

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.12-008.331.1

А. С. Герасимова, В. Э. Олейников

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Аннотация. Представлен обзор литературы по проблеме артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. Рассмотрены антигипертензивный и метаболические эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция у больных метаболическим синдромом, позитивное влияние их на органы-мишени (сердце, сосуды, почки).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, метаболические эффекты, органопroteкция.

Abstract. In article the literature review of an arterial hypertension in metabolic syndrome is presented. Antihypertensive and metabolic effects, positive influence on organs-targets (heart, vessels, kidneys) of inhibitors angiotensin-converting enzyme and antagonists of calcium are surveyed in metabolic syndrome.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, inhibitors ACE, antagonists of calcium, metabolic effects, organoprotection.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины. Ведущее место среди данной патологии принадлежит артериальной гипертензии (АГ) [1, 2], распространенность которой в мире среди взрослого населения составляет от 450 до 900 млн (30–40 %), а в России – более 40 млн человек (39 % мужчин и 41 % женщин) [2]. Ежегодно в мире более 3 млн человек умирает от ассоциированных с ней заболеваний и осложнений [2].

Прогноз становится еще более неблагоприятным при сочетании АГ с метаболическими нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) [3]. В течение последних десятилетий метаболический синдром (МС) стали называть «эпидемией высокоразвитых стран» из-за большой распространенности. В мире среди населения старше 30 лет частота его достигает 15–25 % [4]; в России около 20 млн взрослого населения страдают МС [5], а прогностическая значимость его отражена в названии «смертельный квартет» [6]. По данным эпидемиологических исследований, более чем у 50–70 % больных АГ сочетается с метаболическим синдром [7, 8].

В классическом понимании согласно Международной Федерации диабета МС подразумевает сочетание абдоминального ожирения (АО), ИР, гипергликемии, дислипидемии, АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, в основе которых лежат сложные нейро-гуморальные и гормональные нарушения. De Fronzo [9] сравнил это состояние с айсбергом, на поверхности которого лежат клинические проявления – ИБС, АГ, ожирение, сахарный диабет (СД) и др. Пусковым механизмом МС

является инсулинорезистентность, индуцирующая развитие этих состояний [10]. Особенности механизмов развития артериальной гипертензии при МС обуславливают более выраженные изменения в органах-мишенях. Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий приводит к ускоренному развитию атеросклероза и общему суммарному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, который у лиц с МС выше в 3–4 раза [11], а смертность от них в 2–3 раза, по сравнению с АГ без метаболического синдрома [7, 10].

Поражения органов-мишеней и осложнения с их стороны диктуют необходимость ранней диагностики и более жесткого контроля артериального давления АД у пациентов с метаболическим синдромом. Однако при всей актуальности проблемы адекватного контроля АД удается достичь лишь у небольшого числа пациентов с АГ [2]. Вопросы, касающиеся диагностики и лечения пациентов с МС, в том числе, антигипертензивной терапии, еще более сложны и требуют изменения стандартных схем лечения. Поэтому в последних Европейских рекомендациях по контролю АГ было определено важное клиническое значение метаболических нарушений и их коррекции при проведении антигипертензивной терапии [12].

Основными задачами лечения АГ является не только достижение целевого уровня артериального давления АД, но и предупреждение поражения органов-мишеней, снижение риска ассоциированных клинических состояний и смертности [1]. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, эффективный контроль АД остается актуальной проблемой. В России реальная эффективность лечения артериальной гипертензии не превышает 12 % [2]. Многокомпонентность проявлений МС осложняет выбор тактики медикаментозной коррекции артериальной гипертензии. Антигипертензивные препараты должны оказывать пролонгированное действие в течение суток, нормализовать суточный профиль АД, способствовать регрессу поражения органов-мишеней и обладать метаболически положительным и/или нейтральным эффектом. Этим требованиям вполне соответствуют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция (АК) [3].

Препараты данных классов эффективно снижают АД [13–15] и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [13, 16–20], позитивно влияют на углеводный и липидный обмены [17, 20], а также на органы-мишени [15, 21, 22].

Лечение АГ относится к патогенетической терапии метаболического синдрома, поскольку, как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома, являясь одним из основных его симптомов наряду с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [23].

