

Отчет о клинической апробации Синоприла (лизиноприл) у больных с метаболическим синдромом

А.М. Мкртумян

Кафедра эндокринологии и диабетологии
МГМСУ, Москва

Эффективное лечение больных с метаболическим синдромом (МС) по-прежнему остаётся трудной задачей в связи с разнообразием гормональных и метаболических нарушений, ассоциированных с ведущим патофизиологическим механизмом МС – инсулинорезистентностью. Именно инсулинорезистентность является центральным звеном в развитии артериальной гипертензии, одного из ведущих проявлений МС.

Коррекция артериальной гипертензии, частого проявления МС, требует обязательного учёта влияния препаратов гипотензивного действия на основные метаболические показатели. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ), характеризующиеся в основном метаболической нейтральностью действия, являются перспективной группой препаратов у больных МС с артериальной гипертензией. Основное их действие связано с уменьшением образования ангиотензина II, которое проявляется снижением активности ангиотензиновых рецепторов как сосудов, так и коры надпочечников. Снижается стимулирующее влияние на симпатическую иннервацию, уменьшается высвобождение альдостерона, что приводит к снижению реабсорбции натрия, сокращению объема экстрацеллюлярной жидкости, проявляющемуся снижением общего периферического сопротивления. При этом сердечный выброс и частота сердечных сокращений существенно не изменяются. Однако наряду с основным гипотензивным действием иАПФ, несмотря на сложившееся мнение о метаболической нейтральности, обладают рядом важных эффектов, способных положительно влиять на нарушения у больных с МС: увеличивают синтез ЛПВП, снижают синтез триглицеридов, повышают чувствительность к инсулину, усиливают эндогенный фибринолиз.

Ингибитор АПФ Синоприл (лизиноприл), совместное производство Эджзаджибаши, Турция и ЗАО «ФармФирма «Сотекс», относится к группе карбоксиалкилдипептидов. Особенностью фармакодинамики Синоприла является длительное действие, позволяющее применять препарат однократно в сутки и тем самым улучшать приверженность больных к терапии.

Одним из перспективных направлений в терапии МС является изучение эффективности комбинированного лечения иАПФ и бигуанидом, повышающим чувствительность тканей к инсулину.

Единственным препаратом из группы бигуанидов, разрешенным к применению в клинической

практике, является метформин. Одно из существенных преимуществ метформина, по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), связано с препятствием увеличению массы тела, а в ряде случаев даже со способностью к её снижению. Целью клинического исследования являлось изучить влияние Синоприла на антропометрические и метаболические показатели больных с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Критериями включения в исследование были:

- мужской пол;
- возраст от 25 до 60 лет;
- артериальная гипертензия 1–2 стадии по классификации ВОЗ;
- ИМТ более 27,0 кг/м²;
- наличие информированного согласия пациента на исследование.

Критериями исключения:

- явный сахарный диабет;
- симптоматическая артериальная гипертензия;
- инфаркт, инсульт в анамнезе;
- психические заболевания;
- тяжёлые соматические заболевания;
- гиперкалиемия;
- повышенная чувствительность к иАПФ;
- приём иАПФ в течение трех месяцев перед исследованием.

В исследовании приняли участие 30 мужчин с МС. Методом случайной выборки все пациенты были распределены на 3 группы.

Группу № 1 составили 10 человек. Средний возраст больных – 43,5 ± 13,3 лет. ИМТ – 38,24 ± 5,5 кг/м². Длительность артериальной гипертензии колебалась от 3 до 5 лет. Всем пациентам группы № 1 однократно назначали Синоприл в дозе 10 мг утром. При необходимости проводилась последующая титрация дозы до 20 мг.

Группу № 2 составили 10 человек. Средний возраст больных – 39,21 ± 7,4 лет. Длительность артериальной гипертензии колебалась от 3 до 7 лет. Всем пациентам в режиме однократного приема был назначен Синоприл в дозе 10 мг утром с последующей титрацией дозы до 20 мг при необходимости. Кроме того, пациентам этой группы был назначен глюкофаж (метформин) 850 мг два раза в день.

Группу № 3 составили 10 человек. Средний возраст больных – 42,08 ± 9,6 лет. Длительность артериальной гипертензии колебалась от 5 до 10 лет. Для коррекции артериальной гипертензии всем пациентам группы № 3 был назначен ателолол 50 мг с последующей титрацией при необходимости суточной дозы до 100 мг. Кроме того, пациентам этой группы также был назначен метформин 850 мг два раза в день. Продолжительность терапии во всех группах составила 12 недель. Всем больным была предложена гипокалорийная диета (привычный суточный калораж был снижен на 600 ккал).

Полностью завершили исследование 28 человек. Выбыли из исследования два пациента – один из группы № 1 и один из группы № 3.

