

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МОЗГОВОЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.М. Идрисова¹; Т.П. Калашникова^{1*}, И.Ю. Ефимова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет. 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012 Томск, Киевская, 111А

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на метаболический профиль и мозговой кровоток у больных метаболическим синдромом

Е.М. Идрисова¹; Т.П. Калашникова^{1*}, И.Ю. Ефимова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет. 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012 Томск, Киевская, 111А

Цель. Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии на артериальное давление (АД), состояние углеводного, липидного обменов и мозговой кровотока у больных метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с МС 35-65 лет. 29 больных 1-й группы принимали комбинацию верапамила SR (240 мг) с индапамидом ретард (1,5 мг). 31 больной 2-й группы принимал комбинацию верапамила SR (240 мг) с эналаприлом (12,2±5,9 мг). Проводили суточное мониторирование АД, исследование липидного спектра, уровня инсулина, С-пептида, стандартный тест толерантности к глюкозе. 11 пациентам каждой группы выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга.

Результаты. Комбинация верапамила SR с эналаприлом оказывала более выраженный гипотензивный эффект, улучшала углеводный обмен, мозговой кровоток, однако ухудшала суточный профиль АД. Комбинация верапамила SR с индапамидом ретард не влияла на циркадный ритм АД, повышала уровень гликемии натощак в пределах нормальных значений, способствовала незначительному улучшению мозгового кровотока. Обе комбинации препаратов улучшали липидный профиль.

Заключение. Обе комбинации препаратов могут применяться у больных МС. Однако терапия с применением диуретика требует регулярного контроля уровня гликемии.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, мозговой кровоток, суточное мониторирование артериального давления, углеводный обмен.

РФК 2009;5:53-58

Influence of the combined antihypertensive therapy on metabolic profile and cerebral blood flow in patients with metabolic syndrome

Е.М. Idrisova¹; Т.П. Kalashnikova^{1*}, I.Yu. Efimova²

¹ Siberian State Medical University. Moskovsky tract 2, Tomsk, 634050 Russia

² Research Institute for Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya 111A, Tomsk, 634012 Russia

Aim. To study influence of the combined antihypertensive therapy on blood pressure (BP), glucose and lipid metabolism as well as cerebral blood flow in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 60 patients with MS aged of 35-65 y.o. were included in the study. 29 patients of the 1st group received verapamil SR (240 mg once daily) and indapamide retard (1.5 mg once daily). 31 patients of the 2nd group received verapamil SR (240 mg once daily) and enalapril (12.2±5.9 mg BID). Ambulatory BP monitoring, lipid profile, insulin and C-peptide levels, standard glucose tolerance test were performed. The single-photon emission computer brain tomography was performed in 11 patients of each group.

Results. Combination of verapamil SR and enalapril showed more significant antihypertensive effect, improved carbohydrate metabolism and cerebral blood flow. However it worsened 24-hour BP profile. Combination of verapamil SR and indapamide retard increased fasting glycemia level within normal range, led to insignificant improvement of cerebral blood flow and did not worsen circadian BP rhythm. Both drug combinations improved lipid profile.

Conclusion. Both drug combinations can be prescribed to MS patients. However diuretic based therapy demands regular control of glycemia level.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, cerebral blood flow, ambulatory blood pressure monitoring, glucose metabolism.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:53-58

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Kalashnikova-t@mail.ru

Метаболический синдром (МС) широко распространен среди взрослого населения, достигая по частоте встречаемости 25-35% в общей популяции [1] и 60% среди лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста его частоты на 50% [3]. Артериальная гипертензия (АГ) присутствует более чем в половине случаев МС [4] и считается одним из важнейших звеньев патогенеза этого симптомокомплекса наряду с гиперинсулинемией. Известно, что АГ, дислипидемию и гипергликемию рассматривают как основные факторы риска мозгового инсульта (МИ) [5-7]. У больных АГ снижается мозговой кровоток, что приводит к развитию дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторным ишемическим атакам, МИ и к сосудистой деменции [8]. АГ вызывает характерные измене-

ния сосудов головного мозга, их ремоделирование в виде сужения просвета вследствие развития гипертрофических процессов в меди. Со временем снижается реактивность мозговых сосудов, что приводит к локальной ишемии мозга [9].

