

## Влияние терапии рамиприлом и амлодипином на вазодилатирующую функцию эндотелия, метаболический профиль и течение артериальной гипертензии у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом

А.Р. Ишманова<sup>1\*</sup>, А.Н. Закирова<sup>2</sup>, И.М. Карамова<sup>1</sup>, С.М. Янбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский кардиологический диспансер. Уфа, Россия; <sup>2</sup>ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава. Уфа, Россия

## Ramipril and amlodipine therapy effects on endothelial vasodilatation, metabolic profile, and arterial hypertension course in women with postmenopausal metabolic syndrome

A.R. Ishmanova<sup>1\*</sup>, A.N. Zakirova<sup>2</sup>, I.M. Karamova<sup>1</sup>, S.M. Yanbaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Cardiology Dispanser. Ufa, Russia; <sup>2</sup>Bashkir State Medical University. Ufa, Russia

---

**Цель.** Провести сравнительное исследование эффективности двух комбинаций препаратов рамиприл + амлодипином и эналаприл + амлодипином в лечении артериальной гипертензии (АГ) I-II степени (ст.) у женщин с АГ и метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе.

**Материал и методы.** В исследование включены 80 женщин с АГ и МС в постменопаузе. Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин. Длительность лечения — 24 нед. У пациенток оценивали антигипертензивный эффект комбинации данных препаратов, влияние на вазодилатирующую функцию эндотелия. Функцию эндотелия анализировали, используя пробу с реактивной гиперемией. Метаболические эффекты препаратов выявляли по динамике показателей липидного и углеводного обменов.

**Результаты.** Установлено, что рамиприл в комбинации с амлодипином более эффективно контролирует артериальное давление (АД) у пациентов с АГ I-II ст. и МС в постменопаузе, оказывает позитивное влияние на показатели углеводного и липидного обменов. Отмечен более выраженный эндотелий-протективный эффект комбинации данных препаратов, характеризующийся восстановлением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением продукции метаболитов оксида азота.

**Заключение.** Рамиприл в комбинации с амлодипином может быть рекомендован для лечения женщин с АГ и МС в постменопаузе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, постменопауза, эндотелиальная дисфункция, рамиприл, амлодипин.

**Aim.** To compare the effectiveness of ramipril + amlodipine and enalapril + amlodipine combinations in the treatment of Stage I-II arterial hypertension (AH) in women with postmenopausal metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** The study included 80 postmenopausal women with AH and MS. The control group consisted of 25 healthy women. The treatment phase lasted for 24 weeks. In all participants, the effects of the combinations on blood pressure (BP) and endothelial vasodilatation were assessed. Endothelial function was measured in a reactive hyperemia test; NO metabolites in serum were measured using the method by N.L. Emchenko et al. (1994). Metabolic effects of the medications were assessed by the dynamics of lipid and carbohydrate metabolism parameters.

**Results.** The combination of ramipril and amlodipine more effectively controlled BP and improved carbohydrate and lipid metabolism parameters in postmenopausal women with Stage I-II AH and MS. This combination was also more effective in terms of endothelium protection, which manifested in normalized endothelium-dependent vasodilatation and increased production of NO metabolites.

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: aigul\_ishmanova@mail.ru

[\*Ишманова А.Р. (\*контактное лицо) — врач-кардиолог отделения ишемической болезни сердца, <sup>2</sup>Закирова А.Н. — зав. кафедрой кардиологии, <sup>1</sup>Карамова И.М. — главный врач, <sup>1</sup>Янбаева С.М. — заведующая отделением ишемической болезни сердца].

**Conclusion.** The combination of ramipril and amlodipine could be recommended for the treatment of postmenopausal women with AH and MS.

**Key words:** Arterial hypertension, metabolic syndrome, postmenopause, endothelial dysfunction, ramipril, amlodipine.

Проблема повышенного артериального давления (АД) у женщин в период постменопаузы продолжает привлекать внимание кардиологов. При наступлении менопаузы у женщин существенно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В эпидемиологических исследованиях установлено, что после 50 лет у женщин отмечается более высокий уровень АД в сравнении с мужчинами. Артериальной гипертонией (АГ) страдает > 50% женщин в период климактерия [1,2].

