

# СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АД ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.Н. Мамедов<sup>1</sup>, В.М. Горбунов<sup>1</sup>, Т.Ш. Джанхангиров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

<sup>2</sup> НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан

## Суточный профиль АД при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии

М.Н. Мамедов<sup>1</sup>, В.М. Горбунов<sup>1</sup>, Т.Ш. Джанхангиров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

<sup>2</sup> НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан

**Цель.** Изучить действия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла на суточный профиль артериального давления (АД) у больных метаболическим синдромом (МС) по сравнению с неконтролируемой гипотензивной терапией.

**Материал и методы.** В открытое параллельное контролируемое исследование был включен 41 больной МС. Пациенты были рандомизированы в две группы: больные I группы получали эналаприл (Энам, Др. Reddy's) 10 мг/сут с дальнейшим титрованием дозы до 20 мг/сут. Больные II группы получали прежнюю гипотензивную терапию (15% ингибиторы АПФ, 15% бета-блокаторы, 15% мочегонных и 20% больных комбинированную терапию). Срок исследования составил 12 недель. Исходно и в конце исследования всем больным проводили суточное мониторирование АД.

**Результаты.** 3-месячная терапия эналаприлом в дозе  $17 \pm 1$  мг в сутки привела к снижению среднего дневного систолического, диастолического и пульсового АД на 10%, 8% и 14%, что было статистически значимо по сравнению с неконтролируемой гипотензивной терапией (3,7%, 3,8% и 4%, соответственно). У больных, получающих лечение эналаприлом, отмечено достоверное снижение средних значений АД в ночной период: систолического, диастолического и пульсового АД (11, 11 и 10% соответственно). В контрольной группе эти изменения составили 3-4%. Отмечается двукратное снижение нагрузки давлением в дневное и ночное время, тогда как при неконтролируемой терапии высокая нагрузка давлением сохраняется днем и ночью. Благодаря монотерапии эналаприлом число "нон дippers" уменьшилось более чем в два раза за счет восстановления ночного снижения АД (40% до и 15% после лечения). Во второй группе подобные сдвиги менее выражены (45% до и 30% после лечения).

**Заключение.** Эналаприл в средней терапевтической дозе может широко применяться для коррекции нарушений суточного профиля АД у больных метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, метаболический синдром, эналаприл

**РФК 2006; 1: 11-17**

## The daily profile of blood pressure in metabolic syndrome: comparable analysis of the efficacy of monotherapy with enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy

M. N. Mamedov<sup>1</sup>, V.M. Gorbunov<sup>1</sup>, T.Sh. Dzahangirov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

<sup>2</sup> Research institute of cardiology named after D.M. Abdullaev, Azerbaijan

**Aim.** To assess an influence of ACE inhibitor enalapril on daily profile of blood pressure (BP) in comparison with uncontrolled antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** 41 patients with MS were included in opened parallel controlled study. Patients were randomized into two groups. Patients of the first group received enalapril (Enam, Dr. Reddy's) 10 mg daily with the further titration of the dose up to 20 mg daily. Patients of the second group took previous antihypertensive therapy (15% of patients took ACE inhibitors, 15% - beta-blockers, 15% - diuretics and 20% - combined therapy). Study duration was 12 weeks. Continuous ambulatory monitoring of BP (AMBp) was applied in all patients at the beginning and at the end of the study.

**Results.** Enalapril therapy during 3 months in average dose of  $17 \pm 1$  mg daily reduced average 24-hour systolic, diastolic and pulse BP by 10, 8 and 14% respectively. These changes were significant in comparison with these in patients with uncontrolled therapy (3,7, 3,8 and 4% respectively). Enalapril reduced also average night systolic, diastolic and pulse BP (11, 11 and 10% respectively). In patients receiving uncontrolled therapy these changes were 3-4%. Two times decrease in BP burden in daytime and nighttime were observed while BP burden remained unchanged in uncontrolled therapy during both periods. Thanks to enalapril monotherapy a number of non-dippers reduced in more than two times due to recovering of night BP decrease (40% before and 15% after treatment). These changes were less expressive in the second group (45% before and 30% after treatment).

