем преобладали «нон-дипперы». В группе больных АГ патологический профиль наблюдался у 61,5% по САД и 69,2% по ДАД, включая значительное число «гипер-дипперов» (рис.2, 3).

На фоне лечения отмечено значительное увеличение числа «дипперов» по САД в обеих группах: в I – с 25% до 62,5% (в 2,5 раза), во II – с 38,5% до 69,2% (в 1,8 раза) за счет перехода в «дипперы» лиц с патологическими профилями. По ДАД в группе с МС наблюдалась также нормализация суточного профиля АД вследствие увеличения количества «дипперов» в 1,5 раза. Позитивным результатом терапии спираприлом явилось отсутствие на фоне лечения в обеих группах «найт-пикеров» и уменьшение количества «гипер-дипперов» (рис. 2, 3).

Важными показателями, отражающими влияние препарата на крупные артерии, являются динамика пульсового давления и СРПВ. В результате лечения произошло снижение пульсового давления в группе МС с 58,7±2,4 до 55,6±2,3 мм рт.ст. (p<0,01); в группе АГ – с 50,6±2,1 до 46,6±2,3 мм рт.ст. (p<0,002).

При исследовании жёсткости сосудов до лечения во II группе пациентов R-PWV составила 13,37 ± 0,5 м/с, L-PWV – 13,2±0,5 м/с, $CAVI_1$ и L-$CAVI_1$ _ 8,3±0,3. У больных с МС эти показатели были существенно (p<0,0001) выше, чем в группе с АГ : R-PWV- 14,88±0,4 м/с; L-PWV – 14,87±0,5 м/с; $CAVI_1$ – 9,3 ±0,4 и L-$CAVI_1$ – 9,2±0,3. После 24-недельной терапии спираприлом в группе пациентов с МС снизились показатели R-PWV до 13,9±0,3 м/с (p< 0,0001); L-PWV до 13,8±0,3м/с (p= 0,002), а также индекс $CAVI_1$ – до 8,7±0,2 (p< 0,05). Отмечалась положительная, однако недостоверная динамика индекса L-$CAVI_1$. В группе больных с АГ PWV и CAVI за период наблюдения не изменились.

Известно, что снижение эластичности артерий приводит к генерированию повышенного САД и снижению ДАД. Вследствие этого происходит ускоренное отражение пульсовой волны, способствующее ещё большему повышению систолического давления в аорте. В группе МС до начала терапии наблюдалось значительно более выраженное повышение жёсткости артериальной стенки, чем при АГ. САД, по офисным показателям и по данным СМАД, у больных этой группы также было выше, чем у лиц с АГ. Кроме того, наблюдались достоверно более высокие значения ИВ САД (за сутки, в дневные и ночные часы). И, наконец, процентное соотношение нон-дипперов по САД у больных I группы был выше, чем у II-й.

До лечения у 18 больных (67%) МС и у 12 (92,3%) АГ была выявлена МАУ. По окончании исследования у 11-ти больных I группы и у 4-х II группы МАУ не обнаруживалась.

По данным ЭхоКГ на 24-й неделе отмечено уменьшение ММЛЖ у больных МС со 183,8±10,67 до 169,8±9,9 (p=0,03) и ИММЛЖ с 96±3,6 до 86±3,58 (p=0,02). В группе больных АГ достоверно значимого изменения этих показателей не наблюдалось, хотя и имелась тенденция к их уменьшению (на 2% ММЛЖ и на 3% ИММЛЖ). В обеих группах наблюдалось уменьшение ОПСС – на 9% при МС и на 11,6% у больных АГ. Достоверной динамики показателей диастолической функции ЛЖ в обеих группах не выявлено.

В I группе выбыло из исследования 8 пациентов (25%), в том числе: по причине низкой комплаентности – 3, из-за побочных эффектов (гипотония, сухой кашель) – 2, из-за сопутствующих заболеваний – 3. Во II группе не закончили исследование вследствие низкой комплаентности 3 пациента (18,7%).

Обсуждение

АГ является одним из самых сильных факторов риска таких тяжелых органных поражений, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. Из патогенеза АГ известно, что в результате воздействия ряда неблагоприятных факторов происходит активация РААС и САС. При сочетании АГ с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией (ГИ) и ИР создается «порочный» круг; риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2-3 раза, достигая 25-30%, причем смертность от них в 6 раз выше, чем у лиц без МС. Сочетание АГ с метаболическими факторами риска – закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне, связующим звеном между которыми является ИР. Считается, что именно ИР является основным патогенетическим стержнем АГ при МС [11]. Развивающаяся ГИ при этом носит компенсаторный характер. Существуют данные о том, что при высокой концентрации инсулина в плазме крови можно прогнозировать развитие в ближайшее время АГ. В ряде исследований показано, что большое коли-

чество инсулина проникает через гематоэнцефалический барьер в гипоталамус, где он оказывает влияние на нейрогуморальную систему, что приводит к блокированию парасимпатической НС [4]. Активность же симпатической НС повышается. Двойной эффект симпатической активации проявляется в увеличении сердечного выброса, а на уровне сосудов – в спазме и повышении ОПСС.