Начальным проявлением дисфункции эндотелия (ДЭ), предшествующим его органическому повреждению, является нарушение его местной вазорегулирующей функции [3]. Эндотелий обладает способностью реагировать на изменения АД, скорости и объема кровотока синтезом ряда факторов релаксации и констрикции [4]. Наиболее важным из них является свободный радикал оксида азота (NO). Это соединение регулирует активность и последовательность каскада образования всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием [3,4]. NO — мощный эндогенный вазодилататор. Он блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами [4].

В литературе можно встретить публикации, указывающие на нарушение функции эндотелия при атеросклерозе и АГ у мужчин, в то же время недостаточно исследований, характеризующих состояние эндотелия при АГ у женщин в постменопаузе.

При выборе препарата для длительной антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ с метаболическим синдромом (МС) крайне важно учитывать, помимо особенностей лечебного действия лекарственных средств, метаболические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП), их влияние на углеводный и липидный обмены. Внимание привлекают препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), одним из представителей которых является рамиприл.

Цель исследования: провести сравнительное исследование эффективности сочетанной терапии препаратами рамиприл + амлодипин, а также эналаприл + амлодипин при лечении АГ у женщин с МС в постменопаузе, сравнить влияние комбинаций данных препаратов на вазорегулирующую функцию эндотелия, продукцию NO, на метаболический профиль и течение АГ.

## Материал и методы

В исследование включены 80 женщин с АГ I-II степени (ст.) (ЕОК/ЕОАГ 2007, ВНОК 2009) и МС.

Критериями включения явились: систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст.; диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст.; естественная менопауза; наличие МС с/без сахарного диабета 2 типа (СД-2); индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup> и/или отношение окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ) > 0,85; наличие или отсутствие дислипидемии (ДЛП).

Диагноз МС устанавливали в соответствии с критериями ВНОК 2009. Диагноз СД-2 верифицировали при наличии СД в анамнезе, а также при уровне гликемии в соответствии с критериями ВОЗ 1999. Все женщины находились в состоянии естественной постменопаузы. Средний возраст женщин — 54,2±3,8 лет, длительность постменопаузы 3,8±1,7 лет, длительность АГ 8,2±4,8 года.

Критериями исключения являлись: тяжелая АГ (САД >180 мм рт.ст. или ДАД >110 мм рт.ст.), вторичная АГ любой этиологии, хроническая сердечная недостаточность согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) III-IV функциональных классов (ФК), наличие в анамнезе инсульта, стенокардии напряжения, пороков сердца, обструктивной кардиомиопатии, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, требующие приема антиаритмических препаратов, нарушения функции печени и почек (диабетическая нефропатия, протеинурия > 300 мг/сут., креатинин > 124 мкмоль/л), повышенной чувствительности к ИАПФ, СД 1 типа, или декомпенсированный СД-2, бронхиальная астма, злоупотребление алкоголем, вероятность невыполнения визитов, вероятность угрозы здоровью больного.

Контрольную группу (ГК) составили 25 практически здоровых женщин, средний возраст которых составил 52,9±6,4 лет с отсутствием вышеперечисленных критериев включения в исследование.

Перед включением в исследование у всех больных собирали анамнез, проводили физикальное обследование, измеряли АД на плечевой артерии методом Короткова, исследовали уровень липидов крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ) и углеводный обмен (глюкоза плазмы, инсулин, С-пептид).

Факторы риска (ФР), выявленные у больных, приведены в таблице 1.

Среди включенных в исследование женщин средний ИМТ составил 32,48±1,69 кг/м<sup>2</sup>, средний уровень САД 169,46±5,74 мм рт.ст., ДАД 105,00±3,4 мм рт.ст.

Анализ анамнестических данных выявил, что 67 (85%) женщин с АГ имели отягощенную наследственность по АГ и у 19 (23,75%) женщин среди близких родственников были больные СД-2.

