

# Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом

В.Б.Мычка, Н.В.Блинова, И.Е.Чазова

Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава (ген. директор – академик РАН Е.И.Чазов)

## Резюме

Блокаторы кальциевых каналов являются одним из наиболее часто используемых классов гипотензивных средств, которые доказали не только свою высокую антигипертензивную активность, но и выраженные органопротективные свойства. В открытом исследовании, проводимом в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава, оценивались эффективность применения представителя группы БКК III поколения – амлодипина, а также его влияние на показатели углеводного, липидного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. В результате амлодипин продемонстрировал выраженное антигипертензивное действие, а также доказал свою метаболическую нейтральность. Эти свойства препарата являются приоритетными в выборе антигипертензивных средств для лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, блокаторы кальциевых каналов, амлодипин.

## Effective antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome

V.B.Mychka, N.V.Blinova, I.E.Chazova

Department of Systemic Hypertensions, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Russian Agency for Health Care

## Summary

Calcium channel blockers (CCBs) are one of the most commonly used classes of antihypertensive agents that have shown not only their high antihypertensive activity, but also marked organ-protective properties. The open-label study conducted at the Department of Systemic Hypertensions, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, evaluated the efficacy of amlodipine, a representative of a group of third-generation CCBs, and its effect on carbohydrate and lipid metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. As a result, amlodipine demonstrated a significant anti-hypertensive activity and proved its metabolic neutrality. These properties of the drug are of priority in choosing antihypertensive agents to treat essential hypertension in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus.

**Key words:** essential hypertension, metabolic syndrome, calcium channel blockers, amlodipine.

## Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития.

Мычка Виктория Борисовна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития

Блинова Н.В. – сотрудник отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных симптомов и проявлений метаболического синдрома (МС). Значительная роль в патогенезе АГ при МС принадлежит инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Связь ГИ и АГ настолько очевидна, что еще у здоровых лиц с ГИ можно в скором времени прогнозировать развитие АГ [1].

В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. На ранних стадиях развития АГ повышенная активность СНС вторично может индуцировать ИР [2]. При длительном течении АГ приводит к хроническому снижению периферического кровотока вследствие повышенного общего периферического сосудистого сопротивления. Это снижает утилизацию глюкозы тканями, что влечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР. Результаты ряда контролируемых исследований по определению ИР эугликемическим инсулиновым клэмп-тестом у больных эссенциальной АГ выявили снижение чувствительности периферических тканей к инсулину даже у больных без ожирения [3].

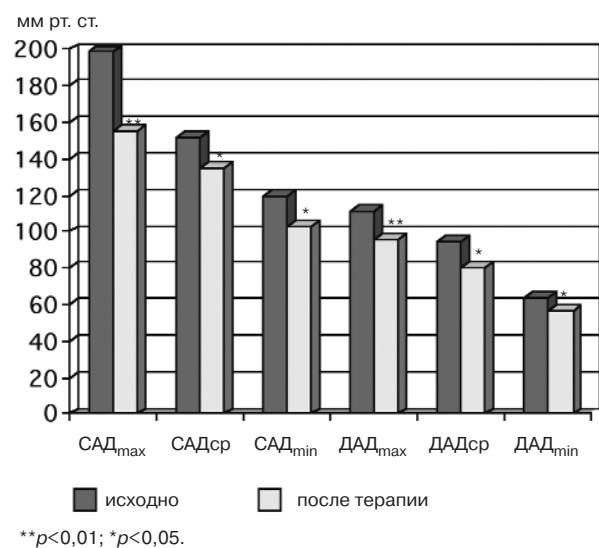
Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как говорилось выше, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Наряду с высокой гипотензивной эффективностью и выраженными органопротективными свойствами лекарственные средства должны быть как минимум метаболически нейтральными, еще лучше, если они будут обладать положительными свойствами: снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препара-

тов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Кроме того, необходимо помнить, что главной задачей антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней артериального давления (АД), а для больных высокого и очень высокого риска, к которым и относятся больные с МС и сахарным диабетом (СД), эти цифры не должны быть выше 130/80 мм рт ст.

