

Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з метаболічним синдромом

І.П. КАТЕРЕНЧУК, д. мед. н., професор; Л.К. ОВЧАРЕНКО, І.В. ЦИГАНЕНКО, О.І. КАТЕРЕНЧУК

/Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава/

Резюме

Ефективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом

І.П. Катеренчук, Л.К. Овчаренко, І.В. Цыганенко, О.І. Катеренчук

Контроль и лечение артериальной гипертензии – важнейшее звено первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклеротическим процессом. Практически все составляющие метаболического синдрома являются клинически значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с метаболическим синдромом развитие и прогрессирование артериальной гипертензии имеет свои особенности. Важным требованием к средствам антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме является их метаболическая нейтральность.

В статье приведены результаты исследования 67 пациентов в возрасте 46–67 лет (средний возраст $57 \pm 6,2$ года) с артериальной гипертензией 1–2-й степени в сочетании с симптомами метаболического синдрома. В качестве комбинированной антигипертензивной терапии применялся препарат, содержащий разную дозировку нефиксированной комбинации эналаприла малеата и индапамида (Энзиск дуо и Энзиск дуо форте). Оценка эффективности лечения проводилась через 3 и 6 месяцев от начала лечения. В результате установлено, что комбинированная антигипертензивная терапия с использованием препарата Энзиск при лечении данной группы пациентов способствовала достижению целевого уровня артериального давления у 78% пациентов в течение 6-месячного периода лечения, при этом не было выявлено неблагоприятного влияния на метаболизм. Одновременно со снижением офисного артериального давления (АД), отмечалась нормализация суточного профиля АД и кардиопротективный эффект препарата. Отмечено, что антигипертензивная терапия не оказывала влияния на показатели ожирения – индекс массы тела и объем талии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, метаболический синдром, лечение, препарат Энзиск

Summary

The Efficacy of Antihypertensive Therapy in Patients with Metabolic Syndrome

I.P. Katerenchuk, L.K. Ovcharenko, I.V. Tsyhanenko, O.I. Katerenchuk

The control and treatment of arterial hypertension are the most important steps in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases associated with atherosclerotic process. Practically, all components of metabolic syndrome are clinically significant cardiovascular risk factors. Development and clinical course of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome has its specifics. The important requirement to antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome is metabolic neutrality of the medications used. The article presents the results of small clinical study, which included 67 patients aged 46–67 (mean age $57 \pm 6,2$ years) with arterial hypertension stage I-II, combined with symptoms of metabolic syndrome. The medication with various doses of enalapril and indapamide non-fixed combination (Enzix DUO and Enzix DUO Forte) has been applied. The treatment efficacy was evaluated in 3 and 6 month periods. The results showed that combined antihypertensive therapy by Enzix helped to achieve targeted blood pressure levels in 78% of patients during 6 month period, without unfavorable effects on metabolism. Together with lowering of office blood pressure, the daily blood pressure profile came close to normal. Additionally, cardioprotective effects of Enzix have been shown. At the same time, the obesity parameters, such as body mass index and waist size, haven't been influenced.

Key words: arterial hypertension, atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome, treatment, Enzix medication

Одним із найважливіших факторів, що визначають рівень сумарного ризику серцево-судинних захворювань, є артеріальна гіпертензія, особливо у поєднанні з атерогенною дисліпідемією. Контроль і лікування артеріальної гіпертензії є важливими ланками первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклеротичним процесом.

Метаболічний синдром (МС) – це комплекс патогенетично пов'язаних серцево-судинних захворювань і метаболічних порушень, до складу яких входять артеріальна гіпертензія (АГ), інсулі-

норезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), атерогенна дисліпідемія, які поєднуються з абдомінальним ожирінням.

Ознаки МС в економічно розвинених країнах зустрічаються у 10–25% населення. Наявність МС збільшує ризик раптової смерті і розвиток серцево-судинних ускладнень у 2–4 рази, а ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу – у 5–9 разів [1, 6, 7, 13, 15, 16].

Тривалий час вважали, що МС зустрічається переважно у осіб похилого і старечого віку. Однак за результатами низки дослід-

жень, проведених в останні роки, відзначено зростання рівня МС серед підлітків та осіб молодого віку [6, 12–14].