До начала исследования пациентам систематической АГТ не назначали. После получения информированного согласия больных на исследование и периода «отмывки» в течение двух недель (больные не получали АГП, допускался лишь прием короткодействующего нифедипина при САД > 180 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст.) боль-

**Таблица 1**  
Факторы риска, сопутствующие АГ

| ФР                        | Кол-во больных (n) | %     |
|---------------------------|--------------------|-------|
| Курение                   | 8                  | 10    |
| ОХС > 6,5 ммоль/л         | 46                 | 57,5  |
| СД                        | 40                 | 50    |
| НТГ                       | 14                 | 17,5  |
| Гиперинсулинемия          | 34                 | 42,5  |
| Гиподинамия               | 67                 | 83,75 |
| Семейный анамнез          | 67                 | 85    |
| ИМТ:                      |                    |       |
| 25-29,9 кг/м <sup>2</sup> | 33                 | 41,25 |
| 30-39,9 кг/м <sup>2</sup> | 47                 | 58,7  |

ные были рандомизированы на 2 группы (гр.) конвертным методом. Гр. были сопоставимы по возрасту, исходному уровню САД и ДАД, ИМТ, ФР, длительности АГ.

Всем пациенткам основной группы (ОГ) (n=40) был назначен рамирил (Амприлан, КРКА, Словения) в дозе 5 мг 1 раз в сут. При недостаточном эффекте монотерапии рамирилом в дозе 5 мг/сут. через 4 нед. дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут. Если через 8 нед. не достигался целевой уровень АД, присоединялась терапия амлодипином (Тенокс, КРКА, Словения) в дозе 5 мг/сут. утром.

Пациенткам в группе сравнения (ГС) (n=40) был назначен препарат эналаприл (Энаренал) в дозе 20 мг/сут., через 8 нед. к лечению добавляли Тенокс в дозе 5 мг/сут.

Целевым считали уровень АД ≤130/80 мм рт.ст. Лечение продолжали в течение 24 нед.

Изучали влияние комбинаций данных препаратов на уровень АД, состояние эндотелиальной функции и метаболический профиль, а также оценивалась переносимость препарата.

Всем пациентам проводили стандартные клиническое, биохимическое и диагностическое обследования, включающие: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, измерение АД, электрокардиография, эхокардиография. Исследования проводили до начала лечения (в конце периода “отмывания”) и в конце 24-й нед. лечения. Контроль за эффективностью терапии осуществляли каждые 4 нед. путем оценки состояния пациента, субъективных ощущений и измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Функцию эндотелия анализировали с помощью пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) с использованием ультразвука высокого разрешения (Celermajer D, 1997) [3,20]. Для измерения диаметра сосуда применяли линейные датчики 7-8 МГц, которые располагали на 2-5 см выше локтевого сгиба, изображение плечевой артерии (ПА) синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ. Стимулом, вызывающим эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия за счет устранения созданного манжетой давления на 40-50 мм рт.ст. > САД в течение 5 мин. Диаметр сосуда измеряли через 60 с после декомпрессии. Спустя 15 мин выполняли контрольную проба с экзогенными нитратами (сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина). Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) ПА рассчитывали как относительное изменение ее диаметра в течение ПРГ, выраженное в процентах. Положительной считали реакцию ПА, при которой увеличение ее диаметра было близким к 10% от исходного уровня.

Метаболиты NO в сыворотке крови определялись по методу Емченко Н.Л. и соавт. 1994 после стандартной четырехдневной подготовки пациентов. Нитраты определяют в виде нитритов после восстановления их губчатым кадмием. Губчатый кадмий получают цементацией на цинковых палочках по способу, описанному для метода, взятого за основу. Фотометрическое определение нитритов проводят по реакции Грисса, используя в качестве цветообразующих реагентов сульфаниламид (белый стрептоцид) и М-нафтиэтилендиаминдигрохлорид. Осаждение белков проводят сульфатом цинка и феррицианидом железа, осадок центрифугируют. Количественный анализ проводили при сравнении с внешними стандартами при длине волны 540 нм.