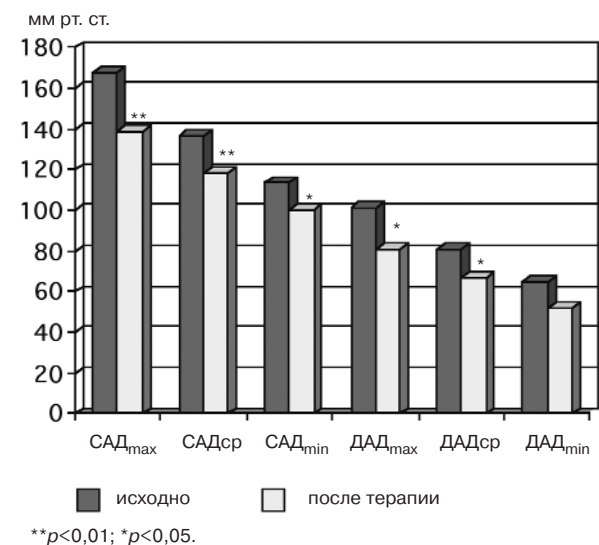
Для достижения этих целей у больных с МС рекомендовано использовать следующие группы лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -блокаторы, диуретики и препараты центрального действия.

БКК являются одним из наиболее часто используемых классов гипотензивных средств. Отличительной чертой этих препаратов является их метаболическая «нейтральность», а для некоторых представителей этого класса лекарственных средств показано даже их положительное действие на состояние липидного обмена. Эффективность и безопасность применения БКК у больных с МС и СД типа 2 доказаны в ряде крупных многоцентровых исследований [4, 5]. Подтверждением этому служат работы как экспериментального, так и клинического характера. На животных моделях (при стрептозининдуцированной гипертензии у крыс) показано, что БКК предотвращают гипертензию и брадикардию, также достоверно уменьшают гипертриглицеридемию [6]. Установлено, что в эксперименте амлодипин повышает чувствительность к инсулину [7]. Положительное влияние этого класса препаратов на чувствительность к инсулину установлено в клиническом исследовании, когда их сравнивали с

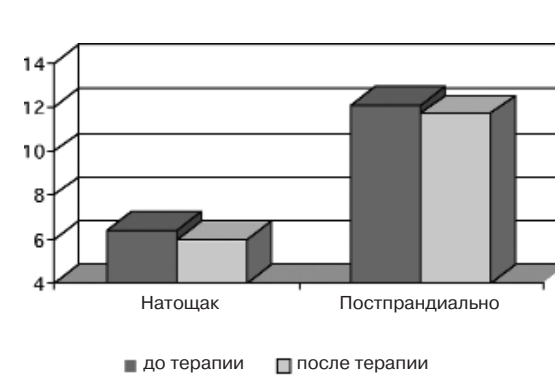
**Рис. 1. Динамика СМАД на фоне терапии амлодипином: дневные часы (n=20).**



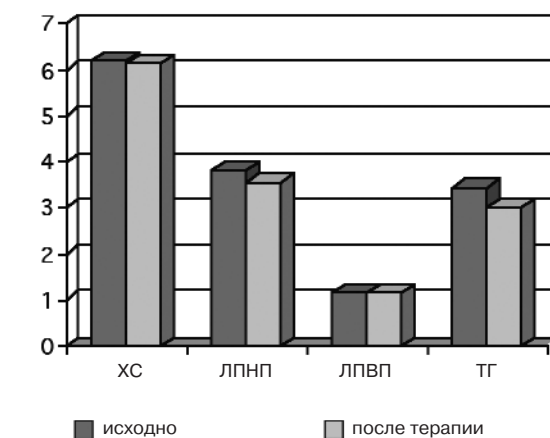
**Рис. 2. Динамика СМАД на фоне терапии амлодипином: ночные часы (n=20).**



**Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии амлодипином больных СД типа 2 (n=20).**



**Рис. 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии амлодипином больных СД типа 2 (n=20):**  
ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды



ИАПФ эналаприлом у пациентов с АГ. Так, 46 пациентов с мягкой и умеренной АГ были разделены на 2 группы после 2-недельного приема плацебо. Одна группа находилась на лечении эналаприлом в дозе 5–40 мг/сут, другая – амлодипином (2,5–10 мг/сут). Чувствительность к инсулину определяли с помощью зугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста. После 16 нед лечения установлено, что оба препарата в одинаковой степени снижали АД, повышали чувствительность к инсулину. Кроме того, на фоне лечения амлодипином снижался исходно повышенный уровень липидов низкой плотности [8]. Сравнительное исследование эффективности амлодипина и фозиноприла у больных СД типа 2 и АГ проведено также в исследовании FASET. Установлено, что терапия амлодипином и фозиноприлом в одинаковой степени влияла на углеводный и липидный обмен, но применение амлодипина приводило к более выраженному снижению систолического АД (САД).