Міжнародна федерація діабетологів (IDF) у 2005 році запропонувала комплекс діагностичних критеріїв, згідно з якими виділяють 6 компонентів метаболічного синдрому:

- абдомінальне ожиріння, яке асоціюється з метаболічним синдромом і характеризується збільшенням об'єму талії;
- атерогенна дисліпідемія – підвищення рівня тригліцеридів і зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з одночасним збільшенням рівня аполіпопротеїну В, появою дрібних часток ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ);
- АГ, яка часто розвивається при ожирінні та інсулінорезистентності, хоча має багатофакторне походження;
- ІР, наявна у більшості хворих з метаболічним синдромом, асоціюється з іншими метаболічними факторами ризику серцево-судинних захворювань;
- запальний стан характеризується підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ), однією з можливих причин збільшення якого вважають ожиріння, яке супроводжується вивільненням запальних цитокінів з жирової тканини;
- протромботичний стан, що характеризується збільшенням рівня інгібітора-1 активатора плазміногену і фібриногену; схильність до тромбозу і запальний стан можуть бути метаболічно взаємопов'язаними.

Практично всі складові МС є клінічно значущими факторами ризику серцево-судинних захворювань.

АГ часто є одним із перших проявів метаболічного синдрому. В основі патогенезу АГ при МС лежить ІР і викликана нею компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) у поєднанні з метаболічними порушеннями [2].

Протягом десятиріч провідні вітчизняні та зарубіжні кардіологи намагаються пояснити етіологію і патогенез есенціальної артеріальної гіпертензії з точки зору універсальних теорій та гіпотез. Однією з останніх концепцій, якій в останні роки приділяється значна увага, є теорія інсулінорезистентності периферичних тканин, яка включає в себе:

- становлення АГ внаслідок посилення адренергічної активності, затримки іонів натрію і кальцію у клітинах гладеньких м'язів судин;
- розвиток ожиріння внаслідок збільшення синтезу ліпідів, посилення активності рецепторів ЛПНЩ;
- появу інсуліннезалежного ЦД або порушення толерантності до глюкози в результаті зниження секреторної активності β -клітин підшлункової залози, посилення мобілізації вільних жирних кислот;
- підвищення ризику серцево-судинних ускладнень в результаті посилення атерогенезу, проліферативних процесів в ендотелії судин.

Нижче наведені шляхи, якими гіперінсулінемія призводить до розвитку АГ.

Інсулінорезистентність підвищує рівень інсуліну плазми крові, який, у свою чергу, знаходиться у прямому зв'язку зі збільшенням рівня катехоламінів і відіграє важливу роль у патогенезі АГ [10, 17] за рахунок симпатичної стимуляції серця, судин і нирок. ІР сприяє

також розвитку АГ переважно через активацію симптоадrenalової системи, а підвищення фільтрації глюкози клубочками нирок призводить до посилення зворотного всмоктування глюкози разом з натрієм у проксимальних канальцях нефрону [4, 8]. Це призводить до гіперволеїї та підвищення вмісту натрію і кальцію у стінках судин, викликаючи спазм останніх і як наслідок – підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО).

Інсулін підвищує активність симпатичної нервової системи (СНС), збільшуючи серцевий викид, а на рівні судин викликає їх спазм і підвищення ЗПСО.

Інсулін як мітогенний фактор посилює проліферацію фібробластів і гладеньком'язових клітин судин за рахунок стимуляції тканинних факторів росту і синтезу колагену в атеросклеротичних бляшках, звужуючи їх просвіт і ще більше підвищуючи ЗПСО [3, 10].

Підвищення загального периферичного судинного опору призводить до зниження ниркового кровотоку, що викликає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і формування АГ [10].

Інсулін є прямим вазодилатуючим агентом, тому ІР сама по собі сприяє підвищенню ЗПСО [11].

В нормі інсулін пригнічує стимулюючий ефект гіперглікемії на експресію гена ангіотензиногену в клітинах проксимальних канальців нирок і перешкоджає збільшенню секреції ангіотензиногену.

При ІР пригнічення інсуліном глюкозостимульованої експресії гена ангіотензиногену у клітинах проксимальних канальців нирок не відбувається, експресія гена розгальмовується і секреція ангіотензиногену посилюється [20]. Імовірно, саме цей механізм лежить в основі виявленого збільшення продукції ангіотензиногену-ІІ (АТ-ІІ) у клубочкових і канальцевих клітинах ниркової тканини під впливом гіперглікемії.