Целью антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД – менее 140/90 мм рт.ст. (а у больных МС и сахарным диабетом – менее 130/80 мм рт.ст.), особенно ДАД, так как при этом условии наблюдается наименьшее число ССО [19, 23]. Установлено, что уровнем ДАД, при котором смертность от ССЗ минимальная, является показатель 77–82 мм рт.ст. По мере дальнейшего снижения ДАД смертность от ИБС вновь нарастает из-за нарушения перфузии миокарда [24]. Выбор наиболее эффективного препарата зависит от ведущего патогенетического механизма АГ. Патогенез артериальной гипертензии сложен, и в поддержании высокого уровня АД участвуют различные прессорные системы [25]. При метаболическом синдроме наряду с активацией симпато-адреналовой системы (САС) ведущими меха-

низмами формирования АГ являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [26] и повышение внутриклеточной концентрации кальция в результате мембранной патологии [26] и инсулинорезистентность [3]. Кроме того, препараты должны позитивно влиять на органы-мишени (сердце, сосуды, почки).

При метаболическом синдроме необходимо учитывать влияние антигипертензивного препарата на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены. Предпочтительны лекарственные средства, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обменов [23].

Таким образом, антигипертензивная терапия при МС должна быть многоцелевой и не только «разрывать» патогенетическую цепь АГ, но и компенсировать метаболические нарушения, предупреждать раннее поражение или способствовать регрессу поражения органов-мишеней и уменьшать общий риск ССЗ и смертность от них [12], что продемонстрировано в исследованиях CAPPP и HOPE [17, 20]. С этой точки зрения препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии при МС могут рассматриваться иАПФ и АК, благодаря выраженному антигипертензивному и органопротективным свойствам, метаболической нейтральности, что доказано в исследованиях ALLHAT, CAPPP, HOPE, UKPDS, ABCD, FACET, ELSA и PREVENT, AASK, ELVERA [15–22, 27–29].

Ингибиторы АПФ в лечении больных метаболическим синдромом

Эффективность иАПФ при лечении артериальной гипертензии в рамках МС не вызывает сомнений. Имеются два возможных механизма влияния иАПФ на метаболические нарушения:

1) блокада образования ангиотензина II (АТ II), приводящая к устранению сосудосуживающего действия, уменьшению выработки альдостерона и антидиуретического гормона и задержке натрия и воды в организме и сосудистой стенке, подавлению прямого митогенного эффекта АТ II, предотвращению и снижению степени уже имеющейся гипертрофии и гиперплазии гладкомышечного слоя в сосудах и миокарде;

2) повышение уровня брадикинина – мощного эндогенного сосудорасширяющего фактора, – приводящее к образованию в сосудистой стенке оксида азота – эндотелиального релаксирующего фактора, что усиливает сосудорасширяющее действие иАПФ и улучшает чувствительность тканей к инсулину [30].

При монотерапии ингибиторами АПФ нормализация или снижение АД отмечались у 60–80 % больных АГ, в том числе и ассоциированной с МС [3, 31]. При метаболическом синдроме антигипертензивный эффект иАПФ подкрепляется улучшением метаболизма глюкозы. В отношении влияния иАПФ на чувствительность тканей к инсулину литературные данные носят противоречивый характер. В большинстве исследований показано положительное влияние их на ИР. Т. Pollare и соавт. на фоне 16-ти недель лечения каптоприлом отмечали у больных АГ улучшение стимулированного захвата глюкозы [32]. Повышение чувствительности тканей к инсулину было выявлено также на фоне терапии эналаприлом [31], фозиноприлом [33], цизалаприлом [34]. В других исследованиях доказано нейтральное действие их на ИР [35, 36].

В любом случае, ни в одном из изученных литературных источников не было указаний на отрицательное влияние иАПФ на углеводный обмен, что важно при лечении больных МС.

Гемодинамической основой действия иАПФ является уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) через блокаду РААС, а позитивное влияние на углеводный обмен может быть объяснено вазодилатацией, ведущей к улучшению кровоснабжения скелетных мышц и, как следствие, улучшению инсулинстимулированного транспорта глюкозы в мышцах. Более того, опосредованно снижая выработку норадреналина и поступления в клетку кальция (главного внутриклеточного «передатчика» констрикторных сигналов), механизм действия иАПФ в некоторой степени повторяет механизм действия АК [25]. Возможно, снижение концентрации ионов кальция в крови и повышение ионов магния на фоне терапии иАПФ является причиной снижения ИР, что согласуется с теорией L. Resnik [37].

Наряду с такими факторами риска ССЗ, как артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена, у больных МС, как правило, выявляется и дислипидемия, ведущая к быстрому прогрессированию атеросклероза. Поэтому немаловажным является отсутствие у препаратов отрицательного влияния на липидный обмен [3, 33, 36].