Инсулинопосредованная стимуляция РААС вызывает целый каскад эффектов – повышение гидравлического давления в клубочках почек, гипертрофию кардиомиоцитов, стимулирует синтез эндотелия, способствует росту сердечного выброса и ОПС [4]. Помимо активации РААС и САС, одной из причин развития АГ при МС является дисфункция эндотелия сосудов. В нормальных условиях секреция эндотелием вазоконстрикторов и вазодилататоров сбалансирована. В условиях ИР баланс нарушается в пользу вазоконстрикторов. Кроме вышеуказанных механизмов, повышению АД при МС способствуют нарушение транспорта ионов (задержка Na и повышение активности Na-K-АТ-Фазы) и собственно абдоминальное ожирение (активация липолиза в адипоцитах). В условиях ИР извращается действие инсулина в виде повышения выработки вазоконстрикторов. Прямое действие инсулина на стенку сосуда ведёт к пролиферации гладкомышечных клеток в ней, а повышенное образование инсулиноподобного фактора роста влияет на увеличение толщины артерии. Всё это в совокупности приводит к изменению артериальной структуры и развитию сосудистого ремоделирования.

Описанные механизмы обуславливают стойкое повышение АД, а постоянная гипертензия, по принципу обратной связи, усиливает явления ИР. Образовавшийся порочный круг приводит к изменениям гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней.

Таким образом, АГ при МС имеет более тяжелое и прогностически менее благоприятное течение. У больных с МС наблюдаются более высокие значения САД и ДАД (во все периоды суток), вариабельности АД, нарушение суточного профиля АД. «Среднестатистический» больной с МС относится к «нон-дипперам», тогда как больные с неосложненной АГ – к «дипперам» [8]. Отмеченные ранее особенности течения АГ при МС подтверждаются и результатами настоящего исследования.

По мнению некоторых авторов [9], гемодинамическое своеобразие МС состоит не только в нарушении профиля АД, но и в специфическом (связанном с ИР) поражением органов-мишеней (ПОМ), которые в дальнейшем выступают в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В формировании ПОМ, кроме ИР, важную роль играет большая вариабельность АД и нарушения циркадного ритма. У

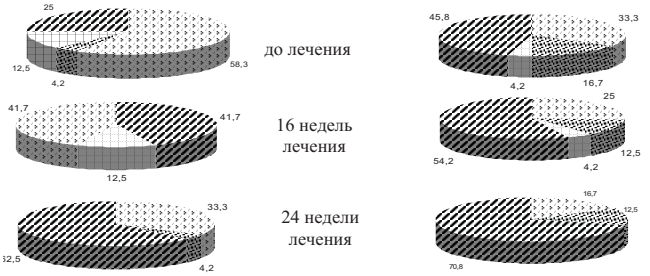

Рис. 2. Динамика суточного профиля САД и ДАД у больных МС на фоне лечения спираприлом.

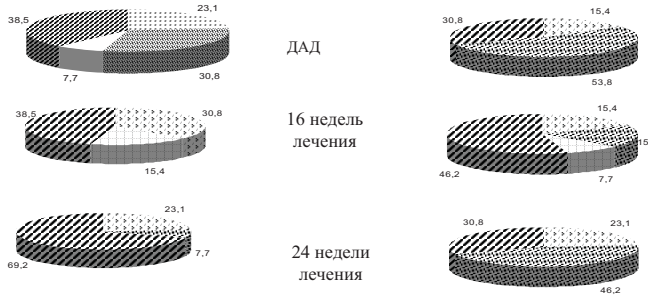

Рис. 3. Динамика суточного профиля САД и ДАД у больных АГ на фоне лечения спираприлом.

больных МС выявляется более раннее ПОМ с развитием концентрической ГЛЖ и увеличением ОПСС, более выраженное ремоделирование сосудов, раннее появление МАУ.

Ключевой целью антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня АД, положительное влияние на «органы- мишени» и улучшение качества жизни. Принципиально важным считается влияние не только на офисные значения АД, но и на СМАД, т. к. эти показатели коррелируют с органными поражениями и определяют прогноз больных АГ.

