

## **БЛОКАДА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ: СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КАРДОСТЕНОМ В СОЧЕТАНИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ И ДИОВАНОМ В СОЧЕТАНИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

*Е. В. Фролова*

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ*

Изучены системные метаболические эффекты комбинированной терапии кардостена с эналаприлом в сравнении с комбинацией диована с эналаприлом. Для анализа отобраны 50 пациентов с артериальной гипертензией I степени в сочетании с метаболическим синдромом. Назначалась комбинированная терапия кардостеном с эналаприлом или диованом с эналаприлом. Через 24 недели гипотензивный эффект обеих комбинаций одинаковый и позволяет достичь целевого артериального давления, но на липидный профиль благоприятное влияние оказала комбинация кардостена с эналаприлом. Неблагоприятное влияние на показатель креатинина сыворотки крови отмечено при комбинированном применении диована с эналаприлом.

*Ключевые слова:* ренин-ангиотензин-альдостероновая система, терапия, кардостен, эналаприл, диован, метаболический синдром.

## **RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM BLOCK: COMPARISON OF THE RESULTS OF COMBINED THERAPY WITH CARDOSTAN IN COMBINATION WITH ENALAPRIL AND WITH DIOVAN IN COMBINATION WITH ENALAPRIL IN PATIENTS WITH THE FIRST DEGREE ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME**

*E. V. Frolova*

System metabolic effects of combined therapy by cardostan with enalapril in comparison with diovan and enalapril combination were studied. 50 patients with the first degree arterial hypertension in combination with metabolic syndrome were selected. The combined therapy by cardostan with enalapril or diovan with enalapril was administered. In 24 weeks hypotensive effect of both combinations was the same and it allows to achieve targeted blood pressure, but favorable effect on lipid profile was influenced by the combination of cardostan and enalapril. The unfavorable effect on serum creatinine index was revealed in combined use of diovan and enalapril.

*Key words:* renin-angiotensin-aldosterone system, treatment, cardostan, enalapril, diovan, metabolic syndrome.

В рекомендациях по артериальной гипертонии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии 2007 года, а также в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по артериальной гипертонии метаболический синдром внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с сахарным диабетом [3, 4]. До настоящего времени дискуссионной является проблема комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Дополнительная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) весьма привлекательна в такой комбинации, так как можно ожидать более стойкого и длительного гипотензивного эффекта, потенцирования положительного воздействия на органы-мишени, в частности на процессы ремоделирования сердца и сосудов, и благодаря уменьшению доз каждого из препаратов предотвращения побочных эффектов [1]. Известно, что ингибиторы АПФ не полно-

стью подавляют синтез ангиотензина II [5], что, возможно, препятствует достижению максимального клинического эффекта. В отличие от этого антагонисты рецепторов ангиотензина II полностью блокируют взаимодействие этого гормона с AT1-рецепторами и оставляют доступными AT2-рецепторы. В решении вопроса о целесообразности и безопасности комбинации блокаторов РААС окончательную точку ставить рано. В 2008 году были опубликованы результаты крупного многоцентрового исследования ONTARGET. Вопреки ожиданиям комбинированная терапия в этом исследовании не имела какого-либо влияния на первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности). Однако в том же исследовании в подгруппе пациентов, имеющих сахарный диабет, была отмечена тенденция (статистически недостоверная) положительно влиять на эти точки. Самым неприятным результатом этого исследования оказалось

то, что на фоне приема комбинации блокаторов РААС достоверно чаще развивалась почечная недостаточность ( $p = 0,005$ ). Таким образом, ответ на один из вопросов, поставленных перед исследованием ONTARGET, был отрицательным, и пока такая комбинация сохраняет свой статус лишь как возможная [2].