Инсулинорезистентность (ИР) диагностировалась на основании рабочих критериев, предложенных экспертами Национального института здоровья США. Диагноз ИР устанавливали при наличии трёх и более из нижеперечисленных признаков:

- ОТ более 102 см;
- ТГ 1,7 ммоль/л и выше;
- ХСЛПВП менее 1,05 ммоль/л;
- САД более 135 мм рт. ст. и ДАД более 85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак более 6,1 ммоль/л.

В ходе исследования оценивались антропометрические данные (масса тела, индекс массы тела

Таблица 1. Исходные антропометрические показатели

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
ИМТ, кг/м ²	38,24 ± 5,5	39,21 ± 7,4	37,08 ± 9,6
ОТ, см	124,9 ± 7,2	123,2 ± 6,7	112,6 ± 10,4
ОТ/ОБ	0,98 ± 0,1	1,2 ± 0,4	1,02 ± 0,3

(ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бёдер (ОБ), отношение ОТ/ОБ. При ИМТ от 25 до 30 кг/м² констатировалась избыточная масса тела, при ИМТ более 30 кг/м² – ожирение, согласно классификации ВОЗ.

Артериальное давление (АД) определяли в положении сидя не менее трех раз с перерывами в 5 минут. Измерение АД выполнялось на обеих руках. В дальнейшем использовались показатели с большим значением.

Таблица 2. Исходные показатели САД и ДАД

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
САД, мм рт. ст.	154,5 ± 12,6	159,1 ± 11,8	162,8 ± 13,5
ДАД, мм рт. ст.	100,8 ± 9,4	101,3 ± 10,3	103,5 ± 8,6

При систолическом артериальном давлении (САД) выше 135 мм рт. ст. и диастолическом АД (ДАД) выше 85 мм рт. ст. диагностировали артериальную гипертензию (АГ).

Производилось биохимическое исследование крови.

Углеводный обмен оценивался посредством измерения уровня гликемии натощак. Уровень глюкозы в сыворотке крови определялся глюкозооксидазным методом.

Оценка пуринового обмена заключалась в определении уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Исследование выполнялось урикозопексидазным методом.

Показатели липидного обмена оценивали, определяя уровни липидов и липопротеидов в сыворотке крови (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой и низкой плотности). Определение уровня показателей липидного обмена осуществлялось ферментативным способом на биохимическом анализаторе с использованием реактивов.

Таблица 3. Исходные показатели жирового, углеводного и пуринового обмена

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
ХС, ммоль/л	5,65 ± 1,2	6,03 ± 1,1	6,33 ± 1,2
ТГ, ммоль/л	1,83 ± 0,1	2,5 ± 0,3	2,72 ± 0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,3	3,9 ± 0,3	4,17 ± 1,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	422 ± 20,3	545 ± 26,6	520 ± 33,3
Глюкоза, ммоль/л	5,48 ± 1,2	5,22 ± 1,2	6,02 ± 1,4

Таблица 4. Антропометрические показатели после лечения

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
ИМТ, кг/м ²	37,74 ± 6,1	37,13 ± 8,2	36,04 ± 6,7
ОТ, см	118,5 ± 5,4	114,4 ± 7,9	108,2 ± 6,1
ОТ/ОБ	0,86 ± 0,2	0,91 ± 0,3	0,95 ± 0,1

Количественные данные представлены в виде средних значений в пределах стандартных отклонений. Статистическая обработка результатов выполнялась компьютерным методом с использованием программы STATISTICA 6.0.

Результаты исследования

Результаты исследования пациентов через 12 недель лечения представлены в табл. 4–6.

Таблица 5. Показатели САД и ДАД после лечения

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
САД, мм рт. ст.	138,5 ± 9,4	127,1 ± 6,8	160,2 ± 10,1
ДАД, мм рт. ст.	90,4 ± 8,7	88,3 ± 9,4	95,2 ± 9,8

Таблица 6. Показатели жирового, углеводного и пуринового обмена после лечения

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
ХС, ммоль/л	5,0 ± 1,4	5,1 ± 1,6	6,41 ± 1,3
ТГ, ммоль/л	1,78 ± 0,3	2,02 ± 0,5	2,55 ± 0,1
ЛПВП	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3
ЛПНП	3,5 ± 0,2	3,8 ± 0,1	4,22 ± 0,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	420 ± 21,4	535 ± 28,1	524 ± 27,5
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 1,4	5,0 ± 1,2	5,76 ± 1,3

Обсуждение

За время 12-недельного лечения во всех трех группах больных отмечалась в разной степени положительная динамика со стороны антропометрических показателей.

Среднее снижение Δ ИМТ через 12 недель по сравнению с исходным составило:

- в группе № 1 – $-2,51 \pm 0,3$ ($p < 0,005$);
- в группе № 2 – $-3,13 \pm 0,6$ ($p < 0,005$);
- в группе № 3 – $-1,74 \pm 0,2$ ($p < 0,005$).