**Conclusion.** Enalapril in average dose can be widely used for correction of daily BP profile in patients with MS.

**Key words:** arterial hypertension, ambulatory monitoring of blood pressure, metabolic syndrome, enalapril

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:11-17**

Теория о метаболическом синдроме является важнейшим открытием конца XX века, поскольку доказано, что сочетание некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не носит случайный характер, а является следствием сложных нейрогуморальных и гормональных нарушений [1]. На протяжении четверти века эта концепция подвергалась определенным изменениям: были открыты новые компоненты метаболического синдрома (МС) и изменились критерии диагностики [2]. Пусковым механизмом МС является инсулинорезистентность, которая индуцирует развитие дислипидемии, нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Взаимосвязь АГ с МС носит двоякий характер. Во-первых, АГ является хорошей "приманкой" для выявления МС. У 50% больных АГ могут быть выявлены различные варианты клинической манифестации МС [3]. С другой стороны, АГ как компонент МС имеет специфические особенности обусловленные влиянием гиперинсулинемии: нарушения транспорта ионов, активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленный синтез свободных жирных кислот и дисфункция эндотелия. Образовавшийся замкнутый круг приводит к нарушению гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней. В частности, при сочетании АГ с метаболическими нарушениями часто выявляется концентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенок левого желудочка), которая может ассоциироваться с нарушением циркадной организации суточного профиля АД за счет отсутствия ночного снижения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) [4]. По мнению R.Fagard, большая вариабельность и нарушение суточного ритма АД являются независимыми факторами риска ССЗ [5]. В работах, проведенных в ГНИЦ ПМ, было выявлено, что у больных с МС по сравнению с больными АГ без инсулинорезистентности более высокими были показатели среднесуточного, дневного и ночного АД, а также индекс времени дневного и ночного АД, что свидетельствует о неблагоприятном течении АГ у этих больных. Более того, была выявлена положительная корреляция инсулинорезистентности с увеличением указанных параметров суточного мониторинга АД (СМАД) [3]. Снижение активности нейрогуморальных механизмов может позитивно действовать на изменения гемодинамики. С этой точки зрения, большое внимание привлекают ингибиторы АПФ, которые на протяжении 25 лет широко применяются как для лечения АГ, так и для профилактики сердечной недостаточности. Механизм действия ингибиторов АПФ связан с подавлением образования ангиотензина II – мощ-

ного вазоконстриктора и уменьшением инактивности кининов, которые сами по себе или через высвобождение простагландинов оказывают сосудорасширяющее действие. Эти механизмы обеспечивают выраженную системную артериальную вазодилатацию, обратное развитие гипертрофии левого желудочка, подавление фиброзных изменений в стенке артерий, восстановление функции эндотелия и повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина [6]. В нескольких крупномасштабных исследованиях было показано превосходство ингибиторов АПФ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (бета-блокаторы, антагонисты Ca) по снижению сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с выраженными метаболическими нарушениями и сахарным диабетом [7].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния ингибитора АПФ эналаприла на суточный профиль АД у больных с МС в сравнении с неконтролируемой антигипертензивной терапией.

## Материалы и методы

В открытое параллельное и контролируемое исследование был включен 41 больной (51% женщин и 49% мужчин) в возрасте  $58,0 \pm 1,9$  лет (от 40 до 65 лет) с МС.

Для диагностики МС использовались критерии III отчета Образовательной программы США по холестерину (2001), позволяющие поставить диагноз при наличии  $\geq 3$  из 5 перечисленных показателей: 1) абдоминальное ожирение – окружность талии для мужчин  $> 102$  см и для женщин  $> 88$  см, 2) гипертриглицеридемия  $> 1,69$  ммоль/л, 3) низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,04$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,29$  ммоль/л для женщин, 4) АГ – уровень АД  $\leq 130/85$  мм рт ст, 5) уровень гликемии натощак  $\leq 6,1$  ммоль/л [2].

Критериями исключения из исследования были: тяжелые нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность (НК II-III ФК); нарушение мозгового кровообращения; хронические заболевания печени и почек в стадии декомпенсации; сахарный диабет; онкологические заболевания.

Всем пациентам на 7 дней отменяли принимавшиеся ранее гипотензивные препараты (отмывочный период). В дальнейшем пациенты методом рандомизации были распределены в 2 группы: больные I группы (n=21, 11 женщин и 10 мужчин) в качестве монотерапии получали эналаприл (Энам, Д-р Редди'с) 10 мг один раз в сутки. Через 2 нед, если целевые уровни АД не были достигнуты, производилось титрование дозы препарата до 20 мг в 2 приема (утром и вечером). Во II группе (контрольная) больные (n=20, 10 женщин и 10 мужчин) получали

прежнюю гипотензивную терапию. Срок наблюдения составил 12 нед.