Первоначально полагали, что иАПФ снижают уровень АТ II только в плазме крови. Позже было доказано существование так называемых тканевых РААС в эндотелии сосудов, в сердце, почках, надпочечниках [25]. Именно с воздействием иАПФ на тканевые РААС связывают наличие у них органопротективных эффектов, которые проявляются при длительном их применении (начиная с 3–4-й недели лечения) [25], – кардио-, вазо- и нефропротективного, а также метаболического.

Выбор в пользу иАПФ должен быть сделан при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поскольку данные препараты являются наиболее эффективными в плане регресса ГЛЖ [34] за счет подавления активности локальной РААС. Из литературных источников известно, что у больных АГ степень уменьшения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяется тремя основными факторами – степенью снижения САД, длительностью терапии и исходными значениями ММЛЖ (Schmieder R., 1998). В исследовании VACS (Gottdiener J., 1997) установлено, что уменьшение ММЛЖ наблюдалось на фоне лечения каптоприлом в подгруппах больных с выраженной ГЛЖ (с ММЛЖ более 350 г). При менее выраженной ГЛЖ антигипертензивные препараты не оказывали существенного влияния на ММЛЖ. В литературных источниках приводятся разные данные по степени регресса ГЛЖ на фоне лечения иАПФ – от 12 до 38,6 % [38, 39].

В ряде работ демонстрируется вклад ремоделирования и повышения жесткости артерий в прогрессирование ССЗ и их значение как независимых предикторов сердечно-сосудистой смертности [40]. Артериальная гипертензия и особенно МС повышают жесткость крупных артерий, что, очевидно, объясняется прямым и опосредованным влиянием ГИ на сосудистую стенку [3, 41].

Способность иАПФ вызывать регресс сосудистого ремоделирования обсуждается в ряде публикаций [33, 41, 42]. В отдельных работах отмечается, что улучшение податливости артерий может быть обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов

[41]. Имеются данные о позитивном влиянии иАПФ на сосудистую стенку (через нормализацию функции эндотелия) [33, 42]. Наибольшее количество информации накоплено в отношении позитивного воздействия на жесткость артерий [43]. Особого внимания заслуживает исследование COMPLIOR [41], результаты которого показали, что трехмесячный прием периндоприла приводил к нормализации податливости крупных артерий мышечного типа (снижалась ригидность артерий и уменьшалась скорость распространения пульсовой волны (СРПВ)). В НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова на фоне 6-месячного лечения эналаприлом выявили тенденцию к уменьшению жесткости и повышению податливости сосудов [44].

Ингибиторы АПФ уменьшают протеинурию без изменения системного АД, блокируя образование АТ II и расширяя преимущественно эфферентные артериолы. Тем самым они снижают внутриклубочковое давление и проницаемость клубочков для белка. Позитивное влияние иАПФ на микроальбуминурию (МАУ) показано в исследованиях Micro-HOPE, ABCD, CAPPP, FACET [16, 17, 18, 45] и в других исследованиях [46].

Большинство исследований посвящено изучению эналаприла и каптоприла. Их нередко сравнивают между собой и с представителями других групп антигипертензивных препаратов, в частности с амлодипином. Однако наиболее перспективными для лечения АГ при метаболическом синдроме являются пролонгированные формы иАПФ, к которым относится спираприл (Квадроприл®, Pliva, Хорватия). Спиреприл является пролекарством иАПФ без сульфгидрильной группы, карбоксилсодержащим препаратом. Биотрансформацию проходит в печени до активного метаболита – спираприлата с помощью специфических эстераз, что позволяет обеспечить постепенное развитие гипотензивного эффекта без резкого снижения АД. Максимальная концентрация спираприла в крови наступает в течение часа. Связывание с белками плазмы крови составляет 86–91 %, период полувыведения – около 40 ч, что обуславливает 24-часовое действие при однократном приеме; из организма выводится почками и печенью (50/50). Спиреприлат прочно связывается с АПФ, что и определяет длительный период полувыведения. Основными фармакологическими эффектами являются снижение ОПСС, подавление РААС и САС.

Высокая антигипертензивная эффективность спираприла документирована во многих клинических исследованиях [13, 47, 48]. По данным И. Шмидта и соавт., эффективность составила 89,4 % для САД и 85,4 % для ДАД [49]. В некоторых исследованиях получено плавное (двухфазное) снижение САД и ДАД [47, 49, 51], в других – более достоверное снижение ДАД [49]. В сравнительном исследовании спираприла и амлодипина у больных АГ получен сопоставимый антигипертензивный эффект по САД и ДАД, причем отмечен стабильный эффект спираприла и ослабление эффекта амлодипина к восьмой неделе лечения [50]. Кроме того, спираприл положительно [48] или нейтрально [51] влиял на углеводный и липидный обмены, обладал доказанным кардиопротективным, нефропротективным [48, 51] и вазопротективным [104] действием, снижал риск развития ССЗ на 50 % (исследование ПРОЛОГ) [13].