Ренальна гіперсимпатикотонія, що є характерною особливістю інсулініндукованої артеріальної гіпертензії, виникає як наслідок гіперінсулінової стимуляції центральних механізмів симпатичної нервової системи і як результат збільшення норадреналіну у симпатичних синапсах нирок внаслідок активації ниркової ренін-ангіотензинової системи в умовах інсулінорезистентності.

Гіперсимпатикотонія посилює секрецію реніну у нирках. Підвищення рівня реніну активує РААС. Збільшення концентрації АТ-ІІ впливає на рецептори резистивних судин і на АТ-І рецептори у нейром'язових синапсах скелетних м'язів. У результаті відбувається підйом артеріального тиску (АТ), що призводить до погіршення кровотоку в скелетних м'язах і зниження транспорту глюкози в них, до подальшого зростання показників ІР та компенсаторної гіперглікемії [8].

В умовах ГІ знижується активність трансмембранного ферменту Na^+/K^+ та Ca^{2+} -залежної АТФ-ази), тим самим підвищується вміст Na^+ і Ca^{2+} і знижується вміст K^+ , Mg^{2+} та рН всередині клітини, в тому числі в міоцитах. Це призводить до підвищення чутливості судинної стінки до пресорного впливу катехоламінів, ангіотензину ІІ і підвищення АТ [2–4].

Вазодилатація, що індукується інсуліном, є повністю NO-залежною [17]. Певний вклад у генез і становлення АГ при МС має ендотеліальна дисфункція.

Одним із основних біохімічних маркерів дисфункції ендотелію є дефіцит оксиду азоту – NO (або недостатня його продукція, або його інактивація).

При АГ до дефіциту NO може призвести утворення надмірної кількості вільних радикалів і деградація брадикініну [19].

Деякі автори вважають, що порушення функції ендотелію відіграє провідну роль у патогенезі АГ, пов'язаної з метаболічними порушеннями. У осіб з інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією відзначається зниження реакції на вазоконстрикторні і вазодилатуючі впливи, що зумовлено зниженням активності NO, зменшенням утворення простагліну і збільшенням продукції вазоконстрикторних субстанцій (ендотелін-1, тромбоксан А2, простагландин F2). Важливе значення у розвитку ендотеліальної дисфункції може відігравати оксидативний стрес. Тобто, ендотеліальна дисфункція є інтегральним чинником синдрому ІР та сприяє її поглибленню, зростанню реактивності судин, формуванню АГ, що призводить до кардіоваскулярних ускладнень.

Існують різні погляди щодо співвідношення взаємозв'язків синдрому ІР та ендотеліальної дисфункції. Одні автори вважають, що дисфункція ендотелію є вторинною щодо ІР. Натомість, інші автори стверджують, що ендотеліальна дисфункція є причиною розвитку ІР, оскільки при первинному ураженні ендотелію відбуваються порушення трансепітеліального транспорту інсуліну. Безсумнівно, ІР і ендотеліальна дисфункція тісно пов'язані між собою і беруть участь у формуванні «порочного кола», що, в свою чергу, призводить до метаболічних та кардіоваскулярних уражень.

АГ при ожирінні та ІР може бути пов'язана з гіперлептинемією. Лептин – гормон, що синтезується адипоцитами вісцеральної жирової тканини. Концентрація лептину у плазмі крові прямо пропорційна ступеню ожиріння. Рівень лептину тісно корелює з індексом маси тіла, АТ, концентрацією АТ-II і норадреналіну. Інсулін і лептин регулюють відчуття насичення на рівні аркоподібного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса, стимуляція яких зумовлює активацію ряду симпатичних нервів і підвищення концентрації катехоламінів у плазмі крові.