До и в конце исследования все больные были опрошены по русской версии стандартного опросника ARIC, АД и ЧСС измеряли офисным методом, проводился расчет индекса массы тела (ИМТ) и соотношения окружности талии к окружности бедер, определяли концентрацию общего ХС, ХС ЛПНП), ХС ЛПВП, триглицеридов, глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови натощак и через 2 ч после теста толерантности к глюкозе (пероральный прием 75 г глюкозы).

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью неинвазивной портативной системы "Spacelabs" 90207 и 90217 (США). СМАД проводили всем пациентам исходно (после отмывочного периода) и после 12 нед лечения. АД измерялось в «дневной» период (10.00-23.00 и 7.00-10.00) с интервалами в 15 мин., в «ночной» период (23.00-7.00) – с интервалами в 30 мин. Данные СМАД анализировали по индивидуальной схеме "бодрствование-сон" при наличии не менее 85% успешных регистраций АД. Для анализа суточного профиля АД определяли следующие показатели.

1. Усредненные значения САД, ДАД и пульсового АД (ПАД) за 3 временных интервала: сутки, день и ночь.
2. Нагрузка давлением в виде индекса времени (ИВ), который определялся как процент измерений, в которых величины САД и ДАД превышали критический («безопасный») уровень. В настоящее время

принято использовать в качестве пороговых значений 140/90 мм рт. ст. для дневного АД и 120/80 мм рт. ст. для ночного АД.

3. Вариабельность САД и ДАД определялась как стандартное отклонение от среднего значения АД.

Суточный индекс (СИ) для САД, ДАД рассчитывали по формуле:  $[(\text{АД}_{\text{дн}} - \text{АД}_{\text{н}}) / \text{АД}_{\text{дн}}] \times 100\%$ , где  $\text{АД}_{\text{дн}}$  и  $\text{АД}_{\text{н}}$  – средние значения АД за дневной и ночной периоды.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ "Statistica", пятая версия, разработанная для Microsoft Windows 95. Данные представлены в виде среднеарифметических значений и ошибки среднего. Достоверность различий оценивали методом: вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок и методом Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

### Клиническая характеристика пациентов

Исследование полностью завершили 40 больных. Один пациент из группы получавших эналаприл выбыл через 8 дней после начала лечения в связи развитием побочного действия (сухой кашель). Клинико-биохимические показатели пациентов двух групп представлены в табл. 1. Сравнительный анализ исходных показателей, таких как возраст, уровень АД, индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), концентрация общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, ХС ЛПВП, соотношения глюкоза/инсулин (маркер инсулинорезистентности) показал, что 2 группы больных сопоставимы и не имеют достоверных различий. Большинство пациентов (около 65%) имели АГ I степени и 35% больных – АГ II степени по классификации ВОЗ/МОАГ (1999). Продолжительность АГ была в среднем  $10 \pm 1$  лет. По средним величинам ИМТ и ОТ/ОБ пациенты с МС имели абдоминальное ожирение (ожирение I степени по ВОЗ, 1997). Нарушение липидного обмена характеризовалось в основном как выраженная гиперлипидемия IIв типа (сочетание гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии). Все пациенты имели нарушения толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1999) и инсулинорезистентность, определенную как соотношение глюкозы (мг/дл) к инсулину (мкед/мл) (значение  $< 6$ ) натощак и через 2 ч. Таким образом, пациенты с МС, включенные в исследование, относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В I группе больных после титрования (по окончании исследования) средняя доза эналаприла составила  $17 \pm 1$  мг в сутки. В контрольной группе за время

Таблица 1. Клинико-биохимическая характеристика больных с МС, включенных в исследования

Параметры	I группа (эналаприл 17 мг)	II группа (контроль)
Уровень АД по офисному измерению, мм рт. ст.	159±3	154±3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,2±0,9	31,3±1,4
Соотношение ОТ/ОБ	0,93±0,01	0,90±0,03
Общий ХС, мг/дл	297±17,8	296,8±27
ХС ЛНП, мг/дл	190±17	194±21
Триглицериды, мг/дл	341±45	319±69
ХС ЛВП, мг/дл	36,8±3,2	39,7±4,7
Соотношение глюкозы к инсулину натощак	5,1±0,7	5,6±0,9
Соотношение глюкозы к инсулину, через 2 часа после ТТГ	3,3±0,2	3,8±0,5

наблюдения гипотензивную терапию получали 65% больных. Из них 15% – принимали ингибиторы АПФ, 15% – бета блокаторы, 15% – диуретики и 20% – комбинированную (в основном препарата) терапию.