Таким образом, все вышеизложенное позволяет с успехом применять иАПФ для лечения АГ с метаболическими нарушениями.

Антагонисты кальция в лечении больных метаболическим синдромом

Гемодинамической основой снижения АД при применении АК является выраженная вазодилатация и снижение ОПСС. Они обладают способностью препятствовать движению ионов кальция внутрь клетки через вольтажзависимые кальциевые L-каналы, которые обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и гладкой мускулатуре мочевого тракта. Кроме того, АК влияют на перемещение ионов кальция внутри клетки и их выход из внутриклеточных депо. Блокада L-каналов в сосудистой ткани приводит к релаксации сосудов и желаемому гипотензивному и антиангинальному эффектам, к снижению ОПСС [5], что способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [52–54]. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных АК. В таких больших исследованиях, как STOP-2 [52], NORDIL [54], INSIGHT [53], доказана полная безопасность различных представителей АК, сравнимая с иАПФ эффективность в улучшении прогноза больных АГ, хорошая переносимость в плане метаболических нарушений [53].

В исследованиях, посвященных оценке влияния АК на углеводный обмен, не отмечалось его ухудшения. В крупномасштабном исследовании HOT у больных с сочетанием АГ и СД при терапии фелодипином на фоне выраженного антигипертензивного эффекта показатели углеводного обмена не изменились, при этом отмечалось снижение риска коронарной смерти на 51 % [24]. В обзоре исследований, завершенных между 1990 и 2000 гг., N. M. Kaplan сделал заключение, что нет причин для беспокойства при использовании АК у больных СД. Однако данные о влиянии АК на чувствительность тканей к инсулину противоречивы. В одних исследованиях показано положительное влияние АК на чувствительность тканей к инсулину [53], в других – нейтральное [16, 56]. Положительное влияние АК на ИР может быть объяснено с точки зрения мембранной теории [37], а также способностью увеличивать объемный периферический кровоток. В связи с тем, что нарушение внутриклеточной ионотранспортной системы играет важную роль в развитии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме, АК являются препаратами выбора для ее коррекции. Они блокируют один из патогенетических механизмов, обуславливающих взаимосвязь между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией [5].

В последние годы обсуждается влияние АК на липидный обмен. По мнению большинства авторов, эффект нейтральный [3]. Однако отечественные ученые при терапии амлодипином отмечали достоверное снижение уровня холестерина на 11,3 %, триглицеридов (ТГ) – на 18,2 % [56]. Описано улучшение липидного спектра при лечении нифедипином (снижение ТГ на 24,6 %, индекса атерогенности в 1,4 раза, повышение липопротеинов высокой плотности на 22,9 %) [55]. Имеются данные, что АК II и III поколений препятствуют развитию атеросклероза, что доказано в одном из крупнейших исследований ELSA [22], а также в исследованиях INSIGHT [53], PREVENT [21], ELVERA [27] и CAMELOT [57].

Среди АК наиболее изученным является амлодипин. Как и другие представители дигидропиридиновых АК, он ингибирует ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы различных клеток, включая кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Характерна избирательность дейст-

вия препарата на гладкомышечные клетки сосудов, которая в 80 раз выше по сравнению с сократительным миокардом [58]. Это определяет преобладающий механизм снижения АД – уменьшение ОПСС. Амлодипин эффективно снижает как САД, так и ДАД. При развитии гипотензивного действия не происходит рефлекторного изменения ЧСС [58] и нарушения циркадного ритма колебания АД. По данным исследования ACCT [14], эффективность амлодипина у больных с АГ составляла 86–91 % в зависимости от возраста, TOMHS [39] – 82,5 %, в исследовании С. Ю. Марцевич и соавт. – 58,6 % [59]. В крупнейшем исследовании ALLHAT [15] амлодипин по гипотензивному действию не уступал лизиноприлу. Длительность действия амлодипина за счет большого периода полувыведения (35–50 ч) позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток при однократном приеме, в том числе в ранние утренние часы [60].

