

© Хвойницкая Л.Г., Добрынина Н.В., 2004  
УДК 616.12-008.331.1-085

## ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ЭТАПНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

*Л.Г. Хвойницкая, Н.В. Добрынина*

Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова

**Двум группам больных гипертонической болезнью I и II степени, получающим соответственно этапную гипотензивную терапию по определённой схеме и обычную гипотензивную терапию (принятую в современной поликлинической практике) проводилось годичное мониторинговое наблюдение некоторых биохимических показателей; отмечена метаболическая нейтральность используемых гипотензивных препаратов и положительное влияние этапной фармакотерапии на уровень общего холестерина сыворотки крови больных.**

В настоящее время доказано, что сочетание нескольких факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний резко увеличивает суммарный риск их развития и смертность от их совокупности. Одним из примеров комбинации факторов риска является синдром, который в 1988 г. описал Reaven G. под названием «синдрома X». В основе его лежат единые патогенетические и метаболические компоненты, связывающие артериальную гипертонию (АГ), инсулинорезистентность (гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе) и дислипидемию. Автор не включил ожирение в число компонентов «синдрома X», однако на сегодняшний день ожирение, особенно по абдоминальному типу, рассматривается как неотъемлемый компонент метаболического синдрома. В 1989 г. Kaplan N. ввёл термин «смертельный квартет», обозначая всё тот же самый метаболический синдром [3, 5]. Распространённость метаболического синдрома по данным разных авторов составляет 5-20% [3]. Выделение данного симптомокомплекса имеет большое

клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, с другой стороны, лежит в основе патогенеза сахарного диабета второго типа, атеросклероза и АГ, которые в настоящее время являются основными причинами повышенной смертности.

Единого мнения о патогенезе метаболического синдрома на данный момент не существует. Большинство авторов считает, что первопричиной является реализованная на фоне низкой физической активности и избыточного питания наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности, которая в свою очередь запускает развитие всех остальных компонентов метаболического синдрома; но существует и другая гипотеза, которая предполагает, что ожирение является первопричиной инсулинорезистентности, а последняя в свою очередь приводит к развитию АГ. Кроме того, проведены исследования, показывающие развитие метаболического синдрома вследствие длительного течения АГ, при которой происходит повышение активности

симпато-адреналовой системы, а это ведет к развитию инсулинорезистентности и запуску механизмов, описанных выше [3, 10].

Таким образом, мы видим, что развивается своеобразный порочный круг: так, при гиперинсулинемии и нарушении толерантности к глюкозе можно предсказать в будущем развитие у больного АГ [7] и, наоборот, при её выявлении у больных, не имеющих метаболических нарушений, можно прогнозировать развитие нарушения метаболизма глюкозы, липидов и др. в течение некоторого времени [1, 4].

В настоящее время необходимость пожизненного медикаментозного лечения гипертонической болезни (ГБ) ни у кого не вызывает сомнений, поэтому врач, назначающий лечение, просто обязан учитывать влияние лекарственных препаратов не только на суточный профиль артериального давления (АД), но и на обмен веществ больного. То есть одним из основных требований, предъявляемых к современным антигипертензивным препаратам, является так называемая «метаболическая нейтральность» [2].

По поводу влияния различных групп антигипертензивных лекарственных препаратов на метаболизм в литературе нет единого мнения. Так, большинство авторов считает, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) не приводят к расстройствам липидного, углеводного и других видов обмена и являются средством выбора для длительного лечения больных АГ, имеющих метаболические нарушения [1, 7]. Однако, известно, что иАПФ могут вызвать гиперкалиемию, азотемию и другие нарушения метаболизма, что требует обязательного биохимического контроля при использовании иАПФ в лечении боль-

ных ГБ [2]. Что касается блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) дигидропиридинового ряда (особенно пролонгированных форм), то они не оказывают отрицательного влияния на углеводный, белковый, липидный обмены у больных АГ, что показано в ряде многоцентровых исследований (НОТ, ТОМНС, АЛЛНАТ) [5, 6], более того обладают выраженными антиатеросклеротическими свойствами (исследования STOP-2, NORDIL, ELSA и INSIGHT) [2, 8, 9], но могут отрицательно влиять на водно-электролитный обмен, вызывая задержку жидкости и уменьшение уровня калия в организме [6]. Особо спорные вопросы касаются «метаболической нейтральности» тиазидных диуретиков, которые с одной стороны, длительное время считаются «золотым стандартом» в лечении АГ, а с другой стороны могут оказывать следующие негативные эффекты: гипергликемию, гиперлипидемию, гиперурикемию, электролитные нарушения (гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гиперкальциемию), что существенно ограничивает их применение у больных ГБ [2, 6, 11].