Тобто, у пацієнтів з МС розвиток і прогресування АГ має свої особливості. Пускова роль у розвитку АГ належить гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Ймовірно, у різних хворих П та ІР як первинні метаболічні ефекти можуть різними шляхами або їх поєднанням зумовлювати розвиток АГ. В одних випадках може переважати затримка натрію і води, в інших – посилення серцевого викиду і підвищення ЗПСО. Один і той самий механізм розвитку АГ може бути зумовлений різними причинами. Так, затримка натрію може бути викликана прямою дією інсуліну або через активацію САС і РААС. І якщо в останньому випадку активність реніну плазми буде підвищеною, то в інших, де провідним є механізм затримки натрію під дією інсуліну, активність реніну плазми може бути компенсаторно знижена. Тобто, гетерогенність розвитку АГ полягає не лише у причині АГ, але й у напрямках реалізації впливу етіологічних факторів.

Тому лікування АГ як компонента МС має комплексний характер: відновлення чутливості клітин органів-мішеней до інсуліну, нормалізація ліпідного і глікемічного профілю крові, досягнення цільового рівня АТ (≤ 125 мм рт.ст.).

Важливою вимогою до антигіпертензивних засобів при МС є їх метаболічна нейтральність.

При виборі антигіпертензивної терапії необхідно враховувати такі особливості:

- метаболічні ефекти антигіпертензивних засобів (вплив на ліпідний спектр, ІР, рівень глюкози і сечової кислоти);
- необхідність використання комбінованої терапії з метою впливу на різні ланки патогенезу АГ, що характерні для МС (INSIGHT);
- за наявності ЦД 2-го типу у пацієнтів зі вперше виявленою АГ незалежно від ступеня підвищення АТ необхідно розпочинати лікування антигіпертензивними засобами (UKPSD, HOT);
- цільовий рівень АТ при розвитку ЦД 2-го типу становить $< 130/85$ мм рт.ст., при порушенні функції нирок – $< 125/75$ мм рт.ст.

Ідеальний антигіпертензивний препарат у даній клінічній ситуації повинен мати доведений вплив на кінцеві серцево-судинні точки, не мати негативних метаболічних ефектів, впливати на патогенетичні ланки АГ при інсулінорезистентності і володіти низкою протективних ефектів (кардіо-, вазо- і нефропротекція) зі сприятли-

Таблиця 1. Вплив антигіпертензивних медикаментозних засобів на ліпідний і вуглеводний обмін

Клас препаратів	ХС	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ТГ	Чутливість до інсуліну	Толерантність до глюкози	Глікемія
Тіазидні діуретики	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↑
Петльові діуретики	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↑
Індапамід	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Спіронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Неселективні блокатори β-адренорецепторів	↔	↔↑	↓	↔	↓	↓	↑
Селективні блокатори β-адренорецепторів	↔	↔	↔	↔	↓↔	↓↔	↑↔
Антагоністи кальцію	↔↓	↔↓	↔↑	↔	↑↔	↑↔	↓↔
Інгібітори АПФ	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↓↔
Блокатори α ₁ -адренорецепторів	↓	↓	↑	↑	↑↔	↑	↓↔
Блокатори АТ ₁ -рецепторів	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Агоністи I ₁ -імідазолінових рецепторів	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↓↔

Примітки: ХС – холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – тригліцериди; ↓ – зниження; ↑ – підвищення; ↔ – без ефекту.

вим впливом на ендотеліальну функцію, тромбоцитарно-судинний гемостаз і фібриноліз.

Дані про особливості впливу антигіпертензивних медикаментозних засобів на ліпідний і вуглеводний обмін представлені у таблиці 1.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) є препаратами вибору для лікування АГ у пацієнтів з метаболічним синдромом. Це пов'язано, по-перше, з патогенетичною обґрунтованістю їх застосування (активація РААС при ІР), по-друге – з цілим рядом переваг препаратів цього класу:

- зниження ІР і покращення глікемічного контролю;
- відсутність негативного впливу на ліпідний і пуриновий обмін (FASET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS);
- вазопротекторна дія: регрес судинного ремоделювання, антиатеросклеротична дія (SECURE-HOPE-substudy);
- нефропротекторна дія при діабетичній і недіабетичній нефропатії (FACET, MICRO- HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI, BRILLIANT);
- корекція ендотеліальної дисфункції, сприятливий вплив на тромбоцитарний гемостаз і фібриноліз (TREND).

