

2. Зернюкова Е. А., Петров В. И., Бакумов П. А. и др. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. — Томск, 2004. — С. 379.

3. Мамедов М. Н., Косматова О. В., Чудакова И. В. и др. // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 3 (27). — С. 129—133.

4. Подзолкова В. И., Брагина А. Е., Гладышева Е. А. // Системные гипертензии. — 2008. — № 4. — С. 37.

5. Тыренко В. В., Богданов А. Н., Сысоева Н. Н. // Сердце. — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 371—374.

6. Aram V., et al. // Сердце. — 2003. — Т. 3. — С. 224—261.

Контактная информация

Фролова Екатерина Викторовна — заместитель главного врача по медицинской части клиники семейной медицины ВолГМУ, e-mail: e.v.frolova@mail.ru.

УДК 616.12-008.441.33-085.31

УСИЛЕНИЕ БЛОКАДЫ РААС: СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МОНОТЕРАПИИ КАРДОСТЕНОМ И КОМБИНАЦИЕЙ КАРДОСТЕНА С ЭНАЛАПРИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е. В. Фролова, А. А. Авдиенко

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Изучалась возможность дополнительной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате комбинированной терапии сверхмалыми дозами антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептора ангиотензина II кардостеном и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом у больных артериальной гипертензией 1-й степени в сочетании с метаболическим синдромом. Добавление ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в дозе 10 мг в сутки в 2 приема к монотерапии кардостеном ускоряет и усиливает гипотензивный эффект, благоприятно влияет на показатели липидного и углеводного обмена в первые три месяца лечения. В дальнейшем развивается феномен «ускользания эффекта» и результаты лечения не отличаются от монотерапии кардостеном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кардостен, эналаприл.

THE REINFORCEMENT OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM BLOCKAGE: COMPARISON OF THE RESULTS OF THE MONOTHERAPY BY CARDOSTEN AND THE COMBINATION OF CARDOSTEN AND ENALAPRIL AMONG THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

E. V. Frolova, A. A. Avdienko

We studied the possibility of extra blockage of renin-angiotensin-aldosterone system as a result of combined therapy by ultra small doses of antibodies to C-end fragment of AT-1 receptor of angiotensin II cardosten and angiotensin-converting enzyme inhibitor among patients with the first degree arterial hypertension in combination with metabolic syndrome. The angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril supplement in dose of 10 mg two times a day to the monotherapy by cardosten speeds up and strengthens the hypotensive effect, it favorably influences on the data of lipid and carbohydrate metabolism during first three months of treatment. Further the phenomenon of “recession effect” develops and the results of treatment aren't different from the monotherapy by cardosten.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, cardosten, enalapril.

Артериальная гипертензия патогенетически связана основными нейрогуморальными механизмами с компонентами метаболического синдрома: ожирением, увеличением окружности талии, индекса массы тела, нарушением липидного и углеводного обменов. К веществам, предопределяющим развитие метаболического синдрома через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и повышающим общее пе-

риферическое сопротивление сосудов, относят, в частности, ангиотензиноген и ангиотензин II, инсулин, адипонектин, резистин, лептин [2]. Адипоциты висцеральной жировой ткани и эндотелий сосудов синтезируют ангиотензин II [5].

Таким образом, имеются предпосылки для поиска новых методов медикаментозного воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с це-

лю потенциалной блокады метаболических нарушений вследствие нейромедиаторной активности. Ранее в исследованиях уже было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в частности, эналаприл, повышают чувствительность к инсулину за счет снижения уровня ангиотензина II и увеличения содержания кининов, вследствие чего возможно некоторое улучшение липидного профиля у больных с метаболическим синдромом [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Нами было высказано предположение, что препарат кардостен, являющийся сверхмалой дозой антител к С-концевому фрагменту AT1-рецептора ангиотензина II, может повлиять положительно не только на артериальную гипертензию, но и на другие компоненты метаболического синдрома. В сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом предполагалось изучить возможное потенцирование эффектов гипотензивного и метаболического характера вследствие дополнительной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 50 пациентов с артериальной гипертензией первой степени в сочетании с метаболическим синдромом. Основными клиническими характеристиками этой группы пациентов оказались соответствующим образом повышенный уровень артериального давления ($146,56 \pm 2,22$) и ($90,00 \pm 0,52$) мм рт. ст., ожирение с избытком индекса массы тела ($33,00 \pm 1,94$) кг/м², с окружностью талии ($100,80 \pm 6,01$) см, дислипидемией с липопротеидами низкой плотности ($4,14 \pm 0,52$) ммоль/л.

После рандомизации больные были разделены на 2 группы методом случайной выборки, всем назначена гиполипидемическая диета, даны рекомендации по здоровому образу жизни и препараты по одному из вариантов: кардостен в дозе 0,006 г 3 раза в день сублингвально и кардостен в том же режиме в сочетании с эналаприлом в дозе 10 мг в сутки в 2 приема.