Амлодипин является одним из наиболее известных и широко применяемых БКК дигидропиридинового ряда. Принципиальное отличие амлодипина заключается в том, что он обладает дополнительными свойствами, связанными с особенностями фармакодинамики, которые позволяют отнести его к БКК III поколения. Для последних характерен особый механизм связи со специфиче-

скими высокоаффинными участками кальциевых каналов и длинный период действия. Амлодипин имеет длительный период полувыведения, который колеблется, по данным разных авторов, от 34 до 55 ч [9]. Этот показатель варьирует вследствие ряда причин, например возраста, наличия АГ, длительности приема препарата. В то же время почечная недостаточность существенно не влияет на период полувыведения препарата. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови составляет от 6 до 12 ч. Для амлодипина характерны медленное начало действия вследствие его выраженной «продолжительности» и очень большая продолжительность гипотензивного эффекта, который сохраняется в течение 24 ч и более. Благодаря этому свойству отпадает необходимость в создании ретардных форм препарата. При исследовании «следового» действия амлодипина установлено, что в течение 6 дней после отмены препарата происходило постепенное повышение уровня АД, которое, тем не менее, даже к исходу этого срока оставалось ниже исходного, а частота сердечных сокращений достоверно не менялась как на фоне приема препарата, так и после его отмены [10]. Таким образом, очевидно, что данный препарат полностью лишен такого неприятного эффекта, как «синдром отмены». Важно отметить, что при длительном (до 1 года и более) применении препарата толерантность к нему не возникала. В качестве гипотензивного средства амлодипин назначается в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки. Монотерапия препаратом эффективна у 60–70% больных с мягкой и умеренной АГ. При необходимости он отлично сочетается с β-блокаторами, ИАПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Благодаря наличию особых свойств препарата и его преимуществ перед другими представителями БКК, амлодипин широко используется в кардиологической практике. В нашей стране также есть большой опыт применения амлодипина у больных АГ с метаболическими нарушениями. Так, в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава проведено исследование с применением амлодипина у больных АГ и СД типа 2, целью которого являлось оценить антигипертензивную эффективность монотерапии амлодипином и изучить его влияние на показатели углеводного, липидного обмена и ИР у данной категории больных [11].

В исследовании участвовали пациенты с СД типа 2 и мягкой или умеренной АГ. У всех пациентов отмечалось наличие ожирения той или иной степени. В течение 24 нед пациенты находились на терапии амлодипином в дозе 5–10 мг/сут.

Терапия амлодипином привела к значительному и достоверному снижению всех исходно повышенных показателей суточного мониторирования АД (СМАД; рис. 1, 2). В дневное время суток достоверно снизились показатели среднего, максимального и минимального АД, как САД, так и диастолического (ДАД). В ночные часы также произошло существенное снижение среднего, максимального, минимального САД и ДАД. На фоне терапии амлодипином снизились показатели нагрузки САД, ДАД и среднего АД в дневные и ночные часы. Показатели вариабельности САД, ДАД и среднего АД в дневное и ночное время суток также значимо уменьшились. Суточный индекс (СИ) САД, ДАД и среднего АД на фоне проводимого лечения достоверно увеличился ( $p < 0,05$ ). Подавляющее большинство пациентов до терапии амлодипином по СИ относилось к группе non-dippers, т.е. у них отсутствовало достаточное снижение АД в ночное время, что является характерным нарушением суточного профиля АД для больных СД и дополнительным фактором риска развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда. В результате лечения СИ стал соответствовать определению «dipper». Нормализация этого показателя на фоне терапии амлодипином является важным позитивным результатом. Наши данные о высокой антигипертензивной эффективности амлодипина согласуются с результатами многочисленных исследований.

На фоне терапии амлодипином не отмечено достоверной динамики показателей глюкозы в сыворотке крови как натощак, так и после приема пищи, хотя и отмечалась тенденция к улучшению этих показателей (рис. 3). Также не выявлено достоверных

изменений в уровне инсулина и С-пептида. Показатели липидного обмена на фоне терапии амлодипином достоверно не изменились по сравнению с показателями до начала терапии (рис. 4). Масса тела и антропометрические показатели также оставались на прежнем уровне.

Лечение амлодипином хорошо переносилось, не было отмечено побочных эффектов или нежелательных явлений.

Суммируя результаты исследования, нужно отметить, что монотерапия амлодипином мягкой и умеренной АГ у больных СД типа 2 привела к снижению АД до целевого уровня, принятого для этой категории больных, – 130/80 мм рт. ст. – в 70% случаев. Это сопровождалось значительным улучшением суточного профиля АД, снижением вариабельности в течение суток.

Показатели углеводного, липидного обмена и чувствительности тканей к инсулину достоверно не изменились, хотя отмечалась явная тенденция к их улучшению. По данным литературы, известно, что в ряде исследований выявлялось улучшение показателей липидного или углеводного обмена и даже чувствительности тканей к инсулину на фоне терапии амлодипином.