Результаты крупных исследований демонстрируют снижение риска МИ благодаря успешному контролю уровня АД [10]. При МС риск МИ в 7 раз выше, чем в популяции [11, 12], что связано с существованием у этой категории больных дополнительных факторов поражения сосудов головного мозга помимо изменений, вызванных АГ. У больных МС выявляется повышенная склонность к тромбообразованию [13]. Нарушение гемореологии в сочетании с гипергликемией и дислипидемией способствуют нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах. В связи с этим ак-

туальным является поиск эффективных средств первичной медикаментозной профилактики МИ у больных АГ с МС. В настоящее время недостаточно изучено влияние различных классов антигипертензивных препаратов на мозговой кровоток. В литературе имеются единичные сообщения об улучшении перфузии головного мозга у больных АГ при МС на фоне терапии низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида [11], периндоприлом [7], небивололом [14]. При лечении бисопрололом у больных АГ с МС не выявлено изменения перфузии головного мозга. Отмечено снижение мозговой перфузии в результате короткого курса терапии ацебуталолом [15].

Исследований, посвященных влиянию различных комбинаций антигипертензивных препаратов на мозговой кровоток, в настоящее время практически не проводилось. В то же время известно, что у 35-70% больных АГ монотерапия даже самыми эффективными препаратами неспособна стабилизировать АД на желаемом уровне [16-22]. Согласно Рекомендациям ВНОК, пациентам с МС можно назначить комбинированную антигипертензивную терапию сразу после установления повышенного АД.

Цель исследования — изучить влияние комбинированной терапии верапамилом пролонгированного действия (Изоптин SR, ЭББОТТ Лэбораториз, США) в дозе 240 мг/сут с индапамидом замедленного высвобождения (Арифон-ретард, Сервье, Франция) 1,5 мг/сут или эналаприлом (Энап, KRKA, Словения) внутрь методом титрования доз от 5 до 20 мг/сут на показатели АД, углеводный, липидный обмен и перфузию головного мозга у больных МС.

Материал и методы

В исследование включены пациенты 35-60 лет с диагнозом МС, установленным согласно Рекомендациям ВНОК (2007). Каждый пациент подписывал информированное согласие, протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Сибирского Государственного медицинского университета Росздрава г. Томска в 2006 году. Обязательным критерием включения было наличие АГ.

Критерии исключения:

- симптоматические АГ, гипертония «белого халата»;
- инфаркт миокарда, стенокардия напряжения II-IV ФК, нарушения ритма и проводимости, ХСН II-IV ФК по NYHA;
- МИ в анамнезе, стенозирующий атеросклероз сонных артерий;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- сахарный диабет и другие эндокринные нарушения, прием гормональных препаратов;
- тяжелые нарушения функций печени и почек, хронические заболевания в стадии обострения, психи-

ческие и онкологические заболевания, беременность и лактация, злоупотребление алкоголем;

- отсутствие согласия пациента на проведение исследования.

После «отмывочного» периода в 10-14 дней всем пациентам измеряли АД методом Короткова. За целевой уровень АД принималось его значение при «офисном» измерении <140/90 мм рт.ст. Помимо этого регистрировали ЭКГ, проводили стандартный тест толерантности к глюкозе (ТТГ), оценивали уровень инсулина, С-пептида, липидный спектр крови, инсулинорезистентность определяли по индексу НОМА-IR.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью автоматической осциллометрической системы «Spacelabs Medical 90702» (США) и «Meditech ABPM-02» (Венгрия). Оценивали среднесуточные, дневные и ночные величины систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) АД, двойное произведение (ДП) и пульс, вариабельность (В) АД, величину (ВУП) и скорость (СУП) утреннего подъема АД. «Нагрузка давлением» определялась по индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН). Оценивали степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, в зависимости от которого выделяли 4 типа пациентов: диппер — нормальное ночное снижение АД (СНС= 10-20%), нон-диппер — недостаточное снижение АД (СНС= 0-10%), найт-пикер — отсутствие ночного снижения АД (СНС имеет отрицательные значения), овер-диппер — чрезмерное ночное снижение АД (СНС>20%).

Всем пациентам был назначен верапамил пролонгированного действия в дозе 240 мг/сут. Далее пациентов рандомизировали в две группы: каждому четному пациенту (1-я группа; 7 мужчин и 22 женщины; средний возраст 51,2±1,1 лет) к терапии верапамилом пролонгированного действия добавляли индапамид замедленного высвобождения. Каждому нечетному пациенту (2-я группа; 7 мужчин и 24 женщины; средний возраст 50,6±1,3 лет) добавляли эналаприл (средняя доза по группе 12,2±5,9 мг). Продолжительность наблюдения составила 24 недели активного лечебного вмешательства подобранными дозами препаратов, после чего повторяли план обследования.