Как известно, на прогноз АГ существенное влияние оказывает тяжесть поражения органов-мишеней. По данным Фремингемского исследования, увеличение ММЛЖ на 50 г/м² сопровождается возрастанием риска ССЗ в 2,21 раза у женщин и 1,7 раза у мужчин [8]. Поэтому уменьшение ММЛЖ под влиянием антигипертензивной терапии рассматривается как одна из важных задач лечения и благоприятный прогностический признак. По литературным данным, антагонисты кальция оказывают сопоставимое с иАПФ влияние на регресс ГЛЖ и более выраженное – на диастолическую функцию ЛЖ.

Амлодипин оказывает благоприятное воздействие на систолическую и диастолическую функции ЛЖ [61]. Способность того или иного препарата вызывать регресс ГЛЖ имеет огромное значение для улучшения прогноза жизни больных артериальной гипертонией. Долгое время «единоличными лидерами» в плане органопротекции являлись иАПФ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии поражения всех органов-мишеней [39]. Результаты метаанализа показывают, что амлодипин сравним с иАПФ по своему влиянию на регресс ГЛЖ [27, 30]. Аналогичные данные получены в исследовании TOMHS [39], где при лечении АГ в течение более четырех лет наибольшее снижение ИММЛЖ было отмечено в группе больных, лечившихся амлодипином, которая была сопоставима с таковой на фоне β-блокаторов и иАПФ. Экспериментальные исследования показали, что уменьшение гипертрофии миокарда на фоне амлодипина обусловлено ингибацией фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [62].

Сосуды – один из главных органов-мишеней, который поражается при МС, что может являться терапевтической мишенью. Известно, что перегрузка объемом и давлением создает условия для ремоделирования артерий посредством образования атеросклеротических бляшек и артериолосклероза, сопровождающееся увеличением жесткости артерий и СРПВ [63]. На эластические свойства артерий влияют и метаболические нарушения. В литературе имеется большое количество данных, подтверждающих прогностическую ценность жесткости артерий [40] и СРПВ [64] в развитии ССЗ. Возможность медикаментозного воздействия на состояние магистральных артерий подтверждена исследованием А. Venetos и соавт. [65], в котором при адекватном контроле АД достигнуто уменьшение нарастания СРПВ в 5 раз. В сравнительных исследованиях были выявлены различия во влиянии лекарственных средств на артериальную жесткость при сопоставимом снижении уровня АД [43], что

позволяет предположить непосредственное воздействие препаратов на эластические свойства сосудистой стенки. Известно, что все дигидропиридины обладают способностью улучшать эластические свойства аорты и ее ветвей, снижают СРПВ. Столь благоприятные изменения толщины сосудистой стенки происходили, вероятно, вследствие сочетания ряда фармакологических эффектов амлодипина: ингибирования миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшения накопления липидов, антиоксидантного действия, изменения общего метаболизма липидов, а также восстановления нарушенной эндотелий-зависимой вазодилатации.

Одним из наиболее неблагоприятных факторов прогрессирования АГ является поражение почек. Начальные изменения в почках имеют бессимптомный характер. Наиболее ранним маркером повреждения почек и неблагоприятным прогностическим признаком является МАУ, которая включена в состав МС [66].

Влияние АК на почки определяется их артериолодилатирующим действием, увеличением почечного кровотока и клубочковой фильтрации [67, 68]. Важно, что у амлодипина отсутствует влияние на активность плазменных катехоламинов и РААС. Отмечено позитивное влияние его на почечную гемодинамику [67]. Поскольку кальциевые каналы преобладают на приносящих артериолах, амлодипин предотвращает их вазоконстрикцию, индуцированную эндотелином и АТ II, и не оказывает влияния на выносящие артериолы. Он препятствует реабсорбции натрия, усиливает диурез. В среднем амлодипин увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на 13 %, почечный кровоток на 19 % и снижает сопротивляемость сосудов почек на 25 % через шесть недель терапии [68]. Нефропротекторное действие АК проявляется в способности тормозить процессы пролиферации и гипертрофии эндотелия и гладкомышечных клеток сосудистого русла почек, уменьшать продукцию свободных радикалов, подавлять констрикцию и пролиферацию подоцитов. Нефропротективные свойства амлодипина изучались в исследовании AASK [29] у больных артериальной гипертензией, осложненной почечной недостаточностью. Доказан сопоставимый с метопрололом и меньший, чем у рамиприла, эффект. Равноценный ренопротективный эффект амлодипина и лизиноприла был подтвержден в исследовании ALLHAT и ASCOT [15, 69].