### Изменения показателей суточного профиля АД на фоне 2 видов гипотензивной терапии

В контрольной группе больных получавших прежнюю гипотензивную терапию, уровни среднесуточного САД и ДАД снизились незначительно (-4%). В ос-

новной группе больных в конце 3-месячного лечения эналаприлом в средней дозе 17 мг/сут отмечалось существенное снижение усредненных показателей суточного САД (-10,7%) и ДАД (-8,6%). Эти изменения оказались статистически значимы по сравнению как с исходным уровнем ( $p < 0,01$ ), так и с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В обеих группах среднесуточная ЧСС практически не изменилась.

В группе с неконтролируемой гипотензивной терапией среднесуточные показатели САД, ДАД и ПАД

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне приема эналаприла  $17 \pm 1$  мг в сутки в течение 12 нед

Параметры	До лечения	После лечения
<b>Среднесуточные показатели</b>		
САД, мм рт.ст.	138,6 $\pm$ 3,3	123,5 $\pm$ 3,4***#
ДАД, мм рт.ст.	83,3 $\pm$ 1,8	76 $\pm$ 2,4*
ПАД, мм рт.ст.	55,2 $\pm$ 1,4	47,5 $\pm$ 0,9***##
ЧСС в мин	76 $\pm$ 2	77 $\pm$ 2
<b>Среднедневные показатели</b>		
САД, мм рт.ст.	142 $\pm$ 3,5	127 $\pm$ 3,3***#
ДАД, мм рт.ст.	86,3 $\pm$ 1,9	79,2 $\pm$ 2,6*
ПАД, мм рт.ст.	55,7 $\pm$ 1,6	47,7 $\pm$ 0,7***##
Вариабельность САД, мм рт.ст.	14,3 $\pm$ 0,6	13,5 $\pm$ 1,1
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,7 $\pm$ 0,56	10,7 $\pm$ 0,84
Индекс времени САД, %	51 $\pm$ 7,7	21,8 $\pm$ 4,9***
Индекс времени ДАД, %	36,2 $\pm$ 6,3	22,2 $\pm$ 5,2*
ЧСС в мин	79 $\pm$ 2,2	80,3 $\pm$ 2,2
<b>Среднеочные показатели</b>		
САД, мм рт.ст.	126,7 $\pm$ 3,9	112 $\pm$ 3,8***##
ДАД, мм рт.ст.	74 $\pm$ 2,2	65 $\pm$ 2,4**
ПАД, мм рт.ст.	52,5 $\pm$ 1,6	47 $\pm$ 1,48***##
Вариабельность САД, мм рт.ст.	11,7 $\pm$ 1	10,6 $\pm$ 0,7
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,8 $\pm$ 0,8	8,8 $\pm$ 0,6
Индекс времени САД, %	59 $\pm$ 9,5	32 $\pm$ 9,2*#
Индекс времени ДАД, %	28,2 $\pm$ 6,1	11,2 $\pm$ 4,1*
ЧСС в мин	65 $\pm$ 2,1	65 $\pm$ 2,5
<b>Степень ночного снижения АД</b>		
СИ САД, %	10,8 $\pm$ 1,6	11,5 $\pm$ 1,7
СИ ДАД, %	14 $\pm$ 1,78	17,2 $\pm$ 1,9
Примечание. * $p < 0,05$ , ** $p < 0,01$ , *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем, # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.		

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у больных с МС на фоне неконтролируемой гипотензивной терапии