Для изучения перфузии головного мозга проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) с ^{99m}Tc-гексаметилпропиленаминоксидом — ^{99m}Tc-ГМПАО («Ceretec» Amersham Ltd., Великобритания) 12-ти пациентам 1-ой группы и 12-ти пациентам 2-ой группы до и через 24 недели терапии. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. Перфузионную томосцинтиграфию выполняли на двухдетекторной гамма-камере «Forte» (Philips) с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров (Rembrandt™). Фотопик со-

ответствовал $140 \pm 10\%$ КэВ. Детекторы гамма-камеры устанавливали в положение 180° по отношению друг к другу, при этом угол вращения составил 360° . Поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме с углом смещения $2,8^\circ$ по нециркулярной орбите с максимальным приближением детекторов к поверхности тела пациента. Запись информации была выполнена в матрицу 128×128 в 128 проекциях с экспозицией 30 секунд на кадр.

Расчет значений регионарного мозгового кровотока (рМК, мл/100 г/мин) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики 99mTc -ГМПАО, представленной N. Lassen с соавт. [23], в модификации Y.Yonekura с соавт. [24].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 для Windows (Statsoft). Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего значения ($M \pm m$). Для оценки изменений параметров на фоне лечения внутри одной группы применяли парный непараметрический метод Вилкоксона, при сравнении двух независимых групп между собой использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ

связи различных показателей проводился с помощью коэффициентов корреляции Спирмена (R). Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Исследование полностью завершили 29 человек 1-й группы и 31 пациент 2-й группы. В 1-й группе из-за побочных эффектов выбыли 3 человека: двое из-за развития атонических запоров и 1 — по причине головной боли. Из 2-й группы выбыли 2 человека: 1 вследствие атонических запоров и 1 из-за сухого кашля, связанного с приемом эналаприла. Данные выбывших пациентов были исключены из расчетов.

Среди пациентов 1-й группы 6 человек имели избыточную массу тела, 14 пациентов — ожирение I степени, 7 человек — II степени и 2 пациента — ожирение III степени. Во второй группе избыток массы тела наблюдали у 8 человек, ожирение I степени — у 17, II степени — у 4 и III степени — у 2 пациентов. У всех пациентов ожирение было по абдоминальному типу: индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе составил $33,2 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$, окружность талии $104,6 \pm 1,9 \text{ см}$. Во 2-й группе средний показатель объема талии достиг $105,7 \pm 1,9 \text{ см}$, а ИМТ — $32,3 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$.