В большинстве исследований гипотензивный эффект и влияние иАПФ и АК [25, 36, 58, 59] на органы-мишени изучались у больных артериальной гипертензией, а в ряде исследований у больных АГ в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом [70, 71]. Работы, посвященные коррекции АГ в рамках МС, малочисленны [35, 55]. Имеется ряд работ, выполненных в ГНИЦ ПМ [42, 72], Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова [3, 30], в которых изучалась эффективность некоторых иАПФ и АК, но они были непродолжительны по времени (от 3 до 6 месяцев). В литературе также мало работ, посвященных органопротекции при МС. Немногочисленны работы и по изучению спираприла и амлодипина при МС, а имеющиеся посвящены эффективности по результатам офисного АД у больных АГ [47, 49]. В работе С. А. Шальной и соавт. изучалась сравнительная эффективность спираприла и амлодипина по офисному АД и самочувствию пациентов при мягкой и умеренной АГ [50].

Ввиду многообразия патофизиологических механизмов, играющих роль в развитии и прогрессировании АГ, мы не всегда можем повлиять на ее

течение. Лечение АГ является сложной задачей по многим причинам, особенно АГ в составе МС, несмотря на имеющийся большой арсенал антигипертензивных препаратов. Выбор оптимального препарата позволяет повысить эффективность лечения АГ, что особенно важно в группе высокого риска – при метаболическом синдроме.

Список литературы

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. – Второй пересмотр. – М., 2004. – 20 с.
2. **Шальнова, С. А.** Распространенность артериальной гипертензии в России. Информативность, лечение, контроль / С. А. Шальнова [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.
3. **Чазова, И. Е.** Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – М. : Media Medica, 2004. – С. 23–24.
4. Американская диабетологическая ассоциация. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5–6 ноября 1997 г. // Международный медицинский журнал. – 1999. – № 1. – С. 66–70.
5. **Мамедов, М. Н.** Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клиничко-амбулаторных условиях / М. Н. Мамедов // Кардиология. – 2005. – № 5. – С. 92–100.
6. **Kaplan, N. M.** The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N. M. Kaplan // Arch. Intern. Med. – 1989. – № 149. – P. 1514–1520.
7. **Мамедов, М. Н.** Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции / М. Н. Мамедов // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 95–100.
8. **Kannel, W.** The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study / W. Kannel, N. Brand, J. Skinner // An. Intern. Med. – 1967. – № 67. – P. 48–59.
9. **De Fronso, R. A.** Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease / R. A. de Fronso, E. Ferrannini // Diabet. Care. – 1991. – № 14. – P. 173–194.
10. **Reaven, G. M.** Insulin resistance / compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease / G. M. Reaven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – № 88. – P. 2399–2403.
11. **Мамедов, М. Н.** Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / М. Н. Мамедов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 44–47.
12. **Небиеридзе, Д. В.** Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов. – М. : Универсум Паблишинг, 2005. – С. 32–38.
13. **Шальнова, С. А.** Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии / С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 – С. 10–15.
14. **Kloner, R.** Sex-and age-related antihypertensive effects amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group / R. Kloner, J. Sowers, G. Di Bona // Am. J. Cardiol. – 1996. – V. 77. – № 9. – P. 713–722.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT. Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – № 288. – P. 2981–2997.

16. **Esfasio, R.** The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin depended diabetes and hypertension. ABCD Study / R. Esfasio, B. Jeffers, W. Hiatt // N. Engl. J. Med. – 1998. – № 338. – P. 645–52.
17. **Hansson, L.** Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril Prevention project (CAPPP) randomized trial / L. Hansson, L. Lidholm, L. Niskanen // Lancet. – 1999. – V. 353. – № 9531. – P. 611–616.
18. **Tatti, P.** Outcome results of the Fosinopril versus amlodipine Cardiovascular Events Trial (FASET) in patients with hypertension and NIDDM / P. Tatti, R. Guarisco, M. Pahor // Diabetes Care. – 1998. – № 21. – P. 597–603.
19. UK Prospective Study (UKPDS) group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macro and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39) // Br. Med. J. – 1998. – № 317. – P. 713–720.
20. **Yusuf, S.** Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Poque // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 342. – № 3. – P. 145–153.
21. **Mancini, G. B.** Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT) / G. B. Mancini, M. E. Miller, G. W. Evans // Am. Coll. Cardiol. – 2002. – № 89. – P. 1414–1416.
22. **Rahn, K.** On behalf of the ELSA investigators. The European Lacidipin Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid lesions and cj-relations with risk factors / K. Rahn // J. Hypertens. – 1998. – № 16. – P. 31–33.
23. **Мычка, В. Б.** Артериальная гипертония на фоне избыточного веса: особенности терапевтического подхода / В. Б. Мычка, В. П. Масенко, И. Е. Чазова // Обзоры клинической кардиологии. – 2006. – № 7. – С. 13–20.
24. **Hansson, L.** Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson, A. Lanchetti, S. Carruthers // Lancet. – 1998. – № 351. – P. 1755–1762.
25. **Беленков, Ю. Н.** Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. – М., 2001. – С. 39–44.
26. **Джанашия, П. Х.** Роль состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании артериальной гипертонии у лиц с синдромом инсулинорезистентности / П. Х. Джанашия, В. А. Диденко // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 16–19.
27. **Terpstra, W. E.** Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) / W. E. Terpstra, J. F. May, A. J. Smith // J. Hypertens. – 2004. – V. 22. – № 7. – P. 1309–16.
28. The HOPE Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – № 342. – P. 145–153.
29. **Wright, J.** Effect of blood pressure low-ring and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial / J. Wright, G. Barkis, T. Green // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – № 19. – P. 2466–2467.
30. **Чазова, И. Е.** Эффективность квинаприла у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Ю. Н. Беленков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3 (6). – С. 45–52.
31. **Мамедов, М. Н.** Выбор антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом: клиническая эффективность энала / М. Н. Мамедов // Новые лекарственные препараты. – 2005. – № 5. – С. 1–8.