Результаты проведенного исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность спираприла. Прием препарата на протяжении 24 недель приводил к достоверному стойкому снижению САД и ДАД при офисном измерении и по данным СМАД, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [10]. По данным СМАД, гипотензивный эффект спираприла на первом этапе (16 недель) был более выражен у больных АГ по сравнению с группой МС. Однако, в последующем у больных МС имелась тенденция к дальнейшему снижению АД, в отличие от больных АГ, у которых АД оставалось на уровне, достигнутом к 16 неделям лечения.

Результаты СМАД свидетельствуют не только о снижении и нормализации САД и ДАД в обеих группах, но и о нормализации исходно нарушенных суточных ритмов АД. Недостаточное снижение АД в период сна, характеризуемое, в частности, как диспропорциональность, имеет большое прогностическое значение

[7]. С диспропорциональным суточным ритмом ассоциируются не только метаболические нарушения, но и частое развитие ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, структурные изменения резистивных сосудов, большая частота и выраженность МАУ. В этой связи весьма существенно, что в группе с МС происходило постепенное, но неуклонное увеличение числа больных с нормальным суточным профилем как по САД, так и по ДАД за счет перехода в «дипперы» больных с патологическими профилями. Учитывая, что у больных со степенью ночного снижения АД<10% чаще развивается ГЛЖ, уменьшение перегрузки ДАД ночью имеет прогностически благоприятное значение. У больных АГ данный эффект был выражен в меньшей степени. Несомненным достоинством антигипертензивной терапии явилось отсутствие на фоне лечения «найт-пикеров» в обеих группах по САД и ДАД; уменьшение количества «гипер-дипперов» по ДАД в обеих группах и значительное (в 4 раза) по САД в группе АГ, поскольку стойкое повышение АД и чрезмерное его снижение в ночное время ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Основные эффекты иАПФ при АГ связаны с блокадой АПФ: устранение вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия ангиотензина II, усиление сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилалаторов, а также опосредованной блокадой активности САС из-за торможения синтеза норадреналина. Можно предположить, что более выраженное снижение АД при МС (офисное и по данным СМАД) связано не только с его высокими исходными значениями, но и обусловлено дополнительным положительным влиянием спираприла на ИР. Известно, что иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину [11], чем можно объяснить и более выраженное органопротекторное действие спираприла в настоящем исследовании.

Важным положительным эффектом спираприла явился регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, которая является наиболее характерным поражением сердца при АГ и МС. В исследованиях LIFE и ELSA доказано, что регресс ГЛЖ приводит к двукратному снижению риска смертности, т. к. сопровождается улучшением систолической функции ЛЖ, параметров диастолического наполнения, нормализацией вегетативной регуляции, восстановлением чувствительности барорефлекса, уменьшением числа желудочковых нарушений ритма и увеличением коронарного резерва [12]. Учитывая, что гипертрофия кардиомиоцитов и повышение ОПСС при МС связаны с ИР, можно предполагать, что уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ на 8% и 11% соответственно обусловлено не только прямым антигипертензивным действием спираприла, но и влиянием его на ИР.

В ряде исследований показано, что ПАД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. ПАД возрастает при увеличении ригидности магистральных сосудов, а его повышение более 53 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением ММЛЖ. Стенка сосуда выполняет две взаимосвязанные между собой функции: проводящую, которая определяется в основном шириной просвета артерий и очень низким сопротивлением потоку крови в крупных артериях, и буферную. Эти функции можно оценить измерением СРПВ, которая характеризует жёсткость, и пробой с реактивной гиперемией, позволяющей определить способность артерий к расширению и сужению. Вклад ремоделирования и повышения жёсткости артерий в прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и их значение как независимых предикторов сердечно-сосудистой смертности в последние годы привлекает внимание [13,14]. Артериальная гипертензия и, особенно, МС повышают жёсткость крупных артерий [15]. В настоящем исследовании СРПВ и CAVI были выше у пациентов с МС по сравнению с группой АГ, что, очевидно, объясняется прямым и опосредованным влиянием гиперинсулинемии на сосудистую стенку [4]. Способность ингибиторов АПФ вызывать регресс сосудистого ремоделирования обсуждается в ряде публикаций [16,17]. Открытым, однако, остается вопрос: «связано ли улучшение эластических свойств артерий со снижением АД, либо оно обусловлено регрессией ремоделирования и позитивными изменениями внутренних свойств сосудистой стенки»? В отдельных работах отмечается, что улучшение податливости артерий может быть обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов [16]. У больных МС подобные исследования ранее не проводились. Представленные в настоящем сообщении данные свидетельствуют о вазопротективном действии ингибитора АПФ спираприла, так как именно в группе больных с МС жёсткость сосудов значительно снизилась. Недостоверное изменение PWV и CAVI при АГ возможно связано с ограниченным числом наблюдений и отмеченным выше дополнительным влиянием спираприла на инсулинорезистентность.

Таким образом, спираприл не только способствует достижению целевого АД, но и уменьшает ригидность крупных артерий у больных МС.