Таблица 1. Показатели СМАД у больных МС под влиянием терапии в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=29)		2 группа (n=31)	
	Исходно	24 нед	Исходно	24 нед
СУТКИ				
САД, мм рт.ст.	$144,9 \pm 2,1$	$129,4 \pm 2,8^{a'''}$	$141,8 \pm 3,0$	$125,4 \pm 2,5^{a'''}$
ДАД, мм рт.ст.	$89,5 \pm 1,2$	$82,5 \pm 1,2^{a'''}$	$88,2 \pm 2,5$	$75,3 \pm 2,2^{a'''b}$
ПАД, мм рт.ст.	$54,5 \pm 1,8$	$47,2 \pm 2,7^{a'}$	$53,6 \pm 1,8$	$50,1 \pm 1,3^{a'}$
ЧСС, уд/мин	$78,2 \pm 1,8$	$76,0 \pm 2,1^{a'}$	$77,6 \pm 1,4$	$72,5 \pm 1,7^{a''}$
ДП, мм рт.ст./уд*мин	$111,8 \pm 2,8$	$98,2 \pm 2,9^{a'''}$	$111,0 \pm 3,5$	$89,1 \pm 3,1^{a'''b}$
ДЕНЬ				
САД, мм рт.ст.	$146,3 \pm 2,8$	$131,2 \pm 2,8^{a'''}$	$144,3 \pm 3,2$	$126,3 \pm 2,6^{a'''b}$
ДАД, мм рт.ст.	$91,5 \pm 1,3$	$84,0 \pm 3,4^{a'''}$	$90,6 \pm 2,6$	$76,2 \pm 2,3^{a'''b}$
ПАД, мм рт.ст.	$55,7 \pm 1,7$	$47,5 \pm 2,7^{a''}$	$53,7 \pm 1,9$	$50,2 \pm 1,3^{a''}$
ЧСС, уд/мин	$80,2 \pm 1,9$	$77,3 \pm 2,1^{a'}$	$79,9 \pm 1,5$	$74,0 \pm 1,8^{a''}$
ДП, мм рт.ст./уд*мин	$116,5 \pm 2,9$	$101,9 \pm 3,0^{a'''}$	$116,3 \pm 3,9$	$91,8 \pm 3,3^{a'''b}$
НОЧЬ				
САД, мм рт.ст.	$134,5 \pm 3,9$	$120,5 \pm 2,3^{a''}$	$130,1 \pm 2,8$	$120,5 \pm 2,6^{a'''}$
ДАД, мм рт.ст.	$79,0 \pm 2,0$	$74,2 \pm 3,8^{a''}$	$79,8 \pm 2,1$	$70,4 \pm 2,2^{a'}$
ПАД, мм рт.ст.	$54,5 \pm 2,8$	$47,0 \pm 2,8^{a''}$	$54,3 \pm 1,9$	$50,2 \pm 1,4^{a''}$
ЧСС, уд/мин	$67,3 \pm 1,9$	$65,1 \pm 2,0$	$66,0 \pm 1,2$	$64,1 \pm 1,6$
ДП, мм рт.ст./уд*мин	$89,2 \pm 3,8$	$78,9 \pm 2,6^{a'}$	$86,1 \pm 2,7$	$75,1 \pm 2,9^{a''}$
СНССАД, %	$8,9 \pm 2,0$	$8,2 \pm 1,1$	$9,6 \pm 1,0$	$6,7 \pm 1,0^{a'''b}$
СНСДАД, %	$13,5 \pm 2,0$	$13,5 \pm 1,4$	$16,1 \pm 1,2$	$7,2 \pm 2,1^{a'''b}$

Различия внутри групп: a' — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями, a'' — $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями, a''' — $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями. Различия между группами: b — $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели липидного и углеводного обменов у больных МС в исследуемых группах под влиянием терапии (М±m)

Показатели	1 группа (n=29)		2 группа (n=31)	
	Исходно	24 нед	Исходно	24 нед
Общий ХС, ммоль/л	6,2±0,2	6,2±0,2	6,4±0,2	6,4±0,2
ТГ, ммоль/л	2,0±0,2	1,9±0,1	2,1±0,1	1,9±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,2	3,8±0,2	4,2±0,2	4,2±0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,5±0,1 ^a	1,0±0,1	1,5±0,1 ^a
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,3±0,1	4,9±0,2 ^a	4,8±0,2	4,2±0,1 ^{ab}
Инсулин натощак, мкЕД/мл	14,8±1,4	16,4±1,8	15,3±1,7	9,9±1,4 ^{ab}
Инсулин через 2 ч после ТТГ, мкЕД/мл	65,8±11,7	70,1±12,7	58,4±6,7	51,0±7,9
НОМА-IR	2,9±0,3	3,3±0,6	3,4±0,5	1,9±0,3 ^a

Различия внутри групп: ^a – p<0,05 по сравнению с исходными показателями; различия между группами: ^b – p<0,05

АГ 1-й степени выявлена у 7 больных в каждой группе, 2-й степени – у 17 пациентов первой и 18 больных второй группы и АГ 3-й степени – у 5 и 6 пациентов, соответственно. Уровень систолического АД (САД), по данным офисного измерения, составил в среднем в 1-й группе – 157,6±3,4 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – 99,4±1,6 мм рт.ст., а во 2-й группе 156,3±2,8 и 97,5±1,5 мм рт.ст., соответственно.

В обеих группах исходно наблюдали выраженные нарушения суточного ритма и вариабельности САД, высокие показатели нагрузки давлением, склонность к тахикардии, высокое пульсовое АД (табл. 1).