32. **Pollare, T.** A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension / T. Pollare, H. Lithell, C. Berne // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – № 321. – P. 868–73.
33. **Логачева, И. В.** Возможности применения фозиноприла для коррекции основных проявлений метаболического синдрома у женщин с артериальной гипертонией / И. В. Логачева, Е. Н. Шустова, Н. И. Морозова // *Терапевтический архив.* – 2005. – № 3. – С. 60–64.
34. **Беленков, Ю. Н.** Возможен ли адекватный контроль артериальной гипертензии в повседневной амбулаторной практике? Результаты Российского многоцентрового проекта «Инициатива» / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев // *Справочник поликлинического врача.* – 2004. – № 4. – С. 3–8.
35. **Бритов, А. Н.** Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении метаболического синдрома / А. Н. Бритов, Т. В. Апарина, Д. В. Небиеридзе, О. А. Гомазков // *Вопросы медицинской химии.* – 2005. – № 5. – С. 509–510.
36. **Бритов, А. Н.** Особенности клинического эффекта нового ингибитора АПФ диротона / А. Н. Бритов, И. И. Аламдарова, А. Д. Деев, А. А. Орлов // *Кардиология.* – 2003. – № 10. – С. 66–69.
37. **Resnick, L. M.** Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders / L. M. Resnick // *Am. J. Hypertension.* – 1993. – V. 6. – № 4. – P. 123–124.
38. **Остроумова, О. Д.** Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? / О. Д. Остроумова, О. В. Головина, Н. Л. Ролик // *Consilium Medicum.* – 2004. – № 5 (6). – С. 344–353.
39. **Liebson, P. R.** Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) / P. R. Liebson, G. A. Grandits, S. Dianzumba // *Circulation.* – 1995. – № 91. – P. 698–706.
40. **Asmar, R.** Pulse pressure and aortic pulse wave are markers cardiovascular risk in hypertensive populations / R. Asmar, A. Rudnichi, J. Blacher // *Am J. Hypertens.* – 2001. – V. 14 (2). – P. 91–97.
41. **Asmar, R.** Sceintific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Sceintific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study / R. Asmar, I. Topouchan, B. Pannir // *J. Hypertens.* – 2001. – V. 19 (4). – P. 813–818.
42. **Мамедов, М. Н.** Значение суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом: влияние 8-недельной монотерапии эналаприлом / М. Н. Мамедов, Н. В. Киселева, Р. Г. Оганов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2004. – № 3 (1). – С. 66–71.
43. **London, G. M.** REASON Project investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril / indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G. M. London, R. G. Asmar, M. F. Rourke // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – V. 43. – № 1. – P. 92–99.
44. **Орлова, Я. А.** Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией / Я. А. Орлова [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2005. – № 10 (4). – С. 202–205.
45. **The HOPE Investigators.** Effects of ramipril and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy // *Lancet.* – 2000. – № 355. – P. 253–259.
46. **Маколкин, В. И.** Интенсивный контроль артериального давления предупреждает поражение почек у больных сахарным диабетом (по результатам исследования ADVANCE) / В. И. Маколкин // *Кардиология.* – 2009. – № 2. – С. 91–95.