У ряді великих багатоцентрових досліджень доведена здатність ІАПФ попереджувати серцево-судинні ускладнення (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, ALLHAT), в тому числі у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Вплив ІАПФ пов'язаний з блокадою АПФ, при цьому в крові знижується концентрація ангіотензину II – потужного вазоконстриктора і підвищується вміст брадикініну і ниркових простагландинів, які чинять вазодилатуючу дію, у результаті чого зменшується периферичний опір судин. Перевагою ІАПФ є їх нейтральна дія на вуглеводний та ліпідний обмін. Крім того, ІАПФ підвищують чутливість тканин до інсуліну, здійснюють пряму гіпохолестеринемічну дію. Нефропротекторний ефект ІАПФ зумовлений тим, що, блокуючи утворення ангіотензину II, вони забезпечують розширення виносної артерії клубочків нирок, знижуючи тим самим внутрішньоклубочковий гідростатичний тиск. Ангіотензин II пригнічує секрецію ендотелієм оксиду азоту і стимулює секрецію ендотеліну-1. ІАПФ, блокуючи синтез ангіотензину II, відновлюють баланс ендотеліальних вазоактивних факторів, сприяючи нормалізації тонусу судин.

Тобто, ІАПФ відповідають всім вимогам, що висувуються до антигіпертензивних засобів у пацієнтів з МС.

Одним із найбільш досліджених ІАПФ є еналаприл. Еналаприл має переваги перед іншими антигіпертензивними засобами щодо впливу на прогноз у хворих на АГ. У дослідженні ANBP2 (6083 хворих, тривалість спостереження – 4,1 року) частота розвитку серцево-судинних подій та смертність серед хворих, які приймали еналаприл, виявилася на 11% нижче, ніж у пацієнтів, які приймали діуретик.

У дослідженнях CATCH і PRESERVE еналаприл у хворих з АГ знижував АТ та забезпечував кардіопротекторний ефект. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CATCH встановлено, що у пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) прийом антагоністу рецепторів ангіотензину II кандесартану в дозі 8–16 мг на добу або еналаприлу в дозі 10–20 мг на добу

супроводжується однаковим зниженням АТ. Достовірно зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) через 24 тижні в групі кандесартану зареєстровано у 30% пацієнтів, в групі еналаприлу – у 25%, а через 48 тижнів – у 36% і 30% відповідно.

Результати дослідження PRESERVE свідчать, що у хворих з АГ та ГЛШ прийом еналаприлу у дозі 20 мг на добу (в 59% в комбінації з гідрохлоротиазидом) не тільки забезпечує статистично значиме зниження АТ, але й зменшує ГЛШ. Застосування такої терапії протягом року зумовлювало нормалізацію ІММ ЛШ в 56% випадків.

Еналаприл здатний попереджувати серцево-судинні ускладнення та покращувати прогноз у хворих з АГ та ЦД. Дослідження ABCD продемонструвало, що саме еналаприл значно ефективніше, ніж дігідропіридинові антагоністи кальцію (АК), покращує тривалість життя та прогноз у таких пацієнтів, гальмуючи розвиток вже існуючої нефропатії та попереджуючи розвиток нових випадків хронічного захворювання нирок [9].

У зв'язку з участю в патогенезі АГ при метаболічному синдромі затримки натрію і гіперволемії хворим з МС показано призначення діуретиків. Проте не всі діуретики є безпечними та ефективними при застосуванні у хворих з метаболічними порушеннями. Застосування тіазидних, петльових і калійзберігаючих діуретиків у великих дозах небажано у зв'язку з їх діабетогенним ефектом, підвищенням ІР на 20% і несприятливим впливом на вуглеводний і ліпідний обмін. В останні роки широкого застосування набули тіазидоподібні діуретики, які не мають несприятливого впливу на метаболізм, вуглеводний та ліпідний обмін.

Тіазидоподібні діуретики є препаратами першого ряду для тривалої терапії неускладненої АГ. Дослідження ALLHAT переконливо продемонструвало ефективність діуретиків у попередженні серцево-судинних ускладнень, а результати дослідження засвідчили ефективність діуретиків у попередженні серцево-судинних ускладнень, що дало підставу згідно з рекомендаціями JNC (США, 2003) вважати діуретики препаратами вибору для початку терапії неускладненої АГ. Безсумнівною перевагою цього класу препаратів є їх економічна доступність. У пацієнтів з МС діуретики є засобом патогенетичної терапії, зважаючи на затримку натрію і гіперволемію під впливом гіперінсулінемії. Однак застосування препаратів цієї групи має цілий ряд обмежень внаслідок можливості розвитку побічних ефектів:

- зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну з компенсаторною Гі;
- підвищення рівня глікемії;
- несприятливий вплив на ліпідний профіль (підвищення вмісту в крові тригліцеридів, загального ХС, ХС ЛПНЩ);
- порушення обміну сечової кислоти (гіперурикемія);
- ризик гіпокаліємії, що погіршує перебіг ЦД.