Цель данной работы - провести годичное мониторинговое исследование метаболических показателей (трансаминазы, креатинин, общий холестерин, электролиты, уровень глюкозы) крови больных гипертонической болезнью I и II степени, получающих этапную и обычную фармакотерапию и оценить влияние используемых лекарственных препаратов на данные биохимические показатели.

#### **Материалы и методы**

Нами наблюдались две группы больных гипертонической болезнью I и II степени: группа А (опытная группа,) и группа В (контрольная группа). В опытную группу вошло 35 человек, из

них 24 (68,6%) женщины и 11 (31,5 %) мужчин в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст  $55 \pm 1,6$  лет). Все больные наблюдались в поликлиниках по поводу ГБ в течение 3 месяцев – 32 лет (средний «стаж» АГ –  $12,3 \pm 1,3$  лет). Кроме того, в результате сбора anamnesis morbi у одного больного был выявлен инсульт мозга 8-летней давности и у одной больной – мелкоочаговый инфаркт миокарда также 8-летней давности. В контрольную группу вошло 35 человек, из них 23 (65,7%) женщины, 12 (34,3%) мужчин в возрасте от 35 до 68 лет (средний возраст  $54 \pm 1,6$  лет), которые наблюдались в поликлинике по поводу ГБ в течение 0 (впервые выявленная) до 28 лет (средний «стаж» АГ –  $11,8 \pm 1,2$  лет). Из anamnesis morbi выявлено наличие мелкоочаговых инфарктов миокарда давностью 6 лет и полгода у одного больного и инсульта мозга давностью 10 лет у другого больного. То есть обе группы оказались сопоставимыми по вышеописанным показателям. Больные наблюдались в течение 56 недель, посетив при этом врача 7 раз (первые 4 визита – с интервалом в 4 недели, далее – через 2 месяца, полгода и год соответственно). После 5-10-дневного «отмывочного периода» больным группы А назначалась этапная медикаментозная терапия: на первом этапе (4 недели) – пролонгированный антагонист кальция – кордипин XL в дозе 40 мг/сут (однократный приём). В случае неэффективности монотерапии на 2 этапе (следующие 4 недели) добавлялся иАПФ энап в дозе 20 мг/сут (двукратный приём). На третьем этапе (следующие 4 недели) к лечению добавлялся препарат гипотиазид в составе препарата энап Н: один из приёмов (утренний) энапа предыдущего этапа заменялся приёмом энапа Н. И на 4 этапе к лечению предшествующего этапа добавлял-

ся бета-блокатор метопролол в дозе 100 мг/сут. Больные группы В наблюдались по той же схеме, но в отличие от опытной группы получали гипотензивную терапию, назначенную до вступления в «рутинной» амбулаторной практике.

Всем больным в начале и в конце исследования проводился биохимический анализ крови с оценкой следующих показателей: трансаминазы, креатинин, общий холестерин, электролиты, уровень глюкозы капиллярной крови.

### Результаты и их обсуждение

Средний уровень АД при первом визите в опытной и контрольной группах был сопоставим и составил  $163,4 \pm 3,8/95,3 \pm 2,6$  мм рт. ст. в опытной группе, и  $156,3 \pm 6,2/95,7 \pm 4$  мм рт. ст. в контрольной группе. В ходе исследования у 32 больных опытной группы (то есть в 91,4% случаев) удалось достичь оптимального уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.). Трое больных исключены из исследования в первые 10 дней из – за побочных эффектов препарата кордипин XL (резкая головная боль, тахикардия). В ходе подбора терапии все больные группы А были распределены следующим образом: терапия 1 этапа понадобилась 8 (25%) больным, терапия 2 этапа понадобилась 12 (37,5%) больным, терапия 3 этапа понадобилась 11 (34,4%) больным, терапия 4 этапа понадобилась 1 (3,1%) больной. У больных группы пассивного наблюдения также отмечалось снижение уровня АД, но это снижение не столь устойчиво как в первой группе, поскольку цифры АД по каждому из визитов, начиная с третьего, были стабильно выше в контрольной группе, нежели в опытной, также оказались очень разбросанными доверительные границы уровня АД по каждому из визитов, а это значит, что у ряда боль-

ных (около 50%) уровень как Сад так и Дад всё же оставался выше оптимальных значений.

Результаты мониторингирования метаболических показателей представлены в табл. 1. При этом достоверной разницы между исходными и конечными показателями в опытной и контрольной группах не выявлено, за исключением уровня общего холестерина сыворотки крови больных группы А, где отмечается достоверное снижение данного показателя на 0,4 ммоль/л в среднем. Этот факт можно объяснить применением у

всех больных опытной группы БМКК пролонгированного действия кордипина XL. Необходимо отметить, что разница между исходными значениями всех показателей между группами активного и пассивного наблюдения, а также между конечными показателями АЛТ, АСТ, креатинина, калия, натрия, кальция и глюкозы статистически недостоверна, тогда как между конечными показателями уровня общего холестерина сыворотки венозной крови – достоверна с вероятностью более 99% ( $t = 2,8$ ).