Метаболические эффекты оценивали, используя показатели липидного спектра, углеводного обмена. Уровень ОХС, ТГ, ХС ЛВП определяли на биохимическом автоанализаторе “Хоффман ля Рош” (Швейцария); уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда (1972). С-пептид определяли, используя набор реактивов C-PEPTID OF INSULIN RIA, DSL-7000, Diagnostic systems laboratories Inc., США, радиоиммунологическим методом. Повышенным считали уровень С-пептида > 0,62 нмоль/л. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли радиоиммунологическим методом с набором реактивов INSULIN RIA, DSL-1600, Diagnostic systems laboratories Inc., США. За гиперинсулинемию (ГИ) принимали уровень инсулина натощак > 9,0 мкМЕ/мл. Глюкоза в капиллярной крови определялась ферментативным способом. Нарушения углеводного обмена оценивали по критериям ВОЗ (1999). Согласно этим критериям СД следует считать: уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – уровень сахара в капиллярной крови натощак < 6,1 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой > 7,8 ммоль/л.

Переносимость препаратов оценивали по наличию побочных явлений и динамике лабораторных показателей.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Excel 6. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность определяли при помощи критерия Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исследование закончили 78 пациенток; у 2 в ГС через 8 нед. лечения отмечено появление сухого кашля, требующего отмены препарата.

**Антигипертензивная эффективность.** Через 4 нед. лечения у всех пациенток в ОГ наблюдали снижение АД: у 15 (37,5%) АД составило ≤ 130/80 мм рт.ст. У остальных потребовалось увеличение дозы рамирила до 10 мг/сут. Через 8 нед. лечения АД ≤ 130/80 мм рт.ст. было достигнуто еще у 11 (65%) женщин. При недостаточном эффекте и недостижении целевого уровня АД у 14 пациенток через 8 нед. к лечению присоединяли 5 мг/сут. амлодипина. Через 12 нед. у всех пациенток был достигнут уровень АД ≤ 130/80 мм рт.ст. В ОГ лечение закончили все пациентки.

**Таблица 2**

Динамика офисного АД у женщин с АГ в постменопаузальном периоде на фоне терапии (М±m)

|     | ОГ (n=40)    |                   | ГС (n=38)    |                   |
|-----|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
|     | Исходно<br>1 | Через 6 мес.<br>2 | Исходно<br>3 | Через 6 мес.<br>4 |
| САД | 168,4±2,77   | 126,35±2,81*      | 165,7±2,73   | 138,92±3,18*      |
| ДАД | 102,4±1,44   | 79,04±3,04*       | 100,6±1,18   | 88,15±3,17*       |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении в гр. до и после лечения.

В ГС из исследования выбыли 2 пациентки в связи с появлением через 8 нед. лечения сухого кашля, требующего отмены препарата. В этой гр. через 8 нед. лечения целевой уровень АД был достигнут у 16 женщин (40%), остальным был добавлен амлодипин в дозе 5 мг/сут.

Значимое снижение АД было достигнуто у пациенток обеих гр. (таблица 3). Однако, степень снижения САД и ДАД была более выраженной у пациенток, получавших рамиприл в комбинации с амлодипином ( $p < 0,05$ ). При комбинации рамиприл + амлодипин САД снизилось на 25,8%, ДАД на 20,9% ( $p < 0,05$ ). При комбинации эналаприл + амлодипин САД снизилось на 16,2%, ДАД на 12,2% ( $p < 0,05$ ). В ОГ был достигнут целевой уровень АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. у 100% пациенток, в ГС — у 77,5%.

Исходно у всех пациенток наблюдалась ДЛП. Повышение уровня ОХС  $> 6,5$  ммоль/л было выявлено у 46 (57,5%) пациенток, ХС ЛНП у 48 (60%), ТГ у 53 (66,2%).

На фоне терапии в ОГ произошло снижение ОХС на 8,2%, ХС ЛНП на 8,6%, ТГ на 8,3%. В ГС ОХС снизился на 3,4%, ХС ЛНП на 4,1%, ТГ на 4,4% (таблица 3). Однако достоверной значимости полученные результаты не имели.