47. Преимущества длительной контролируемой ступенчатой терапии артериальной гипертензии с использованием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла / Л. И. Кательницкая [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 35–38.
48. **Леонова, М. В.** Сравнительная эффективность и безопасность современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента моэксиприла и спираприла у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом / М. В. Леонова [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 43–49.
49. **Шмидт, И.** Применение спираприла у пациентов с артериальной гипертензией – клинический опыт в Германии / И. Шмидт, Х. Крауль // Терапевтический архив. – 2000. – № 10. – С. 90–94.
50. Сравнительное изучение эффективности спираприла и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / С. А. Шальнова [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – № 10. – С. 86–89.
51. Спирарил – новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента длительного действия: эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек / В. В. Якусевич [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – № 10. – С. 82–86.
52. **Hansson, L.** Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – II Study / L. Hansson, L. Lidholm, T. Skbom // Lancet. – 1999. – № 354. – P. 1751–1756.
53. INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication // Lancet. – 2000. – № 356. – P. 366– 72.
54. The NORDIL Study group. The Nordic Diltiazem Study: An investigation study in hypertension comparing calcium antagonists base treatment with conventional therapy. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication. – Lancet. – 2000. – № 356. – P. 359–365.
55. **Кательницкая, Л. И.** Эффективность кордафлекса-ретард у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / Л. И. Кательницкая [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 8–12.
56. **Карпов, Ю. А.** Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса / Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 52–55.
57. **Nissen, S.E.** Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libbi // JAMA. – 2004. – V. 292. – № 18. – P. 2217–2225.
58. **Барышникова, Г. А.** Возможности изомера амлодипина в лечении артериальной гипертензии / Г. А. Барышникова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 7 (17). – С. 431–435.
59. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования / С. Ю. Марцевич [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4 (48). – С. 53–56.
60. **Nold, G.** Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients / G. Nold // Blood Press. Monit. – 1998. – V. 3. – № 1. – P. 17–25.
61. **Преображенский, Д. В.** Амлодипин – антагонист кальция третьего поколения / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Е. Н. Шабаева // Кардиология. – 1998. – № 2. – С. 66–73.

62. **Liao, Y.** Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation / Y. Liao, V. Asacura, S. Takashima // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – V. 327. – № 4. – P. 1083–1097.
63. **Кочкина, М.С.** Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М. С. Кочкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // *Кардиология.* – 2005. – № 1. – С. 63–70.
64. **Blacher, J.** Aortic pulse wave velocity as a masker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher, R. Asmar, S. Djane // *Hypertension.* – 1999. – № 33. – P. 1111–1117.
65. **Benetos, A.** Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period / A. Benetos, C. Adamopoulos, J. Burean // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – № 10. – P. 1202–1207.
66. **Мычка, В. Б.** Метаболический синдром – миф или реальность? / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // *Consilium Medicum.* – 2008. – № 2. – С. 75–85.
67. **Ткачева, О. Н.** Изучение эффектов комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ткачева, А. В. Барабашкина, И. М. Новикова, Н. К. Рунихина // *Кардиология.* – 2009. – № 5. – С. 40–47.
68. **Hayashi, K.** Renal hemodynamic effects of calcium antagonists / K. Hayashi, Y. Ozawa, T. Saruta // *Epstein M. Calcium antagonists in clinical medicine.* – 3rd edition. – Philadelphia : Hanley and Belfus, 2002. – P. 559–578.
69. **Poulter, N. R.** Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial / N. R. Poulter, P. S. Sever. – Birmingham, 2005. – 108 p.
70. **Аметов, А. С.** Эндотелий как мишень терапевтического воздействия антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2004. – № 3 (5). – С. 81–87.
71. **Аметов, А. С.** Новые возможности нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, С. А. Косых // *Российский кардиологический журнал.* – 2004. – № 6 (50). – С. 61–67.
72. **Мамедов, М. Н.** Суточный профиль артериального давления при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии / М. Н. Мамедов, В. М. Горбунов, Т. Ш. Джахангиров // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2006. – № 1. – С. 11–17.

Герасимова Анастасия Сергеевна

кандидат медицинских наук, старший преподаватель, кафедра терапии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

Gerasimova Anastasiya Sergeevna

Candidate of medical sciences, senior lecturer, sub-department of therapeutics, Medical Institute, Penza state University

Олейников Валентин Элиевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

Oleynikov Valentin Alivich

Doctor of medical sciences, professor, head of sub-department of therapeutics, Medical Institute, Penza State University

УДК 616.12-008.331.1

Герасимова, А. С.

Особенности медикаментозной коррекции артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / А. С. Герасимова, В. Э. Олейников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 1 (13). – С. 106–119.