Параметры	До лечения	После лечения
<b>Среднесуточные показатели</b>		
САД, мм рт.ст.	139,3 $\pm$ 2,9	133,5 $\pm$ 3,5
ДАД, мм рт.ст.	83,8 $\pm$ 2,0	80 $\pm$ 2,5
ПАД, мм рт.ст.	55,5 $\pm$ 0,87	53 $\pm$ 1,04?
ЧСС в мин	75 $\pm$ 2,2	73 $\pm$ 1,6
<b>Среднедневные показатели</b>		
САД, мм рт.ст.	141,7 $\pm$ 2,9	136 $\pm$ 3,87
ДАД, мм рт.ст.	86,4 $\pm$ 2,1	83,1 $\pm$ 2,7
ПАД, мм рт.ст.	55,3 $\pm$ 0,7	53 $\pm$ 1,1?
Вариабельность САД, мм рт.ст.	13,8 $\pm$ 1,04	12,5 $\pm$ 0,5
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	10,4 $\pm$ 0,45	10,6 $\pm$ 0,78
Индекс времени САД, %	51,7 $\pm$ 7,3	33,5 $\pm$ 9,5?
Индекс времени ДАД, %	41 $\pm$ 6,5	29,3 $\pm$ 7,5
ЧСС в мин	79,5 $\pm$ 2,3	77,4 $\pm$ 1,7
<b>Среднеочные показатели</b>		
САД, мм рт.ст.	130 $\pm$ 3,4	125 $\pm$ 3,1
ДАД, мм рт.ст.	75 $\pm$ 2	72,6 $\pm$ 2,4
ПАД, мм рт.ст.	54,7 $\pm$ 1,4	52 $\pm$ 0,7?
Вариабельность САД, мм рт.ст.	10,7 $\pm$ 1	11,8 $\pm$ 1,1
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	10,9 $\pm$ 0,9	10,2 $\pm$ 1,1
Индекс времени САД, %	69 $\pm$ 9	56 $\pm$ 8
Индекс времени ДАД, %	34,3 $\pm$ 6,47	24 $\pm$ 7,9
ЧСС в мин	62 $\pm$ 1,9	62 $\pm$ 2,2
<b>Степень ночного снижения АД</b>		
СИ САД, %	8,2 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 1,3
СИ ДАД, %	13 $\pm$ 2	14,3 $\pm$ 1
Примечание. $\geq 0,1 < p > 0,05$ тенденция к снижению по сравнению с исходным уровнем		

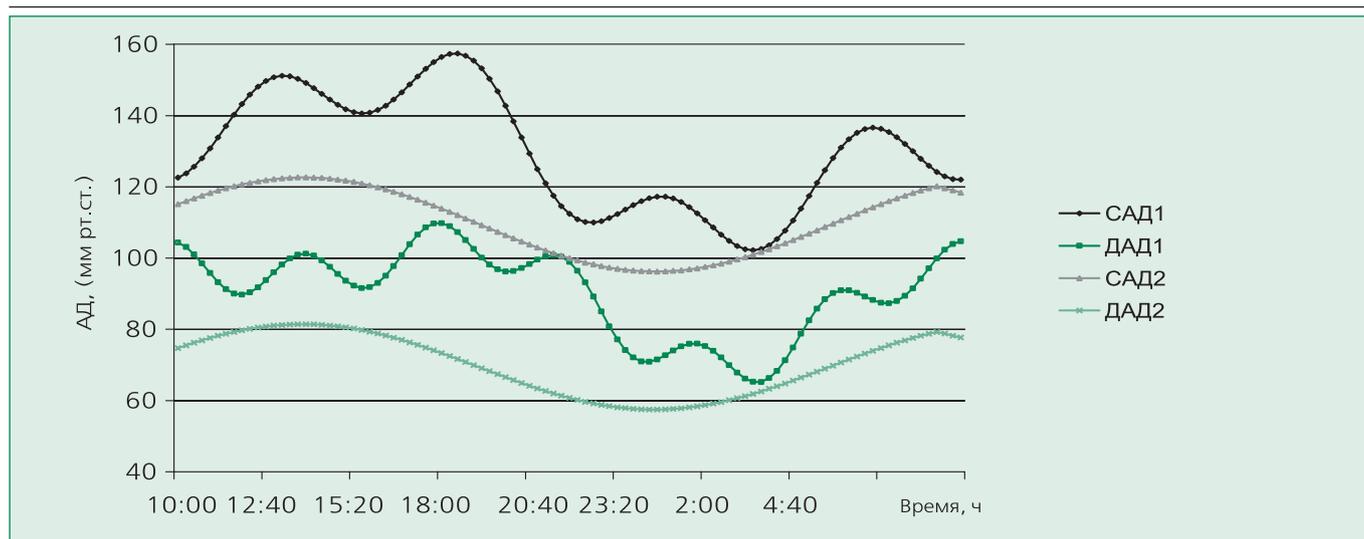


Рис. 1. Суточная динамика АД (эналаприл 20 мг в сутки)

фактически не подверглись изменению; их снижение составило 3,7, 3,8 и 4% соответственно, тогда как в группе больных, получавших эналаприл, отмечена большее снижение этих показателей (в 2 раза) по сравнению с контрольной группой. Снижение САД (-10%), ДАД (-8%) и ПАД (-14%) оказалось статистически значимыми по сравнению с контрольной группой (за исключением среднедневного ДАД). Аналогичные изменения выявлены и по средненочным показателям САД, ДАД и ПАД. Снижение этих параметров в среднем лишь на 3-4% позволяет сделать вывод об отсутствии достаточного гипотензивного эффекта в контрольной группе. В группе лечения эналаприлом зарегистрировано статистически выраженное снижение средних значений АД в ночной период: САД на 11%, ДАД на 11% и ПАД на 10%. Типичные изменения суточного профиля АД на фоне 2 видов антигипертензивной терапии продемонстри-

рованы на рис. 2, 3.