При оценке углеводного обмена ГИ была выявлена у 14 пациенток в ОГ и 12 — в ГС. Нормализация инсулина по окончании лечения произошла у 6 пациенток ОГ и 2 из ГС (таблица 3).

Исходно у всех женщин была отмечена ЭД сосудов в виде нарушения способности к вазодилатации (таблица 4).

Проведенные исследования показали, что в результате длительного лечения рамиприлом + амлодипином: на 133,3% увеличились параметры ЭЗВД ( $p < 0,05$ ),

на 31% — ЭНЗВД ( $p < 0,05$ ). В результате лечения эналаприлом и амлодипином параметры ЭЗВД увеличились на 59,5% ( $p < 0,05$ ), ЭНЗВД на 24,7% ( $p < 0,05$ ) (таблица 4). Таким образом, установлено, что в ОГ имела место тенденция к восстановлению нарушенной вазодилатирующей функции эндотелия.

Обнаружено повышение продукции метаболитов NO на фоне терапии в ОГ на 29,5% ( $p < 0,001$ ), в ГС на 13,6% ( $p < 0,001$ ). Таким образом, в ОГ выявлено большее повышение продукции NO, что демонстрирует преимущества этой комбинации препаратов (таблица 5).

Все пациентки оценили переносимость препаратов рамиприл и амлодипин, как хорошую.

## Обсуждение

В последнее время значительно вырос интерес исследователей к проблеме сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин в постменопаузальном периоде. Убедительно доказано, что с наступлением менопаузы увеличивается частота развития ССЗ, из которых самым распространенным является АГ [19].

У женщин в постменопаузе особое значение приобретает развитие абдоминального ожирения (АО), нарушение углеводного и липидного обменов, развивается симптомокомплекс, получивший название МС. В 2007г Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК) совокупность этих метаболических факторов впервые была включена в стратификацию факторов ССР, а пациенты с данными нарушениями отнесены к группе высокого и очень высокого риска [Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007]. К АГП, применяемым для лечения АГ при МС, предъявляются особые требования [9,13,17-19]. Они не только должны оказывать пролонгированное действие в течение суток,

**Таблица 3**

Динамика показателей липидного и углеводного обменов у женщин с АГ и постменопаузальным синдромом на фоне лечения (М±m)

| показатель               | ОГ (n=40)  |               | ГС (n=38)  |               |
|--------------------------|------------|---------------|------------|---------------|
|                          | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
|                          | 1          | 2             | 3          | 4             |
| Общий холестерин, моль/л | 6,1±2,1    | 5,6±0,3       | 5,9±1,8    | 5,7±0,7       |
| ТГ, ммоль/л              | 2,4±0,3    | 2,2±0,6       | 2,3±0,6    | 2,2±0,4       |
| ХС ЛВП, ммоль/л          | 1,0±0,1    | 1,0±0,9       | 1,0±0,3    | 1,0±0,3       |
| ХС ЛНП, ммоль/л          | 4,6±1,4    | 4,2±1,2       | 4,8±0,7    | 4,6±0,9       |
| Глюкоза, ммоль/л         | 5,7±0,6    | 5,1±0,2       | 5,6±0,4    | 5,3±0,2       |
| Инсулин, мкМЕ/мл         | 17,4±1,9   | 12,9±2,0      | 16,8±0,6   | 13,3±1,4      |
| С-пептид, нмоль/л        | 0,98±0,1   | 0,81±0,1      | 0,92±0,2   | 0,84±0,1      |