В отношении комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом блокаторами РААС с включением в комбинацию потенцированных препаратов антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептору ангиотензина II ранее исследований не проводилось.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение системных метаболических эффектов комбинированной терапии кардостена с эналаприлом в сравнении с комбинацией диована с эналаприлом.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы обследовали 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 (АД) ( $146,56 \pm 2,22$ )/( $90 \pm 0,52$ ) мм рт. ст., ожирение с избытком индекса массы тела ( $33 \pm 1,94$ ) кг/м<sup>2</sup>, с окружностью талии ( $100,8 \pm 6,01$ ) см, дислипидемией с липопротеидами низкой плотности ( $4,14 \pm 0,52$ ) ммоль/л. Пациенты после рандомизации были разделены на 2 группы методом случайной выборки, всем назначена гиполлипидемическая диета и выданы препараты по одному из вариантов: кардостен в дозе 0,018 г в сочетании с эналаприлом в дозе 10 мг в сутки в 2 приема и диован 80 мг в сутки в сочетании с эналаприлом. Результаты оценивались через 12 и 24 недели терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект наступал одновременно уже на 12-й неделе лечения в обеих группах. Суточное АД понизилось в группе с кардостеном до ( $123,5 \pm 1,93$ )/( $77,5 \pm 2,04$ ) мм рт. ст. на 13,4—16,1 % с высокой достоверностью. В группе комбинации с диованом этот показатель ( $125,3 \pm 0,87$ )/( $79,25 \pm 0,5$ ) мм рт. ст. — на 5,3—6,6 %. При анализе временных показателей преимущество в группе лечения комбинацией кардостен + эналаприл: индекс времени систолического и диастолического АД снижался лучше — в 2,7—2,1 раза. В группе диован + эналаприл — снижение в 1,5 раза по обоим показателям, хотя нормы они не достигли в обеих группах. В течение суток комбинация с кардостеном действовала более сильно и равномерно как днем, так и ночью — снижение днем на 8,7—11,2 % и 22,5—27,1 % ночью как для систолического, так и диастолического АД соответственно, снизилась и вариабельность.

В комбинации с диованом систолический гипотензивный эффект был выражен в 2 раза слабее, днем — на 4,9 %, ночью — на 10,3 %, а диастолическое АД вообще снижалось только ночью на 6,6 %. Вариабельность же днем даже повысилась в 1,2 раза, отражая эпизодические скачкообразные изменения уровня артериального давления в течение суток, что является прогностически неблагоприятным моментом.

Через 24 недели наблюдения в группе комбинированной терапии кардостен + эналаприл АД снизилось на 16,7—20,6 % и составило ( $120 \pm 1,64$ )/( $74,6 \pm 2,3$ ) мм рт. ст. В группе с диованом эти показатели составили 12,8—6,3 % — ( $117,5 \pm 1,08$ )/( $79,5 \pm 1,77$ ) мм рт. ст. По индексу времени в группе с кардостеном снижение более сильное — в 3,5 раза против 1,9 раза в группе с диованом. То же можно сказать и о вариабельности АД — в группе с кардостеном положительный эффект составил 1,3 раза по систолическому показателю, а в группе с диованом и эналаприлом изменений не было.

Через 24 недели показатели липидного профиля улучшились в группе кардостен + эналаприл: на 85 % снизились липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 2,61 ммоль/л, липопротеины высокой плотности возросли на 18 % (1,24 ммоль/л), при снижении уровня общего холестерина на 45,6 % (4,5 ммоль/л). В группе диован + эналаприл, напротив, показатели липидного обмена ухудшились к 24-й неделе: ЛПНП на 17 % ( $3,47 \pm 0,2$ ) и ( $4,06 \pm 0,12$ ) ммоль/л,  $p < 0,05$ , триглицериды на 25,9 % ( $1,27 \pm 0,08$ ) и ( $1,6 \pm 0,12$ ) ммоль/л, показатель общего холестерина возрос на 14,4 % с ( $5,2 \pm 0,15$ ) до ( $5,95 \pm 0,08$ ) ммоль/л.