В настоящем исследовании мы анализировали еще один важный параметр - ПАД, которое является индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступает в качестве независимого фактора риска ССЗ. Оценка уровня ПАД при СМАД имеет ряд преимуществ: результаты в меньшей степени подвержены тревожной реакции больного на измерение и характеризуются лучшей воспроизводимостью. [8] Привлекают внимание исходные усредненные уровни амбулаторного ПАД в обследованных группах больных. Средний уровень 24-часового ПАД в группах больных с МС превышает условную норму для СМАД, предложенную P. Verdecchia – 53 мм рт ст. [9]. На фоне лечения эналаприлом регистрировалось снижение ПАД на 14%, что привело к “нормализации” его уровня. Более того, это изменение оказалось достоверно более значимым по сравнению с кон-

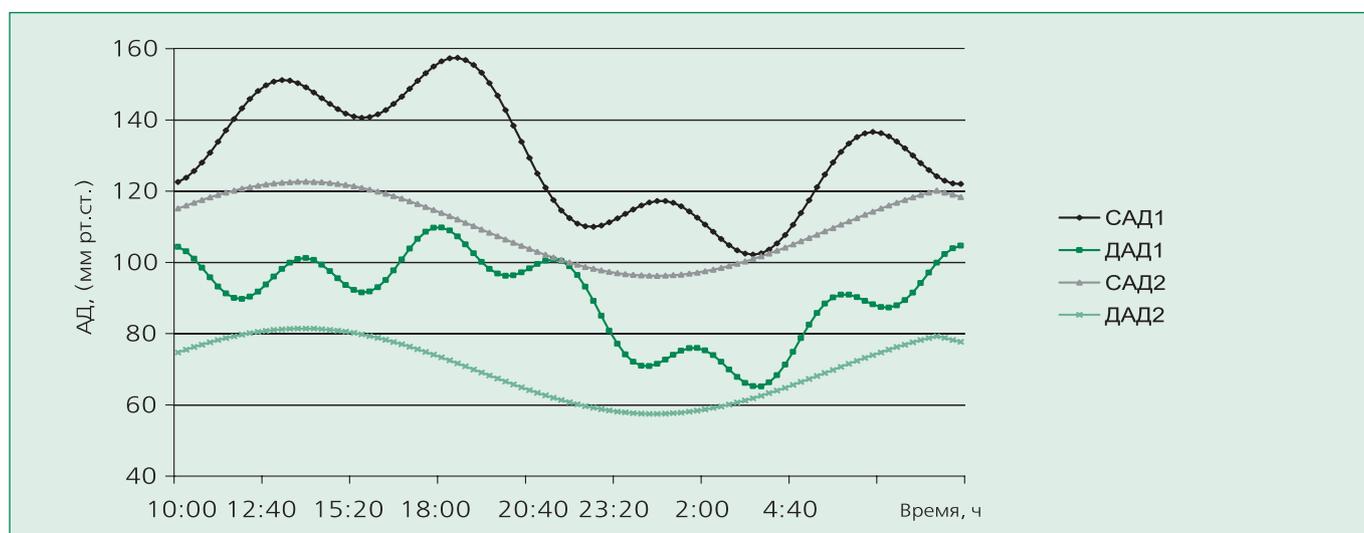


Рис. 2. Суточная динамика АД (неконтролируемая гипотензивная терапия)