Таблица 4

Динамика прироста вазодилатации ПА у женщин с АГ в постменопаузальном периоде на фоне терапии ( $M \pm m$ )

|                    | ГК               | ОГ (n=40)       |                 | ГС (n=38)        |                  |
|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|                    |                  | исходно         | через 6 мес.    | исходно          | через 6 мес.     |
|                    |                  | 1               | 2               | 3                | 4                |
| Исх диаметр ПА, мм | 3,96 $\pm$ 0,88  | 4,37 $\pm$ 0,38 | 4,23 $\pm$ 0,62 | 4,23 $\pm$ 0,45  | 4,2 $\pm$ 0,05   |
| ЭЗВД, %            | 11,81 $\pm$ 1,4  | 4,2 $\pm$ 0,6   | 9,8 $\pm$ 0,8*  | 4,7 $\pm$ 0,6    | 7,5 $\pm$ 0,4*   |
| ЭНЗВД, %           | 16,24 $\pm$ 0,99 | 11,9 $\pm$ 1,0  | 15,6 $\pm$ 0,9* | 11,06 $\pm$ 1,07 | 13,8 $\pm$ 0,63* |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении в гр. до и после лечения.

способствуя улучшению суточного профиля АД и регрессу поражения органов-мишеней (ПОМ), но и иметь метаболическую нейтральность или еще лучше положительный эффект.

Общепризнано, что монотерапия позволяет достичь целевых уровней АД только у 50% пациентов, и ее можно назначать пациентам с низким уровнем ССР. Современная стратегия лечения больных АГ заключается в применении комбинированной терапии. Использование эффективных комбинаций АГП с различными механизмами действия позволяет добиться целевых уровней АД у большинства пациентов, а за счет возможности снижения доз каждого из компонентов удается избежать развития побочных эффектов. Эффективность АГТ определяется не только способностью препарата обеспечить адекватный контроль АД, но и позитивными сосудистыми эффектами, позволяющими влиять на патогенетические звенья АГ и обеспечивающими коррекцию сопутствующих ФР, а также органопroteкцию [6, 10, 11, 15].

Эффективность комбинации ИАПФ и АК продемонстрирована во многих исследованиях: HAMLET (Hungarian multicenter study), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), CAFE (Conduit Artery Function Evaluation study) [5, 14].

В настоящем исследовании значимое снижение САД и ДАД на фоне терапии комбинацией ИАПФ и АК было достигнуто у пациенток обеих гр. Однако степень снижения САД и ДАД была более выраженной у женщин из ОГ: САД снизилось на 9,6%, ДАД на 11,5% ( $p < 0,05$ ). В ОГ был достигнут целевой уровень АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. у 100% пациенток, в ГС целевой уровень АД был достигнут у 77,5%.

В настоящее время позитивное влияние ИАПФ на вазодилатирующую функцию эндотелия подтверждают данные многочисленных исследований [7, 8, 14]. Доказано, что длительное применение ИАПФ улуч-

шает эндотелиальную функцию [5, 13]; использование этой гр. препаратов вызывает не только подавление избыточных вазоконстрикторных реакций, но и способствует постепенной реставрации ремоделированных сосудов [7, 12, 21]. Препараты этого класса обладают преимуществом перед другими АГП по влиянию на вазодилатирующую функцию эндотелия, что обусловлено блокированием образования ангиотензина II и предупреждением разрушения брадикинина. Воздействие брадикинина на брадикининовые рецепторы сосудистого эндотелия способствует высвобождению эндотелий-зависимого релаксирующего фактора – NO [11].

Регресс ремоделирования сосудистой стенки при лечении амлодипином может быть связан с инактивацией потенциал-зависимых кальциевых каналов ГМК артерий, что вызывает их выраженную дилатацию и способствует снижению общего периферического сопротивления. Помимо этого, препарат уменьшает пролиферацию ГМК сосудистой стенки и снижает содержание в ней коллагена. За счет коррекции ЭД восстанавливается продукция NO [6, 11, 16].

Настоящее исследование показало, что применение комбинации ИАПФ + амлодипин уже через 6 мес. значительно улучшает функцию эндотелия. В результате лечения на 20,8% увеличились параметры ЭЗВД ( $p < 0,05$ ) и на 3,4% – ЭНЗВД ( $p < 0,05$ ) в ОГ по сравнению с ГС. Выявлено увеличение продукции метаболитов NO на фоне терапии в ОГ на 15,9% ( $p < 0,001$ ) больше, чем в ГС. Таким образом, комбинация рамиприл + амлодипин способствовала более существенному восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия.