В дополнение к выраженному гипотензивному действию, метаболическая нейтральность амлодипина служит основанием для его предпочтительного применения при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями, в частности при МС и СД как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими классами гипотензивных средств. При необходимости он успешно сочетается с  $\beta$ -блокаторами и ИАПФ.

Назначение БКК показано данной категории больных еще из-за их выраженного органопротективного действия, доказанного в ряде клинических и экспериментальных исследований [12]. Выявлено, что назначение амлодипина приводит к уменьшению массы миокарда левого желудочка. Кроме того, установлено положительное действие амлодипина на функцию эндотелия, исходно нарушенную у больных АГ, СД и с МС [13]. В основе антиатерогенного действия амлодипина лежат выраженные антиоксидантные свойства препарата [14]. Амлодипин снижает окисление липопротеидов низкой плотности и образование свободных радикалов, необходимых для проникновения атерогенных липидов в сосудистую стенку, что замедляет формирование атеросклеротической бляшки и прогрессирование атеросклероза. Еще один из возможных механизмов антиатерогенного действия БКК обусловлен уменьшением перегрузки клеток ионами кальция, что блокирует структурную перестройку сосудистой стенки [15].

Так, в исследовании PREVENT у больных, принимавших амлодипин, выявлено значительное уменьшение толщины слоя интимы-медии сонных артерий в среднем на 0,033 мм, тогда как в группе плацебо наблюдалось увеличение ее толщины на 0,0126 мм ( $p=0,007$ ) [16]. Это, вероятно, оказало влияние на снижение прогрессирования атеросклероза, выявляемое с помощью ультразвукографии в группе амлодипина. Анализ клинических данных в ходе исследования показал снижение риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 31% у больных, принимавших амлодипин.

Антиатеросклеротическое действие амлодипина также подтверждено в исследовании CAPARES, в котором оценивали его влияние на частоту развития рестенозов у больных с ишемической болезнью сердца после коронарной ангиопластики по сравнению с плацебо. В группе пациентов, принимавших амлодипин, необходимость проведения повторных операций реваскуляризации была на 59% меньше по сравнению с плацебо [17].

В нашей стране успешно используется препарат амлодипин – Тенокс, который продемонстрировал свою высокую эффективность в крупных российских исследованиях (ЭТНА, ЭТНА-плюс).

Результаты исследования, проводимого в Саратове с применением Тенокса у больных СД типа 2 в сочетании с АГ, имеющих острый инфаркт миокарда в анамнезе, продемонстрировали уменьшение приступов стенокардии в среднем на 30% в течение 2 нед лечения, на 48% – в течение 4 нед и на 79% – в течение 8 нед терапии [18]. При проведении велоэргометрии выявлено достоверное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, оцененное по объему выполняемой нагрузки (мощность выполняемой нагрузки увеличилась на 44%). Уменьшение частоты приступов стенокардии и повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне приема Тенокса позволили уменьшить дозы или даже отказаться от приема нитроглицерина. Кроме того, через 8 нед наблюдения произошло достоверное снижение уровня холестерина и

атерогенных липопротеидов, тогда как уровень антиатерогенных липидов повысился.

Таким образом, БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, в частности амлодипин, имеют несомненное преимущество для лечения АГ у больных СД, а также с МС и высоким сердечно-сосудистым риском благодаря своим позитивным метаболическим эффектам, высокой антигипертензивной активности, доказанному и выраженному антиатеросклеротическому и кардиопротективному действию.

#### Литература

1. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797–801.
2. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983–6.
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–7.
4. Packer MO, Connor C, Gbali J et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
5. Dablof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
6. Yamazaki T, Komuro I, Zou Y et al. Efficient inhibition of the development of cardiac remodeling by a long-acting calcium antagonist amlodipine. *Hypertension* 1998; 31: 32–8.
7. Goyal RK. Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: differential effects of antihypertensive agents. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 167–79.
8. Zannad F, Matzinger A, Laeche J. Throug/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996; 9: 633–64.
9. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101–201.
10. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101–201.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М: Медиа Медика, 2008.
12. Zannad F, Bernaud CM, Fau R. Double-blind randomized multicentre comparibeyond in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 137–46.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
14. Nayler WG. *Amlodipine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993.
15. Fleckenstein A, Frey M, John J et al. Antihypertensive and arterial anticalcinotic effects of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1D–10.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation* 2000; 102: 1503–10.
17. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2002; 35: 592–9.
18. Железнякова НА, Соколова ИМ. Эффективность и безопасность применения Тенокса у больных при сочетании перенесенного инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (20): 1489–92.

\*