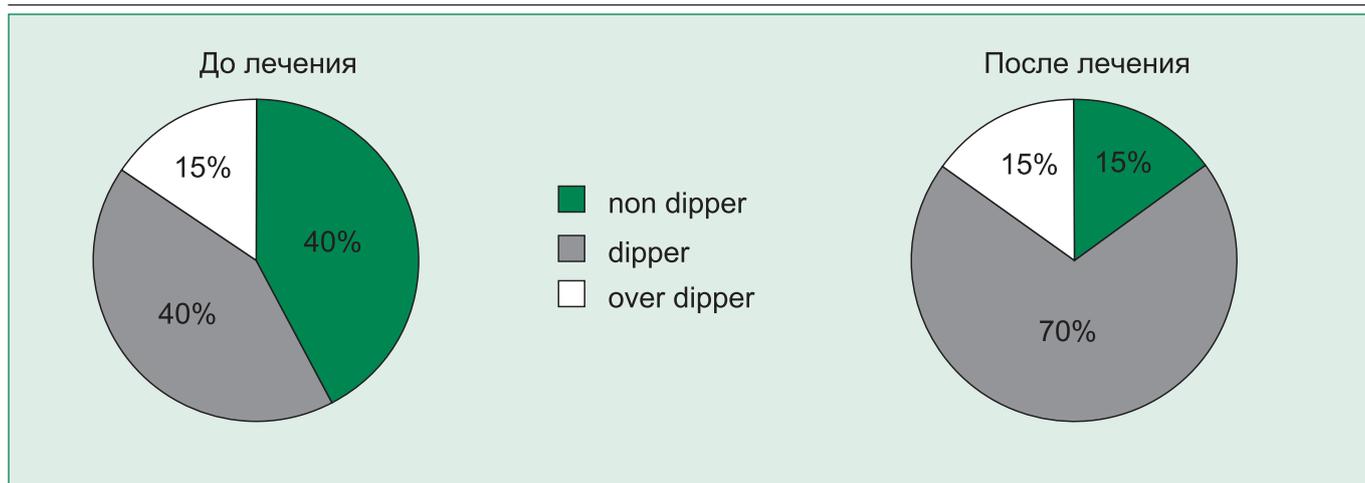


Рис. 3. Степень ночного снижения АД на фоне лечения эналаприлом у больных с МС

трольной группой, в которой снижение ПАД составило лишь 4,5%.

Таким образом, ингибитор АПФ эналаприл в среднетерапевтической дозе существенно превосходит неконтролируемую гипотензивную терапию по снижению усредненных величин систолического, диастолического и пульсового АД.

#### Динамика индекса времени в двух временных интервалах при обычной гипотензивной терапии и монотерапии эналаприлом

При анализе суточного профиля АД используется важный показатель – нагрузка давлением. Этот параметр позволяет количественно оценить эпизоды повышения АД. Индекс времени (ИВ), в течение которого АД превышает пороговой уровень в отдельные временные интервалы, является наиболее часто применяемым маркером нагрузки давлением. Повышенный индекс времени характеризует гипербарическую нагрузку на органы-мишени, т.к. выявлена

связь между массой левого желудочка, диастолической функцией левого желудочка и нагрузкой давлением [10]. Исходно индекс времени САД и ДАД в обеих группах двукратно превышает условную норму. В контрольной группе снижение индекса времени среднедневного САД и ДАД оказалась недостоверным: -41% ( $0,1 < p > 0,05$ ) и -17% соответственно. В группе больных, получавших эналаприл, отмечалось статистически значимое снижение нагрузки систолическим и диастолическим давлением в дневные часы (-53 и -30% соответственно).

На фоне обычной гипотензивной терапии снижение индекса времени САД на 18% и ДАД на 35% не достигает достоверных значений, а в группе монотерапии эналаприлом зарегистрировано значительное уменьшение индекса времени САД и ДАД (56 и 73% соответственно).

Таким образом, 12-недельная терапия эналаприлом приводит к существенному снижению нагрузки давлением в дневное и ночное время. На фоне неконт-