Полученные данные также подтверждают, что ИАПФ и АК являются приоритетными препаратами у пациентов с МС, т. к. не оказывают негативного влияния на углеводный и липидный обмены. При назначении ИАПФ и АК снижается риск развития

Таблица 5

Динамика уровня метаболитов NO на фоне лечения у женщин с АГ в постменопаузальном периоде на фоне терапии ( $M \pm m$ )

|                         | ГК             | ОГ (n=40)      |                 | ГС (n=38)      |                 |
|-------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                         |                | исходно        | через 6 мес.    | исходно        | через 6 мес.    |
|                         |                | 1              | 2               | 3              | 4               |
| метаболиты NO, мкмоль/л | 97,4 $\pm$ 2,1 | 62,1 $\pm$ 0,9 | 88,2 $\pm$ 1,2* | 64,3 $\pm$ 1,2 | 74,4 $\pm$ 1,6* |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении в гр. до и после лечения.

СД-2, что было показано в исследованиях CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), ASCOT. Нормализация содержания инсулина по окончании лечения произошла у 6 больных из ОГ и у 2 — из ГС, что связано с положительным влиянием ИАПФ на углеводный обмен. В проведенном исследовании статистически значимые снижения уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ отсутствовали.

## Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что комбинация рамиприл (Амприлан®, КРКА, Словения) + амлодипин

(Тенокс®, КРКА, Словения) имела более высокую антигипертензивную активность — у всех пациентов был достигнут целевой уровень АД. Определение ЭЗВД и метаболитов NO в ходе терапии продемонстрировало выраженное позитивное воздействие данной комбинации на вазодилатирующую функцию эндотелия. Результаты работы свидетельствуют о положительном метаболическом эффекте. При лечении данной комбинацией не было отмечено побочных действий препаратов, исследование закончили все пациентки данной группы. Полученные результаты позволяют рекомендовать рамиприл + амлодипин для лечения женщин с АГ и МС в постменопаузе.

## Литература

1. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
2. Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М. Обзоры клинической кардиологии 2007; 11: 35-9.
3. Затеишкова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68-80.
4. Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. М.: Медицина 1998.
5. Стуров Н.В. Ингибиторы АПФ: опыт наиболее значимых клинических исследований для клинической практики. Трудный пациент. Архив 2006; 4 ([http://www.t-pacient.ru/archive/n4-2006/n4-2006\\_103.html](http://www.t-pacient.ru/archive/n4-2006/n4-2006_103.html)).
6. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М: Универсум Паблишинг 2005.
7. Ковалева И.Б., Мясоедова С.Е., Богатова И.К. Функция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 4-8.
8. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при ССЗ. Кардиоваск тер профилактика 2004; 3: 83-5.
9. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Тер архив 1999; 10: 61-5.
10. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. и др. Изучение эффективности комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология 2009; 5: 40-6.
11. Кобалава Ж.Д. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9: 35-9.
12. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ у больных с АГ и МС. Кардиология 2004; 4: 14-7.
13. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Саюмакова С.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе и ее лечение эналаприлом. Консилиум медикум 2006; 5: 38-41.
14. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии: выбор первого препарата; <http://medinfo.ru/article/16/11882>
15. Ткачева О.Н., Шумбутова А.Ю., Рунихина Н.К. Метаболические эффекты антигипертензивной терапии. Кардиология 2007; 6: 58-62.
16. Максимов М.Л., Стародубцев А.К. Эффективность блокаторов кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 2: 132-6.
17. Медведева И.В., Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестными нарушениями углеводного обмена. Тер архив 2003; 10: 21-4.
18. Мамедов М.Н., Косматова О.В., Чудакова И.В. Выбор гипотензивной терапии при метаболическом синдроме: действие эналаприла на липидный и углеводный обмен. Сердце 3: 129-33.
19. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Сердце 2004; 3(6): 284-8.
20. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М: Реальное время 1999; 286 с.
21. Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Клиническая и экспериментальная кардиология. Под ред. Шляхто. Санкт-Петербург 2005; 26-45.

Поступила 24/12-2009