Через 24 недели терапии целевого САД достигли 89,7% пациентов 1-й группы и 83,9% больных 2-й группы, целевого диастолического АД – 79,3% и 80,6% пациентов, соответственно. При анализе динамики «офисного» АД в подгруппах пациентов, прошедших ОЭКТ, установлено, что среди лиц, получавших верапамил и индапамид, целевого АД достигли 66,7% по САД и 50% по ДАД. На фоне терапии верапамилом и эналаприлом целевое систолическое АД было достигнуто у 75%, а диастолическое АД – у 58,3% пациентов. При суточном мониторингировании отмечено значимое снижение основных параметров АД в обеих группах (см. табл. 1). Пульсовое АД, исходно превышавшее допустимый порог в 53 мм рт.ст. [25], нормализовалось за все реферируемые периоды. Значимого влияния на вариабельность АД отмечено не было, однако вариабельность САД за сутки, которая исходно превышала допустимый порог в 15 мм рт.ст. [26], нормализовалась в обеих группах. Обращает на себя внимание тот факт, что через 24 недели терапии верапамилом и эналаприлом уровни ДАД и ДП за сутки и день, а также дневное САД были значительно ниже, чем в группе пациентов, принимавших верапамил с индапамидом. При оценке циркадного ритма АД в 1-й группе не отмечено существенного изменения СНС САД и ДАД, соотношение типов диппер, нон-диппер, овер-

диппер и найт-пикер также значимо не изменилось. Во 2-й группе наблюдали значимое уменьшение СНС как САД, так и ДАД, при этом зафиксировано уменьшение количества пациентов, принадлежавших к типу диппер за счет увеличения числа найт-пикер (p<0,05), эти изменения касались и систолического, и диастолического АД.

При изучении липидного спектра крови в обеих группах отмечено увеличение уровня антиатерогенной фракции ЛПВП (табл. 2). Следует заметить, что антропометрические данные пациентов не претерпели существенных изменений ни в одной из групп, следовательно динамика лабораторных показателей может быть связана лишь с влиянием антигипертензивных препаратов. После терапии комбинацией верапамила с индапамидом отмечено значимое увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак в пределах нормальных значений для данного показателя, при этом не было зафиксировано новых случаев сахарного диабета. Комбинация верапамила с эналаприлом способствовала улучшению углеводного обмена в виде уменьшения уровня глюкозы и инсулина натощак, а также снижения индекса инсулинорезистентности.

Сформированные произвольным образом подгруппы из 12 больных для проведения ОЭКТ головного мозга оказались несопоставимыми по некоторым базовым характеристикам церебральной перфузии. Во 2-й группе наблюдали более низкие значения регионарного мозгового кровотока в задне-теменных областях, ниже-лобной и затылочной областях справа. При изучении церебральной перфузии выявлены значительно более низкие значения рМК практически во всех регионах головного мозга у пациентов с МС по сравнению с группой контроля (табл. 3). При этом наиболее выраженное снижение перфузии отмечалось в височных (на 14,6% слева и 17% справа), затылочных (на 13,4% слева и 14,7% справа) и выше-лобных (на 12,7 и 13%, соответственно) долях. Терапия ве-

Таблица 3. Показатели перфузии головного мозга у больных МС в исследуемых группах на фоне терапии (М+т)

Регионарный мозговой кровоток, мл/100г/мин	1 группа (n=12)		2 группа (n=12)		Контроль
	Исходно	24 нед	Исходно	24 нед	
F	50,4±1,4	51,5±2,0	47,0±0,8 ^b	50,0±1,8 ^{a'}	50,0±2,0
G	50,2±0,8	51,1±1,6	47,8±1,3	49,3±1,4	47,2±1,5
H	47,9±1,4 ^c	48,9±0,8 ^c	44,7±1,2 ^c	50,7±1,1 ^{a'''bc}	54,2±1,2
I	45,8±2,0 ^c	49,0±1,3 ^{a'bc}	45,3±1,1 ^c	43,8±4,0 ^c	54,8±2,1
J	52,6±0,9	49,4±1,5	49,1±1,1 ^{bc}	50,1±1,0 ^c	55,1±2,0
K	51,1±1,2 ^c	48,7±1,3 ^c	50,9±1,3 ^c	49,6±0,4 ^c	56,0±1,7
L	48,5±2,1	48,5±1,7	43,3±0,9 ^c	47,3±1,1 ^{a'''c}	52,6±2,0
M	47,6±1,4 ^c	49,5±1,6	44,4±1,4 ^c	45,8±0,8 ^c	52,9±2,0
N	46,7±1,4	47,9±1,0	43,3±1,1 ^c	45,9±0,8 ^{a''}	48,4±1,7
O	46,8±1,4	45,7±1,3	44,0±1,0 ^c	44,6±1,1 ^c	48,0±1,1
P	50,2±1,3 ^c	50,3±2,2	43,8±1,3 ^{bc}	48,6±1,2 ^{a''c}	54,3±1,1
Q	48,0±1,0 ^c	47,7±1,7 ^c	41,3±0,8 ^{bc}	46,7±1,3 ^{a'''bc}	52,3±1,4