Среднее снижение Δ ОТ через 12 недель по сравнению с исходным составило:

- в группе № 1 – $-6,5 \pm 1,2$ см ($p < 0,005$);
- в группе № 2 – $-7,1 \pm 0,9$ см ($p < 0,005$);
- в группе № 3 – $-4,2 \pm 0,6$ см ($p < 0,005$).

При анализе индивидуальных антропометрических показателей обращает внимание, что у части больных даже небольшое снижение ИМТ сопровождается выраженным уменьшением окружности талии, свидетельствующим о том, что снижение ИМТ произошло преимущественно за счет висцерального, а не подкожного жира. Большинство таких больных были из группы № 2, которые

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ пролонгированного действия.

Снижение АД отмечается через один час после приема препарата, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 6 часов. Действие Синоприла продолжается в течение 24 часов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью Синоприл, снижая ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, увеличивает ударный и минутный объем сердца без увеличения ЧСС, повышает толерантность к физической нагрузке.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность.

СИНОПРИЛ (Сотекс)

Лизиноприл
Таблетки 10 мг

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи. При лечении артериальной гипертензии начальная доза Синоприла составляет 10 мг в сутки. В дальнейшем режим дозирования корректируют в процессе лечения в зависимости от клинической эффективности препарата. Средняя доза составляет 20–40 мг в сутки. При лечении хронической сердечной недостаточности рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. Средняя рекомендуемая доза при сердечной недостаточности составляет 5–20 мг в сутки.

Разделы: Побочное действие, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по применению препарата.

Синоприл®

ЛИЗИНОПРИЛ

Ингибитор
ангиотензинпревращающего
фермента



Современный пролонгированный препарат для лечения:

- ♥ Артериальной гипертензии различного генеза
- ♥ Сердечной недостаточности
- ♥ Последствий инфаркта миокарда
- ♥ Диабетической нефропатии



Синоприл – сердцу мил



Eczacıbaşı

получали комбинацию Синоприла и метформина.

Среднее снижение Δ ОТ/ОБ в группах через 12 недель лечения по сравнению с исходным составило:

- в группе № 1 – $-0,11 \pm 0,05$ ($p < 0,005$);
- в группе № 2 – $-0,2 \pm 0,07$ ($p < 0,005$);
- в группе № 3 – $-0,07 \pm 0,03$ ($p < 0,005$).

Среднее снижение ИМТ составило от исходного уровня:

- в группе № 1 – $5,716 \pm 2,3$ %;
- в группе № 2 – $6,18 \pm 2,8$ %;
- в группе № 3 – $4,1 \pm 2,3$ %.

Наибольшее снижение ИМТ (в %) имело место в группах № 1 и № 2 по сравнению с группой № 3 ($p < 0,005$). Статистически достоверной разницы между группой № 1 (монотерапия Синоприлом) и группой № 2 (комбинированная терапия Синоприлом и глюкофажем) не обнаружено ($p > 0,5$).

Динамика артериального давления у больных МС

Среднее снижение САД (Δ САД) в группе № 1 через 12 недель по сравнению с исходным составило $-16,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). Доля пациентов с нормальным САД через 12 недель терапии составила 52 %.

Среднее снижение САД (Δ САД) в группе № 2 через 12 недель по сравнению с исходным составило $22,13 \pm 10,8$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). Доля пациентов с нормальным САД через 12 недель терапии – 65 %.

Среднее снижение САД (Δ САД) в группе № 3 через 12 недель по сравнению с исходным составило $-12,2 \pm 8,9$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). Доля пациентов с нормальным САД через 12 недель терапии – 38 %.

Как видно из полученных результатов, на фоне терапии атенололом в комбинации с метформином у больных группы № 3 наблюдалось наименьшее среднее снижение САД (Δ САД) в сравнении с показателями групп № 1 и № 2 ($p > 0,05$). Наибольшая доля пациентов с нормальным САД через 12 недель терапии наблюдалась в группе № 2 (комбинированная терапия Синоприлом и глюкофажем).

Среднее снижение ДАД (Δ ДАД) в группе № 1 через 12 недель по сравнению с исходным составило $-10,4 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). Доля пациентов с нормальным САД через 12 недель терапии – 56 %.

Среднее снижение ДАД (Δ ДАД) в группе № 2 через 12 недель по сравнению с исходным составило $-12,3 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). Доля пациентов с нормальным САД через 12 недель терапии – 62 %.

Среднее снижение ДАД (Δ ДАД) в группе № 3 через 12 недель по сравнению с исходным составило $-7,5 \pm 4,7$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). Доля пациентов с нормальным САД через 12 недель – 42 %.

