

УДК 616.12–008.331

*Курбанова Дилорамхон Ибрагимджон қизи*

*Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и*

*медицинской биотехнологии*

*Андижанский государственный медицинский институт*

## **КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

### **АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С**

### **МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме:** Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) типа 2. Основными компонентами МС являются артериальная гипертензия (АГ), ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена. В настоящее время в большинстве стран мира наблюдается тенденция роста заболеваемости МС.

Прогностическое значение МС определяется мощным влиянием многочисленных факторов кардиоваскулярного риска, коррекция которых представляется важным направлением лечебно-профилактических мероприятий. Не вызывает сомнений тезис о том, что коррекция уровня артериального давления (АД) при МС должна проводиться параллельно с тщательным контролем уровня глюкозы плазмы, общего холестерина, массы тела и других факторов риска.

**Ключевые слова:** анти-гипертензивные препараты, воспаления, метаболический синдром.

*Kurbanova Diloramkhon Ibrahimjon kizi*

*Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and*

*Medical Biotechnology*

*Andijan State Medical Institute*

## THE EFFECT OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

**Resume:** Metabolic syndrome (MS) is a complex of risk factors for cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (DM). The main components of MS are arterial hypertension (AH), obesity, disorders of carbohydrate and lipid metabolism. Currently, in most countries of the world there is a trend of increasing the incidence of MS.

The prognostic value of MS is determined by the powerful influence of numerous cardiovascular risk factors, the correction of which is an important direction of therapeutic and preventive measures. There is no doubt that the correction of blood pressure (BP) in MS should be carried out in parallel with careful monitoring of plasma glucose, total cholesterol, body weight and other risk factors.

**Keywords:** anti-hypertensive drugs, inflammation, metabolic syndrome.

**Актуальность.** Метаболический синдром - состояние, патофизиологические изменения при котором достаточно хорошо изучены. В последние два десятилетия изменилось представление о роли и функциях жировой ткани, которую теперь рассматривают не только как орган эндокринной регуляции энергетического баланса, но и как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии.

При избыточной массе тела также происходит инфильтрация адипоцитов макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Выраженность этого воспаления четко коррелирует со степенью ожирения. Поскольку воспалительная реакция происходит в ткани, доля которой может составлять до 50% и более от всей массы тела, предположение системных проявлений становится закономерным. То есть

локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным системным воспалением.

Вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора ЛС при различных заболеваниях имеют особую актуальность[2,5,7]. Это определяется, с одной стороны, расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества новых ЛС, с другой - увеличением распространенности различных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого внимания к контролю эффективности и профилю безопасности ЛС[4,6,7].

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности МС, который объединяет в себе комплекс сердечно-сосудистых факторов риска: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность. По данным различных авторов, среди лиц старше 30 лет распространенность МС составляет 10-30%, причем у женщин МС встречается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [1,3,5].

**Цель исследования.** Обосновать эффективность применения антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом на основе оценки их влияния на маркеры воспаления и инсулинорезистентность.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 111 больных (мужчины - 53, женщины -58), имеющих АГ 1-2 степени и МС. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты исследования.** Исходные показатели маркеров воспаления и инсулинорезистентности у больных АГ с метаболическим синдромом.

У больных АГ с МС исходный уровень ЫвСРБ составил 3,37 (2,3;6,4) мг/л, что на 36,5% выше аналогичного показателя в группе контроля

( $p=0,001$ ). Уровень 1СAM-1 исходно составил 331,6 (297,3;396,4) нг/мл, что достоверно выше на 29,2% аналогичного показателя в группе контроля ( $p=0,003$ ). Исходный показатель индекса НОМА составил 3,82 (2,93;4,40), что превышает аналогичный показатель на 45,3% ( $p=0,006$ )