У лиц с МС появление МАУ расценивается как ранний индикатор нефропатии и неблагоприятный прогностический показатель, так как известно, что при наличии МАУ чаще возникают инфаркты миокарда и инсульты [18]. Представленные данные о снижении числа больных с МАУ в процессе лечения, подтверждают высокую нефропротекторную активность спираприла в группе пациентов высокого риска с МС и АГ. Это согласуется с имеющимися в литературе многочисленными сведениями о нефропротекторном действии ингибиторов АПФ, особенно препаратов с двойным путем

выведения из организма, к которым относится спираприл [19].

Выводы

1. Спираприл в виде монотерапии или в комбинации с гипотиазидом позволяет в 87,5% случаев достигать целевых значений АД, в том числе в группе повышенного риска – у больных с МС.

2. Спираприл улучшает структурно-функциональные свойства артерий, оказывая вазопротекторное действие у больных с МС. Этот эффект, вероятно, обусловлен снижением инсулинорезистентности тканей на фоне лечения.

3. По данным СМАД, препарат одинаково эффективно снижает АД как в дневные, так и в ночные часы в обеих группах больных; нормализует суточный ритм АД, что позволяет использовать его для профилактики поражения «органов-мишеней» у больных с МС и АГ.

4. Спираприл при длительном применении способствует регрессу ГЛЖ, восстанавливает эластичность сосудов, уменьшает выведение белка почками, что указывает на его многоплановое органопротекторное действие при АГ, особенно в сочетании с МС.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение) Москва 2004;7-11.
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. и соавт. Оценка эффективности моэксиприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка// Consilium medicum (приложение) 2005;1: 5-6.
3. Koren M., Richard B., Devereux M. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension// Ann Intern Med 1991; 114: 345-52.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва. Media Medica. 2004;7: 121-130.
5. Reaven G.H. Role of insulin resistence in human disease // Diabet. 1988. P. 1595-1607.
6. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et. al. Hyperglycemia induced insulin resistence on angiotensinogen gene expression in diabetic rat Ridney proximal tubular cells // J.Endocrinol. 2002; 172:333-344.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Под ред. В.С.Моисеева, Р.С.Карпова. Москва 2004; 107-148, 196-215.
8. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В.и соавт. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска // Кардиология, 2005; 11:11-16.
9. DeSimone G., Paganisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamik factors to hemodynamik determinants of left ventricular hypertrophy // Hypertension. 2001;38:13-18.
10. Карпов Ю.А., Деев А.Д., Архипов М.В. и соавт. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла® (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (КВАДРИГА – квадроприл и гипертония артериальная) // Сердце 2003;3:144-146
11. Reaven G.M. Insulin resistence compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease// J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88:6:2399-2403.
12. Agabiti-Rosei E., Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Pressure. 2001; 10: 288-289.
13. Roland Asmar J., J. Topochian, B.Ruidavets J.B. et al: Arterial stiffness and cardiovaskular risk faktors in a population-based study // J. Hypertension. 2001; 19: 381-387.
14. Meaume S., Rudnichi A., Linch A. Aortic pulse wave velocity as a Marker of cardiovaskular disease in subjects over 70 years old// J. Hypertension. 2001; 19: 871-877.
15. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovaskular mortality in hypertensive patients// J Hypertension. 2001;37:1236-1241.
16. Roland Asmar J., J. Topochian, Bruno Pannier et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study// J. Hypertension. 2001; 19: 813-818.
17. Rajzer M., Klocek M., Kaweska-Jaszez K. Effect of Amlodipine, Quinapril and Losartan on pulse wave velocity and plasva collagen-markers in patients with mild-to- moderate arterial hypertension//J. Hypertension. 2003;16:439-444.
18. Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А. и соавт. Моэксиприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (1): 14-19.
19. Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия//Клиническая фармакология и терапия. 1997; 4: 67-69.

Abstract

In this 24-week study, spirapril antihypertensive effect and organo-protection was assessed in patients with metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH).

Parameters of 24-hour blood pressure (BP) monitoring (systolic and diastolic BP - 24 hours, daytime, nighttime) and pulse BP were significantly higher in MS patients than in AH individuals. Seventy-five per cent of MS patients had pathological circadian BP profile, with non-dippers' prevalence. In the same group, more advanced target organ pathology was observed (left ventricular hypertrophy, increased vascular stiffness, microalbuminuria). Spirapril therapy was associated with target BP level achievement, circadian BP profile normalization, target organ pathology regression, and was potentially linked to insulin resistance reduction.

Therefore, spirapril can be recommended for MS treatment, as well as for preventing target organ damage in MS and AH.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, target organ damage, spirapril.

Поступила 28/03-2007