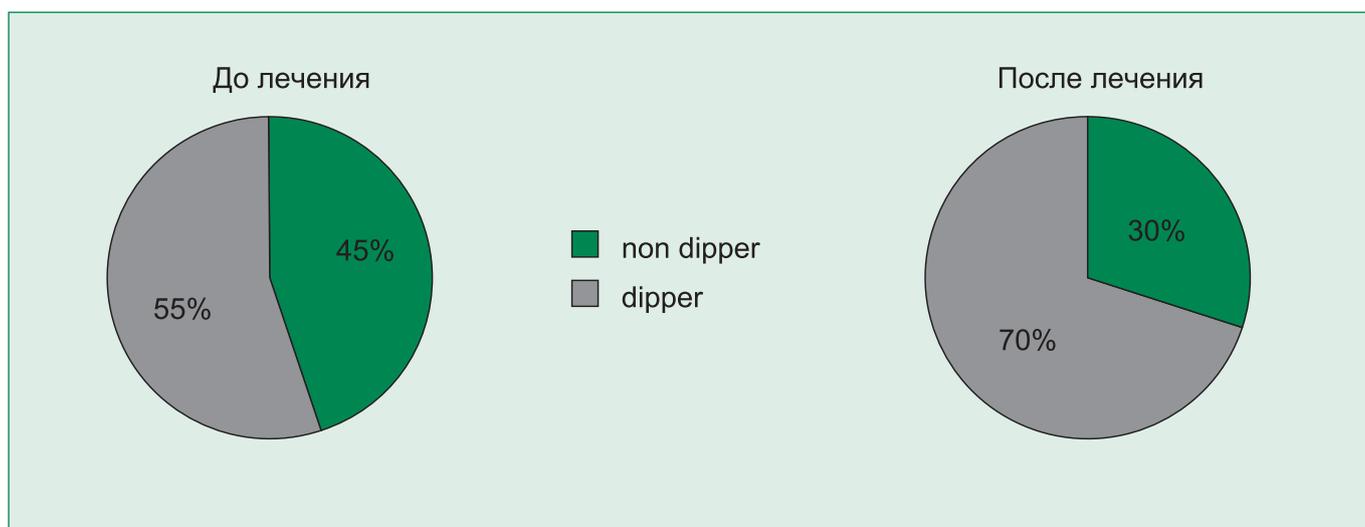


Рис. 4. Степень ночного снижения АД на фоне неконтролируемой гипотензивной терапии у больных с МС

тролируемой гипотензивной терапии сохраняется высокая нагрузка давлением в 2 временных интервалах.

### Вариабельность АД у больных с МС на фоне гипотензивной терапии

Вариабельность АД отражает все отклонения АД от кривой суточного ритма. В последнее время высокое значение вариабельности АД рассматривается как независимый фактор поражения органов-мишеней [11]. В работах некоторых отечественных исследователей этот показатель не различался у пациентов с сочетанием АГ и инсулинорезистентности и АГ без инсулинорезистентности. Большинство исследователей отмечают рост вариабельности АД по мере прогрессирования АГ [12]. В нашем исследовании вариабельность АД в обеих группах была равнозначна и находилась в пределах нормы (менее 15 мм рт ст днем и ночью для САД и 14 мм рт ст днем и 12 мм рт ст ночью для ДАД) [12]. На фоне проведенной терапии в I и II группах среднедневная и средненочная вариабельность АД существенно не изменились.

### Влияние гипотензивной терапии на степень ночного снижения АД у больных с МС

Многочисленные исследования продемонстрировали существенное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных заболеваний при нарушении суточного профиля АД за счет недостаточного снижения АД ночью [13]. В настоящем исследовании анализ исходного суточного профиля АД показал, что в обеих группах 40-45% больных с МС были "non-dipper" (значения СИ САД либо ДАД в пределах 0-10%), в то время как остальные больные относились к категории "dipper" (значения СИ 10-20%), а в I группе 15% больных имели повышенную степень ночного снижения (значение СИ > 20%). На фоне 3- месячного лечения эналаприлом увеличение средних значений суточного индекса не достигли статистически значимых величин, но при этом число дипперов увеличилось почти в 2 раза за счет восстановления ночного снижения АД у "non-dipper". В контрольной группе подобные сдвиги менее выражены.

Таким образом у больных с МС 12-недельная терапия эналаприлом в среднесуточной дозе  $17 \pm 1$  мг в сутки по сравнению с обычной гипотензивной терапией с нежестким контролем АД достоверно больше снижает среднедневные, средненочные показатели и нагрузки давлением АД, что сочетается с тенденцией к нормализации суточного профиля АД у больных с МС.

Следовательно эналаприл (Энам) может широко применяться для коррекции нарушений суточного профиля АД у больных с МС.

### Литература

1. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 June; 88(6):2399-403.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. *JAMA.* 2001;285:2486-97
3. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. *Кардиология.* 2004; том 44 (4):95-100
4. Зимин Ю.В., Козлова Л.И., Родоманченко Т.В., Кольцова Л.В. Структурно-функциональные изменения миокарда, систолическая и диастолическая функции левого желудочка сердца у больных с метаболическим вариантом гипертонической болезни. *Кремлевская медицина.* 1999;2:28-31
5. Fagard R, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens.* 2002 Jul; 20(7):1297-302.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Из-во Информатик. Москва 1999 год; стр 126-148
7. What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 4th edition. *Excerpta Medica* 1999
8. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. Ambulatory pulse pressure - a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-98
9. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-851
10. Imai Y, Abe K., Munakata M. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens* 1990; 8(suppl.7): S125-32
11. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-7
12. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления. Методические вопросы. Москва, 1997
13. O'Brien E, Sheridan R, O'Malley K. Dippers and non-dippers (letter). *Lancet.* 1988;2:397
14. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27:130-5