Выявлены достоверные половые различия: уровень ЬбСРБ у женщин был достоверно выше и составил 3,43 (2,74;6,31) мг/л, у мужчин - 3,17 (2,12;5,64) мг/л ( $p=0,02$ ). Активность ЬбСРБ у женщин в постменопаузе составила 3,49 (2,59;7,0) мг/л и достоверно превышала аналогичный показатель в группе женщин до менопаузы 3,29 (2,63;6,38) мг/л ( $p=0,04$ ). Активность ЬвСРБ у женщин в постменопаузе была достоверно выше, чем у мужчин ( $p=0,03$ ). Курящие больные имели достоверно более высокую активность ИбСРБ 4,08 (2,96;7,04) мг/л по сравнению с некурящими лицами 2,92 (1,78;4,70) мг/л ( $p=0,001$ ). Не были достоверными различия активности ЬэСРБ в зависимости от степени повышения АД ( $p=0,74$ ). При наличии нарушений углеводного обмена уровень ЬэСРБ был достоверно выше ( $p=0,021$ ).

Уровень 1СAM-1 достоверно не различался у мужчин и женщин: 327,83 (276,47;365,9) нг/мл и 332, 2 (298,09;396,37) нг/мл соответственно ( $p=0,78$ ). Женщины в постменопаузальном периоде имели тенденцию к более высокому уровню 1СAM-1 по сравнению с группой женщин в доменопаузальном периоде ( $p=0,07$ ). Выявлено достоверное повышение активности 1СAM-1 у курящих больных 344,23 (301,22;400,3) нг/мл по сравнению с некурящими 316,68 (268,92;376,2) нг/мл ( $p=0,005$ ). Степень АГ не оказывала достоверного влияния на активность 1СAM-1 ( $p=0,09$ ). Наличие нарушений углеводного обмена также не влияло достоверно на уровень 1СAM-1 ( $p=0,62$ ).

Индекс НОМА достоверно не различался у мужчин и женщин: 3,78 (2,85;4,37) и 3,91 (3,10;4,52) соответственно ( $p=0,76$ ). Индекс НОМА у женщин в менопаузальном периоде был достоверно выше: до менопаузы

3,44 (2,63;4,15) и в постменопаузе 4,02 (3,24;4,72) ( $p=0,044$ ). При этом индекс НОМА у женщин до менопаузы был достоверно ниже по сравнению с мужчинами ( $p=0,035$ ). Отмечена тенденция к повышению инсулинорезистентности у курящих больных по сравнению с некурящими лицами ( $p=0,062$ ). При наличии нарушений углеводного обмена показатель инсулинорезистентности был достоверно выше ( $p=0,038$ ).

Корреляционный анализ взаимосвязей биохимических маркеров с факторами сердечно-сосудистого риска и другими параметрами выявил достоверные прямые связи БэСРБ с курением ( $\gamma=0,28$ ,  $p=0,001$ ), женским полом ( $\gamma=0,30$ ,  $p=0,023$ ), менопаузой ( $\gamma=0,32$ ,  $p=0,016$ ), 1САМ-1 ( $\gamma=0,35$ ,  $p=0,009$ ), возрастом ( $\gamma=0,38$ ,  $p=0,002$ ), ИМТ ( $\gamma=0,43$ ,  $p=0,004$ )

Влияние антигипертензивных препаратов на маркеры воспаления у больных АГ с метаболическим синдромом.

Однофакторный дисперсионный анализ (АБЮУА) показал, что исходно уровень БвСРБ в 4-х группах статистически не различался ( $p=0,73$ ). При внутригрупповом сравнении (критерий Уилкоксона) под влиянием зофеноприла, периндоприла и небиволола в течение 12 недель выявлено достоверное снижение уровня БэСРБ на 13,4% (с 3,35 (2,25; 6,31) мг/л до 2,9 (1,34; 3,68) мг/л ( $p=0,043$ )), на 17,3% (с 3,23 (2,73; 4,59) мг/л до 2,67 (2,35; 3,89) мг/л ( $p=0,04$ )) и на 27% (hsСРБ с 3,15 (2,0;4,18) мг/л до 2,3 (1,18; 4,03) мг/л ( $p=0,001$ )), соответственно. При лечении эналаприлом отмечена тенденция к снижению активности hsСРБ, не достигшая статистической значимости: с 3,21 (2,6;4,62) мг/л до 2,98 (1,43; 3,9) мг/л ( $p=0,08$ ).