Динамика показателей липидного обмена

Через 12 недель проводимой терапии у больных группы № 3 уровень ОХ по сравнению с исходным достоверно не снизился ($p > 0,05$).

У больных из группы № 1 и № 2 через 12 недель терапии по сравнению с исходным наблюдалось достоверное снижение уровня ОХ ($p < 0,05$):

- в группе № 1 Δ ОХ составила $-0,5 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,005$);
- в группе № 2 Δ ОХ – $-0,7 \pm 0,3$ ммоль/л

($p < 0,005$).

Доля пациентов с нормальным уровнем ОХ через 12 недель терапии составила:

- в группе № 1 – 63 %;
- в группе № 2 – 69 %.

Триглицериды

При сравнении показателя триглицеридов через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем достоверных изменений не отмечено.

ЛПВП

У больных из групп № 1 и № 2 через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем наблюдалось достоверное повышение показателя ЛПВП, однако не достигало статистической значимости. У больных из группы № 3 через 12 недель терапии по сравнению с исходным достоверного изменения уровня ЛПВП не наблюдалось ($p > 0,05$).

ЛПНП

Достоверных изменений уровня ЛПНП у всех больных через 12 недель терапии по сравнению с исходным не наблюдалось ($p > 0,05$).

Гликемия

Достоверных изменений уровня гликемии у пациентов ни в одной из групп через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось ($p > 0,05$).

Мочевая кислота

У больных во всех группах через 12 недель терапии по сравнению с исходным не наблюдалось достоверных изменений уровня мочевой кислоты ($p > 0,05$).

Нежелательных явлений, аллергических реакций в ходе исследования не отмечалось ни у одного больного.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного 12-недельного открытого сравнительного исследования по изучению влияния лизиноприла (Синоприл) на антропометрические и метаболические параметры у мужчин с метаболическим синдромом получены данные, показавшие высокую клиническую эффективность Синоприла у данной категории пациентов.

Применение Синоприла в течение 12 недель на фоне соблюдения гипокалорийной диеты, с титрацией дозы под контролем АД до 20 мм в сутки привело к статистически значимому снижению ИМТ на $2,51 \pm 0,3$ ($p < 0,005$), в то время как в группе больных, принимавших в качестве сравнения

β -адреноблокатор атенолол, титруемый под контролем АД, в комбинации с глюкофажем, снижение ИМТ составило $1,74 \pm 0,002$. По сравнению с исходным уровнем снижение ИМТ в группе сравнения – статистически значимое, однако разница в изменении показателя ИМТ между группой № 1 и группой № 3 также достоверная ($p < 0,001$) в пользу Синоприла, несмотря на монотерапию. Среднее снижение ИМТ в группе Синоприла составила $5,716 \pm 2,3$ % ($p < 0,005$), в то время как в группе атенолола и глюкофажа снижение составило $4,1 \pm 2,3$ % ($p > 0,5$). Важно отметить, что на фоне терапии Синоприлом в отличие от терапии β -блокатором с метформином наблюдалось достоверное снижение ОТ и Δ ОТ/ОБ, что свидетельствовало об уменьшении количества висцерально-абдоминального жира.

При изучении динамики АД в группах отмечено достоверное снижение как САД, так и ДАД во всех наблюдаемых группах, однако в группе с монотерапией Синоприлом отмечено более существенное снижение обоих показателей по сравнению с группой, получавшей атенолол с глюкофажем. Число лиц с нормализацией САД на монотерапии Синоприлом составило 52 % против 38 % в группе № 3. Подобная динамика отмечена и в отношении ДАД.

На фоне терапии Синоприлом наблюдалась тенденция к повышению уровня ЛПВП, отсутствовали неблагоприятные изменения параметров углеводного и жирового обмена. Значимых изменений не выявлено со стороны ЛНП и мочевой кислоты ни в одной из групп, что можно объяснить небольшой продолжительностью исследования.

Особого внимания заслуживают результаты 12-недельного лечения у группы № 2, где пациенты получали комбинированную терапию Синоприлом и метформином. В этой группе наибольшее число пациентов достигли снижения как САД, так и ДАД (65 и 62 % соответственно). Снижение уровня общего холестерина до нормальных значений достигли 63 % пациентов на монотерапии Синоприлом и 69 % пациентов на комбинированной терапии.

Исходя из результатов исследования можно констатировать, что Синоприл является препаратом выбора у мужчин с МС. В тех случаях, когда к терапии метформином у пациентов с МС возникает необходимость добавления антигипертензивного препарата, предпочтение следует отдавать иАПФ Синоприлу (лизиноприлу).

В настоящее время продолжается лечение и наблюдение за группами с целью изучения влияния длительного применения Синоприла на пуриновый обмен и эректильную функцию.