F – нижняя лобная доля справа, G – нижняя лобная доля слева, H – височная справа, I – височная слева, J – затылочная справа, K – затылочная слева, L – верхняя лобная справа, M – верхняя лобная слева, N – передняя теменная справа, O – передняя теменная слева, P – задняя теменная справа, Q – задняя теменная слева

a' – p<0,05; a'' – p<0,01; a''' – p<0,001 (различия внутри групп по сравнению с исходными показателями); b – p<0,05 (различия между 2 и 3 группами); c – p<0,05 (различия по сравнению с показателями контрольной группы)

рапамилом с индапаммидом приводила к улучшению перфузии головного мозга в височной области слева, кровоток в которой приближался к значениям контрольной группы, однако оставался ниже, чем у здоровых добровольцев. Терапия верапамилом с эналаприлом улучшала мозговую перфузию по большому спектру исследуемых зон. При этом увеличение рМК наблюдали в нижне-лобной, височной, верхне-лобной, передне-теменной областях справа и задне-теменных долях с обеих сторон.

При корреляционном анализе прослеживалась взаимосвязь степени ночного снижения ДАД с уровнем перфузии в височной области справа ($r=-0,5$; $p=0,04$), то есть чем меньше снижалось ДАД ночью, тем выше был кровоток в исследуемой зоне, что подтверждает опасность чрезмерного снижения АД во время сна. Установлена взаимосвязь между динамикой перфузии исследуемых зон и динамикой параметров СМАД. Так, изменение кровотока в височной области справа имело обратную зависимость от изменений ДАД, ИВ ДАД и ИПН ДАД за дневной период ($r=-0,6$; $p<0,05$), ПАД в ночное время ($r=-0,5$; $p=0,04$), ДП за сутки и дневное время ($r=-0,5$; $p<0,05$). Изменение кровотока в верхне-лобной области справа коррелировало с динамикой вариабельности САД днем ($R=-0,5$; $p=0,03$) и пульса за ночное время ($r=-0,5$; $p=0,04$). Установлена взаимосвязь изменения перфузии в височной области слева и скоростью утреннего подъема САД ($r=-0,6$; $p=0,006$). Динамика перфузии в затылочной области справа зависела от изменения ПАД в течение суток ($r=-0,5$; $p=0,04$), изменение кровотока в передне-

теменной области слева имело связь со снижением ПАД в ночное время ($r=-0,7$; $p=0,002$).

Обсуждение

В ходе проведенного нами исследования выявлен высокий антигипертензивный эффект обеих сравниваемых комбинаций препаратов. При этом терапия верапамила с эналаприлом вызывала более выраженное снижение диастолического АД и ДП. Согласно литературным данным, снижение ДАД на 5-10 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты МИ на 34-56% [27,28]. ДП характеризует степень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и теснее связано с нейрогуморальным статусом, выраженностью эндотелиальной дисфункции, чем его составляющие по отдельности [29,30]. Кроме того, комбинация верапамила с эналаприлом доказала свое положительное влияние на инсулинорезистентность, которую большинство исследователей признает основным ключевым звеном патогенеза МС [1-4,7,9,11,13-16]. Высокий уровень инсулина и/или инсулинорезистентность являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [31-35]. Увеличение индекса НОМА-IR на 1 ЕД сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 5,4% [36,37].

В литературе имеются данные о том, что у пациентов с МС и АГ наблюдаются выраженные и обширные по локализации нарушения перфузии головного мозга по сравнению с больными АГ без значимых метаболических нарушений, причем выявленные изменения перфузии при МС были сопоставимы с аналогич-

ными нарушениями у больных с СД [9]. Дополнительными факторами поражения мелких сосудов головного мозга при МС могут являться автономная нейропатия и дисфункция эндотелия сосудов [13]. Поэтому можно предположить, что препараты, уменьшающие инсулинорезистентность, будут более эффективными для профилактики «мозговых катастроф» у больных МС. Более значимое улучшение церебрального кровотока во 2-й группе можно объяснить также применением иАПФ в составе терапии. Известно, что препараты этой фармакологической группы обладают самостоятельным выраженным органопротективным действием, превосходящим все остальные группы антигипертензивных препаратов, что доказано результатами крупных многоцентровых исследований [38-42].