Результаты учитывались через 12 и 24 недели стандартными методами суточного мониторирования артериального давления, исследовались лабораторные показатели липидного и углеводного обмена, проводилась антропометрия. Дополнительно с целью изучения безопасности лечения исследовался уровень креатинина крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект наступал одновременно уже на 12 неделе лечения в обеих группах. Суточное АД понизилось в группе монотерапии кардостеном до ($125,10 \pm 1,02$) и ($80,40 \pm 1,05$) мм рт. ст. — на 6,4—6,3 % с высокой достоверностью. В группе комбина-

ции с эналаприлом этот показатель ($123,50 \pm 1,93$) и ($77,50 \pm 2,04$) мм рт. ст. — на 13,4—16,1 %. В течение суток комбинация действовала более равномерно днем и ночью. При монотерапии кардостеном снижение суточного АД первоначально произошло в основном за счет дневного систолического — на 7,2 %.

В целом за сутки к 24-й неделе наблюдения в группе комбинированной терапии кардостен+эналаприл АД снизилось на 16,7—20,6 % и составило ($120,00 \pm 1,64$) и $74,62,3$ мм рт. ст. В группе монотерапии кардостеном эти показатели составили 10,4—11,5 % — ($120,60 \pm 2,35$) и ($74,37 \pm 2,20$) мм рт. ст. Таким образом, эналаприл в комбинации с кардостеном ускорял наступление более выраженного гипотензивного эффекта, лучше предупреждал эпизодические подъемы давления в первые 3 месяца лечения в 2,5 раза, в дальнейшем — через 24 недели итоговые значения достигнутого артериального давления практически одинаковые в обеих группах.

При изучении влияния терапии на другие показатели метаболического синдрома обнаружено, что комбинация кардостена с эналаприлом лучше снижала уровень липопротеидов низкой плотности на 31,25 % ($3,68 \pm 0,4$) ммоль/л через 3 месяца и на 85 % ($2,61 \pm 0,21$) ммоль/л через 6 месяцев против 26,4 % ($3,22 \pm 0,22$) ммоль/л и 28 % ($3,18 \pm 0,22$) ммоль/л в группе монотерапии кардостеном. Уровень общего холестерина понизился при лечении комбинацией на 45 % [с ($6,55 \pm 0,44$) до ($4,5 \pm 0,2$) ммоль/л], а в монотерапии — на 18,3 % [с ($5,76 \pm 0,3$) до ($4,87 \pm 0,19$) ммоль/л]. Однако монотерапия кардостеном показала преимущество в воздействии на уровень липопротеидов высокой плотности практически в 2 раза (32 % повышения в группе монотерапии против 18 % в комбинации с эналаприлом). Кроме того, комбинация кардостена с эналаприлом оказалась сомнительной в отношении азотвыделительной функции почек — через 3 месяца терапии отмечено достоверное повышение креатинина крови на 24,6 %. И хотя показатель в дальнейшем понизился, очевидно, что при назначении такой комбинации следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями почек. В исследовании не обнаружено достоверных изменений показателей сахара крови, гликированного гемоглобина и мочевого кислоты.

Механизмом выявленного нами положительно воздействия кардостена на артериальное давление, липидный спектр крови и ожирение считаем блокаду AT1-рецепторов ангиотензина II и снижение уровня этого нейrogормона. При этом кроме прочих известных эффектов блокады РААС — снижения секреции альдостерона, ренина, вазопрессина, норадреналина, — активируются депрессорные системы. Это происходит в том числе за счет замедления деградации вазодепрессорных пептидов, брадикинина, простагландина E2, которые не только вызывают ре-

лаксацию гладких мышц сосудов, но и способствуют продуцированию эндотелий-релаксирующего фактора [3]. Тем самым частично восстанавливается чувствительность эндотелия к инсулину как основному механизму развития метаболического синдрома [1]. Кроме того, эндотелий-релаксирующий фактор напрямую влияет на улучшение эндотелиальной функции и способствует снижению транспорта липопротеидов низкой плотности в сосудистую стенку [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия с применением препарата кардостен — сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептора ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией первой степени в сочетании с метаболическим синдромом — позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений путем уменьшения факторов риска — дислипидемии и снижения артериального давления до целевого уровня. Сроки наблюдения не позволили подтвердить достоверное изменение еще одного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений — окружности талии, однако значительное снижение индекса массы тела позволяет предполагать в дальнейшем положительную динамику в отношении и этого фактора риска.

Добавление к лечению кардосом ингибитора АПФ эналаприла ускоряет наступление гипотензивного эффекта в первые 3 месяца более, чем в два раза. В дальнейшем применение такой комбинации нецелесообразно, так как усиление гипотензивного эффекта ускользает, а в анализах крови имеется тенденция к кратковременному повышению уровня креатинина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. Кардиология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — С. 611—624.
2. Беленков Ю. Н., Чазова И. Е., Мычка В. Б. // Артериальная гипертензия. — 2003. — № 96. — С. 196—199.
3. Гороховская Г. Н., Чернецова Е. В., Петина М. М. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. — М., 2008. — С. 22—24.
4. Мамедов М. Н., Косматова О. В., Чудакова И. В. и др. // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 3 (27). — С. 129—133.
5. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. — М.: Media Medica, 2004.

Контактная информация

Фролова Екатерина Викторовна — заместитель главного врача по медицинской части клиники семейной медицины ВолГМУ, e-mail: e.v.frolova@mail.ru.