У багатоцентрових проспективних дослідженнях відзначена висока частота розвитку ЦД у хворих з АГ при лікуванні тіазидними діуретиками. Так, у дослідженні INSIGHT у 5,6% хворих, яким призначали тіазидні діуретики, розвинувся ЦД 2-го типу. У дослідженні CAPPP ЦД 2-го типу у групі хворих, які приймали тіазидний діуретик, реєструвався на 21% частіше порівняно з групою пацієнтів, які приймали каптоприл.

Тіазидоподібний діуретик індапамід, який поєднує властивості діуретика і вазодилатора, у меншому ступені впливає на мета-

болічні фактори ризику, що робить його препаратом вибору для лікування АГ у пацієнтів з МС. Крім того, встановлено нефропротективні ефекти індапаміду у хворих на АГ і ЦД 2-го типу (NESTOR).

Зважаючи на визначені переваги ІАПФ та нетіазидних діуретиків у лікуванні АГ у пацієнтів з МС, автори провели вивчення ефективності нефіксованої комбінації еналаприлу та індапаміду (препарат Ензикс). Вибір було зроблено на користь саме не фіксованої комбінації, а комбінації двох препаратів на одному блістері.

Фіксовані комбінації одночасно з беззаперечними перевагами мають свої недоліки. Зокрема, лікар не може вільно змінювати дози препаратів, які складають фіксовану комбінацію, що не дозволяє зробити лікування більш індивідуальним. Якщо з'являються побічні реакції, пов'язані з однією із діючих речовин фіксованої комбінації, препарат доводиться відмінити повністю.

У препараті Ензикс таблетки індапаміду та еналаприлу розташовані на одному блістері окремо. Комбінація препаратів на одному блістері має свої переваги:

- можливість титрування дози еналаприлу в різних клінічних випадках;
- простий спосіб відміни однієї зі складових препарату у разі виявлення побічних явищ;
- можливість підвищення дози еналаприлу без підвищення дози діуретика індапаміду;
- підвищення дози препарату для посилення антигіпертензивного ефекту шляхом заміни на таку саму форму препарату зі збільшеною дозою еналаприлу, що не буде впливати на прихильність до лікування.

У дослідження включено 67 пацієнтів віком від 46 до 67 років (середній вік $57 \pm 6,2$ року) з АГ 2–3-го ступеня у поєднанні з ознаками МС. Середня тривалість АГ (анамнестично) становила $8,7 \pm 1,7$ року. АГ 2-го ступеня була діагностована у 56% пацієнтів, АГ 3-го ступеня – у 44%.

Діагноз МС встановлювали за наявності у пацієнта абдомінального ожиріння (обвід талії >94 см у чоловіків і >80 см у жінок) і двох додаткових ознак – АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст.; підвищення рівня тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л, підвищення рівня ХС ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л, зниження рівня ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків і $1,2$ ммоль/л у жінок, глікемія натще $> 6,1$ ммоль/л.

Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, виключаючи всі ймовірні причини розвитку симптоматичної АГ.

Критеріями виключення були перенесений церебральний інсульт або інфаркт міокарда, вади серця, хронічна серцева недостатність ІІІ-ІІІ стадії, некомпенсований ЦД, хронічна ниркова недостатність.

Включеним у дослідження пацієнтам призначали препарат Ензикс Дуо, що містить 10 мг еналаприлу малеату у 1 великій таблетці і 2,5 мг індапаміду у 1 маленькій таблетці, по 1 великій таблетці 2 рази – вранці та ввечері (20 мг еналаприлу малеату на добу) та 1 маленькій таблетці вранці – 2,5 мг індапаміду.