При межгрупповом сравнении (ANOVA) через 12 недель лечения выявлены достоверные различия между группами по динамике снижения уровня hsСРБ ( $p=0,003$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) статистически значимых различий между группами зофеноприла и

периндоприла по динамике снижения уровня hsCRP через 12 недель лечения выявлено не было ( $p=0,7$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы небиволола с группами зофеноприла и периндоприла выявлено статистически значимое преимущество небиволола по влиянию на снижение активности hsCRP ( $p=0,009$  и  $p=0,004$  соответственно).

При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) групп зофеноприла и периндоприла с группой эналаприла выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла и периндоприла по влиянию на снижение активности hsCRP ( $p=0,04$  и  $p=0,01$  соответственно). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы небиволола с группой эналаприла выявлено вьтсокодостоверное преимущество небиволола по влиянию на снижение активности hsCRP ( $p<0,001$ ).

Аналогичные изменения были выявлены и в отношении динамики уровня ICAM-1. Исходно при межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) уровень ICAM-1 не различался ( $p=0,58$ ). Под влиянием зофеноприла, периндоприла и небиволола через 12 недель лечения выявлено достоверное снижение активности ICAM-1 ( $p=0,045$ ,  $p=0,036$  и  $p=0,044$ , соответственно), на фоне лечения эналаприлом выявлена тенденция к снижению, не достигшая статистической значимости ( $p=0,07$ ) (критерий Уилкоксона).

При межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) через 12 недель лечения выявлено достоверное отличие друг от друга по динамике снижения уровня ICAM-1 ( $p=0,04$ ). При межгрупповом сравнении 3-х групп (ANOVA) зофеноприла, периндоприла и небиволола через 12 недель лечения достоверных отличий друг от друга по динамике снижения уровня ICAM-1 не обнаружено ( $p=0,09$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) групп зофеноприла, периндоприла и небиволола с группой

эналаприла выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла, периндоприла и небиволола по влиянию на снижение активности ICAM-1 ( $p=0,04$ ,  $p=0,03$  и  $p<0,05$  соответственно).

Влияние антигипертензивных препаратов на показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обменов у больных АГ с метаболическим синдромом.

Показатели глюкозы натощак и инсулина, которые являются основой для расчета индекса НОМА, снизились на фоне ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла, имели тенденцию к снижению на фоне эналаприла и небиволола. Отмечена тенденция к снижению уровня глюкозы сыворотки крови через 2 часа после приема 75г глюкозы под влиянием приема всех трех ИАПФ. При межгрупповом сравнении 3-х групп (ANOVA) зофеноприла, периндоприла и эналаприла через 12 недель лечения достоверных отличий друг от друга по динамике снижения показателя глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и инсулина не выявлено ( $p=0,06$ ,  $p=0,06$ ,  $p=0,07$ , соответственно).

Под влиянием зофеноприла, периндоприла и эналаприла выявлено достоверное снижение индекса НОМА на 34,2% (с 3,71 (2,8;4,2) до 2,44 (1,56;3,3) ( $p=0,0064$ )), на 15,6% (с 3,34 (2,6;4,0) до 2,82 (1,9;3,84) ( $p=0,01$ )) и на 16,9% (с 3,9 (2,9; 4,5) до 3,24 (2,72;3,96) ( $p=0,03$ )), соответственно (критерий Уилкоксона). Изменения индекса НОМА под влиянием небиволола не выявлены: 3,75 (2,7;4,3) до лечения и 3,4 (2,5;4,1) через 12 недель терапии ( $p=0,62$ ) (критерий Уилкоксона).

При межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) через 12 недель лечения выявлено достоверное отличие друг от друга по динамике снижения индекса НОМА ( $p=0,035$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы зофеноприла с группами периндоприла и эналаприла было выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла по влиянию на индекс НОМА ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ ,



соответственно). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) статистически значимых различий между группами эналаприла и небиволола по динамике снижения показателя индекса НОМА через 12 недель лечения выявлено не было ( $p=0,08$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) различий группы периндоприла с группами эналаприла и небиволола по снижению показателя индекса НОМА через 12 недель лечения было выявлено преимущество периндоприла ( $p=0,045$  и  $p<0,05$ , соответственно). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы зофеноприла с группой небиволола выявлено высокодостоверное преимущество зофеноприла по влиянию на снижение активности индекса НОМА ( $p<0,001$ ).

Анализ влияния изученных антигипертензивных препаратов на показатели липидного профиля показал отсутствие достоверной динамики большинства оцениваемых параметров во всех группах наблюдения, за исключением достоверного снижения уровня ТГ на 15,6% на фоне зофеноприла ( $p=0,04$ ) и на 19,9% на фоне периндоприла ( $p=0,047$ ).

Небиволол не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов и на его фоне была отмечена тенденция к повышению уровня ХС ЛВП с 1,1 (0,98; 1,43) ммоль/л до 1,35 (1,12; 1,82) ммоль/л ( $p=0,055$ ) (критерий Уилкоксона).

Антигипертензивная эффективность и влияние на качество жизни антигипертензивных препаратов

Целевой уровень АД ( $<140/90$  мм рт.ст.) по данным «офисных» измерений через 12 недель лечения был достигнут у 75,8% (22) больных на терапии зофеноприлом; у 78,3% (18) больных на терапии периндоприлом; у 69,2% (18) больных на терапии эналаприлом и у 74% (20) больных на терапии небивололом.

Поданным офисного измерения АД максимальная степень снижения САД была в группе периндоприла и составила  $-20,0$  (7,5; 26,5) мм рт.ст.,



минимальная в группе эналаприла —10,0 (0;20,0) мм рт.ст. Степень снижения ДАД была сопоставимо одинакова во всех группах. ЧСС достоверно не изменилась на фоне ИАПФ и статистически значимо снизилась у больных, получавших небиволол с  $74,9 \pm 10,6$  до и  $62,4 \pm 6,2$  в 1 минуту через 12 недель лечения ( $p < 0,005$ ).

Результаты СМАД подтверждают антигипертензивную эффективность всех изученных препаратов и достоверное снижение средних САД и ДАД во все временные промежутки, наиболее значимые на фоне ингибиторов АПФ периндоприла и зофеноприла. Достоверное снижение среднесуточных значений ЧСС отмечено в группе пациентов, принимавших небиволол - с  $77,1 \pm 9,4$  уд./мин до  $71,3 \pm 8,3$  уд./мин ( $p = 0,002$ ).

Также по результатам СМАД

отмечено улучшение суточного профиля АД: через 12 недель лечения количество больных с нормальным суточным профилем увеличилось в группе зофеноприла на 20,7%, в группе периндоприла на 21,8%, в группе эналаприла на 15,4% и в группе небиволола на 18,6%. Одновременно с этим доля больных с нарушениями суточного профиля на фоне терапии зофеноприлом, периндоприлом, эналаприлом и небивололом уменьшилась: «поп-dipper» на 17,3%, 13%, 11,6% и 7,5% соответственно, «night-peaker» - на 3,4%, 8,8%, 7,6% и 7,4% соответственно.