Литература

1. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum* 2004;6(9):663-8.
2. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях. *Кардиология* 2005;45(5):92-100
3. Zimmet P., Shaw J., Alberti K.G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003;20(9):693-702
4. Маколкин В.И. Возможности применения ингибиторов АПФ у больных метаболическим синдромом. *РМЖ* 2007;15(4):272-4.
5. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;(4):11-5
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002;(1):10-5
7. Мычка В.Б., Масенко В.П., Флегонтова В.П. и др. Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;(2):34-41
8. Гогин Е.Е., Седов В.П. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни. *Тер арх* 1999;71(4):5-9
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. *Тер арх* 2004;76(6):74-80
10. Collins R., Peto R., MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Effects of short-term reductions of blood pressure: overview of randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38
11. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(1):31-6
12. Драпкина О.М. Кальциевые блокаторы в профилактике инсульта. *Consilium medicum* 2005;7(2):11-3
13. Сергиенко В.Б., Горностаев В.В., Бугрий М.Е. и др. Состояние перфузии головного мозга и миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при лечении комбинированным препаратом нолипрел. *Кардиология* 2006;46(6):28-36
14. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. Возможности применения α_1 -блокаторов у больных метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия* 2002;8(6):202-205
15. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В., Сергиенко В.Б. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом. *Тер арх* 2005;77(10):20-4
16. Ольбинская Л.И., Боченков Ю., Железных Е. Фармакотерапия больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Врач* 2001;(4):19-21
17. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62
18. Herpin D., Mallion J.M., Benkritic A. The Hypertension Optimal Treatment Study: efficacy and tolerability on the 36th month [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:1043-8
19. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64
20. Wiklund I., Halling K., Ruden-Bergsten T., Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood Quality of life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Press* 1997;6:357-64

Заключение

Обе исследуемые комбинации оказывают положительное влияние на обмен липидов в виде увеличения антиатерогенной фракции ЛПВП. На фоне терапии верапамила с эналаприлом улучшение церебрального кровотока происходило по большему спектру исследуемых областей головного мозга. Это, по-видимому, связано с более выраженным антигипертензивным эффектом данной комбинации и положительным ее влиянием на углеводный обмен. Длительный прием комбинированной терапии, включающей диуретик, требует осторожности у больных МС, поскольку сопровождается увеличением уровня глюкозы натощак.

21. Carretero O.A., Oparil S. Essential hypertension: part II: treatment. *Circulation* 2000;101:446-53
22. Галеева З.М., Галавич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2003;9(6):221-4
23. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L., Paulson O.B. The retention of [99mTc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8(6):S13-22.
24. Yonecure Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with [99mTc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8(6):S82-9.
25. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51
26. Порога А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы). М., 1997.
27. Kohara K., Nishida W., Maguchi M., Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertension subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995;26(5):808-14.
28. MacMahon S. Blood pressure reduction and the prevention of stroke. *J Hypertens Suppl.* 1991;9(7):S7-10.
29. Гапон Л.И., Жевагина И.А., Петелина Т.И., Калинина В.А. Клинико-гемодинамическая характеристика артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал* 2004;(2):26-9
30. Lund-Johansen P. Blood pressure response during exercise as a prognostic factor. *J Hypertens.* 2002;20(8):1473-5.
31. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. *Сердце* 2005;(4):21-6
32. Fernandez-Real J.M., Ricard T.W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(3):278-301
33. Ginsberg H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106(4):453-8
34. Hanefeld M., Koehler C., Fuecker K., et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26(3):868-74
35. Reaven G.M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2399-403
36. Демидова Т.Ю., Титова О.И., Аметова А.С. Новые возможности коррекции дисфункции эндотелия у больных инсулинорезистентным сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2006;(3):15-9
37. Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к Рекомендациям по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. *Сахарный диабет* 2008;(1):97-9
38. Конради А.О. Артериальная гипертензия у больных, перенесших инсульт. *Сердце* 2006;5(4):184-6
39. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: каковы препараты первого ряда выбора? *Consilium medicum* 2005;7(1):12-6
40. Estasio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W., et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52
41. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6
42. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603