Неблагоприятное влияние обеих комбинаций отмечено на показатель креатинина сыворотки крови: уже после 12 недель лечения в обеих группах он повысился: в группе кардостен + эналаприл 24,6 % — 112,9 ммоль/л, а в группе диован + эналаприл 14,5 % — 100,9 ммоль/л. Хотя показатели не превышают лабораторную норму, однако приближаются к верхней ее границе. К 24-й неделе лечения этот показатель снизился в группе кардостен + эналаприл и вернулся к исходному, тогда как в комбинации с диованом показатель продолжал нарастать до 109,93 ммоль/л, то есть на 24,8 % вырос к исходному.

Из антропометрических показателей отмечено снижение индекса массы тела к 24-й неделе наблюдения в группе комбинации кардостена с эналаприлом на 4,8 %. В группе комбинации диована с эналаприлом таких изменений не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первоначально эналаприл в комбинации с кардостеном позволяет быстрее достичь целевых цифр артериального давления, снижая его более равномерно по индексу времени и вариабельности. Комбинация эналаприла с диованом в первые три месяца лечения хуже снижает диастолическое

АД, причем суточный профиль характеризуется эпизодическими резкими подъемами АД с повышением вариабельности. Через 24 недели гипотензивный эффект обеих комбинаций становится одинаковым и позволяет достичь целевого АД практически равномерно в течение суток. Вероятно, наступающее первоначально суммирование гипотензивного эффекта на фоне ингибирования превращения ангиотензина II эналаприлом и блокады рецепторов АТ1 кардостеном клинически наступает на непродолжительное время — всего 3 месяца. В дальнейшем формируется устойчивость к двойной блокаде РААС и ожидаемого суммирования гипотензивных эффектов не происходит. Комбинированное лечение кардостеном и эналаприлом благоприятно влияет на липидный профиль, снижая уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности при повышении липопротеидов высокой плотности.

Очевидно, следует соблюдать осторожность при назначении обеих комбинаций у пациентов с заболеваниями почек из-за обнаруженного повышения уровня креатинина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. Кардиология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — С. 611—624.
2. Бойцов С. А. // Сердце. — 2008. — Т. 7, № 43 (41). — С. 140—144.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации III пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (6). Прил. 3. — С. 12, 38—44.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, третий пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6. Прил. 2. — С. 5, 15.
5. Urata H., Nishimura H., Ganten D. // Eur. Heart J. — 1995. — № 16 (suppl.). — P. 79—85.

### Контактная информация:

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

УДК 615.2:616.379-008.64

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

**В. И. Петров, Н. В. Рогова, Д. О. Михайлова**

*Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ*

Одним из путей оптимизации терапии сахарного диабета является рационализация экономических затрат на лечение этих пациентов с помощью внедрения стандартов ведения данной группы больных врачами-эндокринологами. Фармакоэкономический анализ показал, что при отсутствии строгого соблюдения стандартов фармакотерапии больных с сахарным диабетом 2-го типа достоверно увеличиваются затраты на лечение и увеличивается объем медикаментозной терапии у данной группы больных.

**Ключевые слова:** фармакоэкономический анализ, сахарный диабет 2-го типа, фармакотерапия сахарного диабета, затраты на лечение.

## PHARMAECONOMIC ANALYSIS OF THE EFFICACY OF COMPLEX THERAPY FOR TYPE II DIABETIC PATIENTS

**V. I. Petrov, N. V. Rogova, D. O. Mikhailova**

One of the ways to optimize drug therapy in diabetes mellitus is rationalization of the expenses required to treat the patients when applying the standards of type II diabetes management used by endocrinologists. Pharmaeconomic analysis shows that treatment expenses and the extent of drug therapy for type II diabetic patients will significantly rise if strict compliance with pharmacotherapy standards is not achieved.

**Key words:** pharmaeconomic analysis, type II diabetes, pharmacotherapy in diabetes mellitus, treatment expenses.

Высокая частота временной нетрудоспособности среди больных сахарным диабетом 2-го типа, ранняя инвалидизация и смертность приводят к недополучению внутреннего валового продукта страны, что во временной перспективе способствует негатив-

ной динамике экономического роста государства. Дорогостоящее лечение поздних осложнений, высокий уровень обращаемости больных за помощью к врачам, специалистам, частые госпитализации способствуют прогрессирующему увеличению доли