Клиническое состояние больных АГ в сочетании с ожирением оценивалось по опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью». До назначения терапии суммарный балл по опроснику составил  $29,51 \pm 7,46$  балла. Оценка общего самочувствия по ВАШ составила  $65,9 \pm 14,8$  мм, оценка самочувствия, связанного с наличием АГ, составила  $69,75 \pm 17,22$  мм. На фоне антигипертензивной терапии у всех больных было отмечено улучшение показателей, характеризующих качество жизни. Средний балл по анкете «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» достоверно снизился во всех группах, что

свидетельствует об уменьшении выраженности симптомов, связанных с АГ. На фоне терапии зофеноприлом, периндоприлом и небивололом отмечено достоверное уменьшение суммарного балла по опроснику, улучшение оценки общего самочувствия и самочувствия, связанного с АГ по ВАШ - «термометру». На фоне терапии эналаприлом отмечено достоверное уменьшение суммарного балла по опроснику и тенденция к улучшению оценки общего самочувствия

Уровень 1САМ-1 на фоне применения всех антигипертензивных препаратов имел тенденцию к снижению, не достигшую статистической значимости как в группах мужчин, так и в группах женщин.

В группе зофеноприла выявлено достоверное уменьшение индекса инсулинорезистентности как у мужчин с 3,67 (2,75;4,1) до 2,06 (1,35;2,86) ( $p=0,001$ ), так и у женщин с 3,8 (2,86;4,31) до 2,86 (1,97;3,2) ( $p=0,02$ ) ( $p$  между группами 0,10). Тенденция к снижению индекса НОМА выявлена при лечении периндоприлом в группе мужчин с 3,31 (2,52;3,72) до 2,81 (1,94;3,09) и в группе женщин с 3,36 (2,53;3,7) до 2,79 (1,94;3,02) ( $p=0,06$  в обеих группах,  $p$  между группами 0,92). Под влиянием эналаприла индекс НОМА достоверно снижался в группе мужчин с 3,82 (2,84;4,4) до 3,16 (2,23;3,57) ( $p=0,07$ ) ( $p$  между группами 0,57), и имел тенденцию к снижению в группе женщин с 4,09 (3,26;4,68) до 3,51 (2,59;3,86). Достоверных изменений индекса инсулинорезистентности под влиянием небиволола не выявлено ни в группе мужчин, ни в группе женщин.

Таким образом, оценка динамики воспалительных показателей и инсулинорезистентности под влиянием лечения зофеноприлом, периндоприлом, эналаприлом и небивололом в зависимости от тендерных различий выявила однонаправленное изменение указанных параметров без статистически значимых отличий.

**Вывод.** Результаты работы показали, что у больных АГ с МС более значительно повышены уровни маркеров воспаления и инсулинорезистентности по сравнению с больными АГ без МС.

Доказано, что, наряду с высокой антигипертензивной эффективностью ингибиторы АПФ зофеноприл, периндоприл, эналаприл и высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол обладают дополнительными плейотропными свойствами и могут быть использованы для фармакологической коррекции нарушений активности маркеров воспаления и инсулинорезистентности.

Обоснована эффективность применения антигипертензивных препаратов у больных АГ с МС на основе изучения их влияния на маркеры воспаления и инсулинорезистентность.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Е., Латыпова Е.Р. Значение определения биомаркеров для вторичной медикаментозной профилактики артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Материалы конференции, 12 апреля 2013. - №12. - С. 72.
2. Латыпова Е.Р., Морозова Т.Е. Активность С-реактивного белка у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, под влиянием небиволола // Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 15-19 апреля 2013.-С.91.
3. Кузьмина Е.Р., Морозова Т.Е. Влияние антигипертензивной терапии на маркеры воспаления и инсулинорезистентности у больных артериальной

гипертонией с метаболическим синдромом // Врач-аспирант. - 2014. - № 4.3 (65). - С. 388- 394.

4. Boden-Albala B, Suzuki T, Hirata K et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). Am Heart J., 2008, Aug., 156 (2): 405-10.
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med, 2000, 342: 905-912.
6. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: systematic analysis. Hypertension, 2001, 37: 250-254.
7. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. Curr. Med. Res. Opin., 2010, Mar., 26 (3): 615-29.