Таблица 1

Сравнительная динамика метаболических показателей опытной и контрольной групп \*

показатель	опытная группа		контрольная группа	
	исх.	кон.	исх.	кон.
АЛТ (ед/ч*л)	0,4±0,2	0,3±0,2	0,4±0,1	0,4±0,1
АСТ (ед/ч*л)	0,4±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
общ. холестерин (ммоль/л)	4,5±0,2	4,1±0,2 **	4,7±0,3	4,5±0,2
креатинин (ммоль/л)	0,1±0,05	0,08±0,05	0,1±0,05	0,1±0,05
глюкоза капиллярной крови (ммоль/л)	4,5±0,3	4,4±0,3	4,4±0,3	4,3±0,3
K <sup>+</sup> (ммоль/л)	4,3±0,2	4,0±0,2	3,6±0,2	4,1±0,1
Na <sup>+</sup> (ммоль/л)	141,7±1,7	134,5±1,5	136,0±1,7	139,0±1,6
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	2,4±0,1	2,4±0,1	2,4±0,1	2,4±0,1

\* результаты получены в виде M±2m (ДИ > 95%);

\*\*разница достоверна.

### Выводы

Таким образом, мы видим отсутствие существенного изменения исследуемых метаболических показателей в течение года наблюдения, как в опытной, так и в контрольной группах, что свидетельствует о метаболической нейтральности используемых в исследовании антигипертензивных препаратов: этапной медикаментозной терапии и обычной медикаментозной терапии; а также видим положительное влияние

компонентов этапной фармакотерапии (вероятнее всего – блокатора кальциевых каналов дигидропиридинового ряда – кордипина XL) на липидный обмен и, в частности, на снижение уровня общего холестерина сыворотки венозной крови. Эти данные позволяют рекомендовать представленную схему этапной фармакотерапии в качестве образца для длительного лечения больных ГБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А. Длительная медикаментозная терапия больных мягкой артериальной гипертонией (результаты 5-летнего наблюдения) / В.А. Алмазов, И.С. Бродская, Е.В. Шляхто // *Терапевт. арх.* - 1992. - №9. - С.94-97.
2. Арабидзе Г.Г. Фармакотерапия артериальной гипертонии / Г.Г. Арабидзе, Гр.Г. Арабидзе // *Терапевт. арх.* - 1997. - №8. - С.80-85.
3. Артериальная гипертония и ожирение / В.Б. Мычка, В.В. Горностаев, Н.Ю. Шикина и др. // *Consilium Medicum.* - 2001. - №2 (Приложение). - С.17-22.
4. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии / Ю.Б. Белоусов // *Терапевт. арх.* - 1997. - №8. - С.73-75.
5. Зодиодченко В.С. Антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертонией с метаболическими факторами риска / В.С. Зодиодченко, С.Б. Хруленко // *Клинич. фармакология и терапия.* - 2001. - №3. - С.28-32.
6. Мареев В.Ю. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертонии в свете результатов исследования ALLHAT / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // *Сердце.* - 2003. - №1. - С.44-50.
7. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертензивной болезни / В.С. Моисеев // *Терапевт. арх.* - 1977. - №8. - С.75-77.
8. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов // *Кардиология.* - 1999. - №2. - С.4-9.
9. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: успехи, неудачи, причины / Р.Г. Оганов // *Кардиология.* - 1996. - №3. - С.4-8.
10. Ольбинская Л.И. Метаболический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью: подходы к лечению / Л.И. Ольбинская // *Сердечная недостаточность.* - 2003. - №1. - С.12-16.
11. Шестакова М.В. Диуретики в лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете / М.В. Шестакова // *Актуальные вопросы артериальной гипертензии.* - 2002. - №5. - С.4-6.

#### ESTIMATION OF METABOLIC BEARABLENESS OF STAGE BY STAGE PHARMACOTHERAPY OF THE ARTERIAL HYPERTENSION

L.G. Hvojnitskaja, N.V. Dobrynina

**To two groups of patients hypertonic illness I and II degrees, receiving accordingly гипотензивную терапию under the circuit determined (stage by stage) and usual hypotensive therapy (accepted in modern polyclinic practice) carried out (spent) year supervision over some biochemical parameters; the metabolic neutrality used hypotensive preparations and positive influence stage by stage pharmacotherapy on a level of the cholesterol of whey of blood of patients is marked.**