При недостатній ефективності через 3 тижні від початку лікування призначали препарат Ензикс Дуо Форте, що містить в 1 великій таблетці – 20 мг еналаприлу малеату і 2,5 мг індапаміду в 1 маленькій таблетці, по 1 великій таблетці вранці та ввечері (40 мг

еналаприлу малеату на добу) та 1 маленькій таблетці (2,5 мг індапаміду) вранці.

Пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, реєстрацію АТ (офісний АТ), добове моніторування АТ, електрокардіографію (ЕКГ), ультразвукове дослідження та визначення показників ліпідного спектра крові та вуглеводного обміну.

Критеріями ефективності лікування були позитивні зміни АТ, показників ліпідного спектра крові, рівня глікозильованого гемоглобіну та глюкози сироватки крові, функціонального стану ендотелію, особливості ремоделювання лівого шлуночка.

Оцінку ефективності лікування проводили через 3 і 6 місяців від початку лікування.

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0. Достовірність відмінностей визначали за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні. Динаміку показників у процесі лікування оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона. Відносні величини порівнювали з допомогою критерію χ^2 , відмінності вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

За результатами проведеного дослідження на фоні призначеного лікування відзначалася позитивна динаміка клінічних проявів АГ. Пацієнти, які одержували комбінований препарат Ензикс, на фоні поступового зниження АТ відзначали зменшення тривалості та інтенсивності головного болю, запаморочення голови, відчуття дискомфорту в ділянці серця, підвищення працездатності.

Через 1 місяць від початку лікування цільовий рівень АТ був досягнутий у 67% пацієнтів. Завдяки комбінованій антигіпертензивній терапії було досягнуто суттєве зниження систолічного та діастолічного АТ. При офісному вимірюванні АТ відмінний результат відзначено у 68% пацієнтів, добрий – у 20%, задовільний – у 12%.

При моніторингу АТ виявлено достовірне зниження середньодобового і середньоденного значень САТ і ДАТ. Середньоденні показники знизилися на 18%. На фоні лікування відзначали достовірне зменшення числа серцевих скорочень, що імовірно пов'язано зі впливом ІАПФ, який чинить антиаритмогенну і стабілізуючу частоту серцевих скорочень дію (за рахунок гальмування вивільнення катехоламінів і усунення гіпокаліємії).

Динаміка показників офісного АТ та даних добового моніторування наведена у таблиці 2.

За даними, наведеними у таблиці 2, через 3 місяці від початку лікування відзначається статистично значиме зниження як систо-

Таблиця 2. Динаміка змін показників артеріального тиску на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з метаболічним синдромом

Показник	Рівень артеріального тиску, мм рт.ст.		
	До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Офісний САТ	169,2±4,2	148,8±4,3*	132,7±2,9*
Офісний ДАТ	108,5±3,8	92,5±3,2*	84,4±2,2*
Середньодобовий САТ	164,7±3,4	144,3±4,0*	122,3±2,4*
Середньодобовий ДАТ	106,0±4,0	88,7±3,1*	78,4±2,7*
Середньоденний САТ	167,5±4,1	147,5±3,4*	129,7±2,5*
Середньоденний ДАТ	106,5±3,1	92,2±3,8*	82,9±3,0*
Середньонічний САТ	159,4±3,3	136,5±3,2*	120,6±2,7*
Середньонічний ДАТ	92,9±2,9	86,9±2,4*	78,4±2,4*

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; * – $p < 0,05$.

Таблиця 3. Динаміка змін лабораторних показників через 6 місяців лікування пацієнтів з метаболічним синдромом

Показник, ммоль/л	До лікування	Через 6 місяців
Загальний холестерин	6,6±0,31	5,2±0,22
ХС ЛПНЩ	3,38±0,21	2,6±0,11
ХС ЛПВЩ	2,1±0,17	1,5±0,08
Тригліцериди	0,9±0,06	1,4±0,07
Глюкоза крові	5,8±0,67	5,4±0,45

лічного, так і діастолічного тиску, однак у частини хворих воно не досягало цільового рівня.

У подальшому при прийомі препарату Ензиск відзначається поступове зниження АТ, а число пацієнтів, у яких вдається досягти цільового рівня АТ, поступово зростає, що зумовлює необхідність і доцільність тривалого проведення антигіпертензивної терапії.

Важливими прогностичними факторами, що значно підвищують ризик серцево-судинних подій, є гіпертрофія лівого шлуночка та діастолічна дисфункція. Автори відзначили наявність ГЛШ у 86% пацієнтів. Через 6 місяців ІММ ЛШ зменшився на 28% і знаходився у межах нормальних величин у 76% хворих. Зменшення маси міокарда супроводжувалося нормалізацією геометрії лівого шлуночка. Результати проведених досліджень свідчать, що саме діастолічні властивості визначають функціональний резерв серця і толерантність до фізичних навантажень.

При проведенні ехокардіографії діастолічна дисфункція виявлена у 78% хворих. На фоні проведеного лікування відзначено покращення діастолічної функції лівого шлуночка.

Антигіпертензивна терапія не впливала на показники ожиріння – індекс маси тіла та обвід талії.

Після завершення 6-місячної терапії препаратом Ензиск відзначено достовірне зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$). Концентрація в крові ХС ЛПВЩ зростає, однак рівень зростання був статистично незначимим (табл. 3).

До початку лікування вміст глюкози у крові натще знаходився у межах нормальних величин, після проведеного лікування достовірних змін вуглеводного обміну не було виявлено.

Висновок

Комбінована антигіпертензивна терапія з використанням препарату Ензиск у лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів з метаболічним синдромом сприяла досягненню цільового рівня АТ у 78% пацієнтів протягом 6-місячного терміну лікування, при цьому не було виявлено несприятливого впливу на метаболізм. Одночасно зі зниженням офісного АТ відзначена нормалізація добового профілю АТ та кардіопротективний ефект препарату.

Комбінований склад, оптимальне дозування та зручний режим дозування дозволять препарату Ензиск зайняти належне місце в лікуванні хворих з АГ та супутніми метаболічними порушеннями.

Література

1. Аметов А.С., Мельник А.В., Демидова Т.Ю. Комбинированная терапия при сахарном диабете типа 2 // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 58–61.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – №2. – С. 56–60.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома // Профилактика и лечение. – 2002. – №3. – С. 39–47.
4. Зимин Ю.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Терапевт. архив. – 1998. – №10. – С. 15–20.
5. Мамедов М.Н. Артериальная гипертония – мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: есть ли необходимость применять статины? // Consilium medicum. – 2007. – Приложение №1. – С. 27–29.
6. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 54–57.
7. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 46–49.
8. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes
9. Селюк М.Н., Козачок Н.Н. Комбинированная антигипертензивная терапия. Приоритеты сегодня // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2. – С. 51–55.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония // Consilium medicum. – 2002. – Т. 11. – С. 587–590.
11. Anderson E.A., Mark A.L. The vasodilator action of insulin: implication for the insulin hypothesis of hypertension // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – P. 136–141.
12. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // Obes. Res. – 2003. – Vol. 11. – P. 1278–1289.
13. Desideri G., De Simone M., Iughetti I. and al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children // J. Clin. Endocrinol. Metabolic. – 2005. – Vol. 90. – P. 3145–3152.
14. Goran M.I., Ball G.D., Cruz M.L. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2003. – Vol. 88. – P. 1417–1427.
15. Kahn B.V., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 473–481.
16. Rabmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. and al. Obesity associated Hypertension. New insights into mechanisms // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 9–14.
17. Russo, Kaski J.C. Hospital practice: Cardiac syndrome X. – Overview, 2000.
18. Sever P., Dablolof B., Poulter N and al. ASCOT investigators Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration, in The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. – Режим доступу: thelancet.com/extras/03art3046web.pdf.
19. Taddei S., Virdis A., Chiodoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension // Medicographia. – 1999. – Vol. 59. – P. 22–29.
20. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells // J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 172, №2. – P. 333–334.

Єдина нефіксована комбінація еналаприлу та індапаміду в Україні



Раціональний підхід до комбінованої терапії артеріальної гіпертензії

- Доведена висока ефективність
- Метаболічна нейтральність
- Органопротективні властивості
- Висока прихильність до лікування
- Економічно вигідна терапія

Hemofarm



Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів.

Виробник: «Немофарм», Сербія, Р.Л. UA/4161/01/01, UA/4162/01/01, UA/4162/01/02 від 07.02.2006, видане МОЗ України. Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.