

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Канд. мед. наук А. С. ГЕРАСИМОВА, проф. В. Э. ОЛЕЙНИКОВ

*Медицинский институт Пензенского государственного университета,
Российская Федерация*

Представлен обзор литературы по проблеме артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. Рассмотрены антигипертензивный и метаболические эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция у больных метаболическим синдромом, позитивное влияние их на органы-мишени (сердце, сосуды, почки).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ингибиторы АПФ, спираприл, антагонисты кальция, амлодипин, метаболические эффекты, органопротекция.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины. Ведущее место среди данной патологии принадлежит артериальной гипертонии (АГ) [1, 2], распространенность которой в мире составляет 450–900 млн. (30–40%) взрослого населения, а в России — более 40 млн. человек (39% мужчин и 41% женщин). Ежегодно в мире более 3 млн. человек умирают от ассоциированных с ней заболеваний и осложнений [1].

Прогноз становится еще более неблагоприятным при сочетании АГ с метаболическими нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) [2]. В течение последних десятилетий метаболический синдром (МС) стали называть «эпидемией высокоразвитых стран» из-за большой распространенности. В мире среди населения старше 30 лет его частота достигает 15–25% [2]; в России около 20 млн. взрослого населения страдают МС [3], а прогностическая значимость заболевания отражена в названии «смертельный квартет». По данным эпидемиологических исследований, более чем у 50–70% больных АГ сочетается с МС [4].

В классическом понимании согласно определению Международной федерации диабета МС подразумевает сочетание абдоминального ожирения (АО), ИР, гипергликемии, дислипидемии, АГ; нарушение системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, в основе которых лежат сложные нейрогуморальные и гормональные нарушения. De Fronzo [5] сравнил это состояние с айсбергом, на поверхности которого лежат клинические проявления — ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, ожирение, сахарный диабет (СД) и др. Пусковым механизмом МС является ИР, индуцирующая развитие этих состояний [6]. Особенности механизмов развития АГ при МС обуславливают более выраженные изменения в органах-мишенях. Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий приводит к прогрессированию атеросклероза

и общему суммарному риску развития ССЗ, который у лиц с МС выше в 3–4 раза, а смертность от них — в 2–3 раза по сравнению с АГ без МС [4, 6].

Решающее значение имеют поражения органов-мишеней и осложнения с их стороны, что диктует необходимость ранней диагностики и более жесткого контроля артериального давления (АД) у пациентов с МС. Однако при всей актуальности проблемы адекватного контроля АД удастся достичь лишь у небольшого числа пациентов с АГ [1]. Вопросы, касающиеся диагностики и лечения пациентов с МС, в том числе антигипертензивной терапии, еще более сложны и требуют изменения стандартных схем лечения. Поэтому в последних европейских рекомендациях по контролю АД было определено важное клиническое значение метаболических нарушений и их коррекции при проведении антигипертензивной терапии [7].

Основными задачами лечения АГ является не только достижение целевого уровня АД, но и предупреждение поражения органов-мишеней, снижение риска ассоциированных клинических состояний и смертности [1]. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, эффективный контроль АД остается актуальной проблемой. В России реальная эффективность лечения АГ не превышает 12% [1]. Многокомпонентность проявлений МС осложняет выбор тактики медикаментозной коррекции АГ. Антигипертензивные препараты должны оказывать пролонгированное действие в течение суток, нормализовать суточный профиль АД, способствовать регрессу поражения органов-мишеней и обладать метаболически положительным и/или нейтральным эффектом. Этим требованиям вполне соответствуют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция (АК) [2].

Препараты данных классов эффективно снижают АД [8, 9] и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8, 10, 11], позитивно влияют на

углеводный и липидный обмена [11], а также на органы-мишени [9, 12].

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома, являясь одним из основных его симптомов наряду с гиперинсулинемией (ГИ) и ИР [13].

Целью антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — менее 140/90 мм рт. ст. (а у больных МС и сахарным диабетом — менее 130/80 мм рт. ст.), особенно диастолического артериального давления (ДАД), так как при этом условии наблюдается наименьшее число ССО [13]. Установлено, что уровнем ДАД, при котором смертность от ССЗ минимальная, является показатель 77–82 мм рт. ст. По мере дальнейшего снижения ДАД смертность от ИБС вновь нарастает из-за нарушения перфузии миокарда. Выбор наиболее эффективного препарата зависит от ведущего патогенетического механизма АГ. Патогенез АГ сложен, и в поддержании высокого уровня АД участвуют различные прессорные системы. При МС наряду с активацией симпато-адреналовой системы (САС) ведущими механизмами формирования АГ являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14] и повышение внутриклеточной концентрации кальция в результате мембранной патологии [14] и ИР [2]. Кроме того, препараты должны позитивно влиять на органы-мишени (сердце, сосуды, почки).

При МС необходимо учитывать влияние антигипертензивного препарата на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Предпочтительны лекарственные средства, нейтрально действующие на обменные процессы, а также снижающие ИР и улучшающие показатели углеводного и липидного обменов [13].

Таким образом, антигипертензивная терапия при МС должна быть многоцелевой и не только «разрывать» патогенетическую цепь АГ, но и компенсировать метаболические нарушения, предупреждать раннее поражение или способствовать регрессу поражения органов-мишеней и уменьшать общий риск ССЗ и смертность от них [7], что продемонстрировано в исследованиях CAPPP и HOPE [11, 15]. С этой точки зрения препаратами выбора для лечения АГ при МС могут рассматриваться ИАПФ и АК благодаря их выраженным антигипертензивным и органопротективным свойствам, метаболической нейтральности, что доказано в исследованиях ALLHAT, CAPPP, HOPE, UKPDS, ABCD, FACET, ELSA и PREVENT, AASK, ELVERA [9–12, 15, 16].

ИНГИБИТОРЫ АПФ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Эффективность ИАПФ при лечении АГ в рамках МС не вызывает сомнений. Имеются 2 возможных механизма влияния ИАПФ на метаболические нарушения:

блокада образования ангиотензина II (АТ II), приводящая к устранению сосудосуживающего действия, уменьшению выработки альдостерона и антидиуретического гормона, задержке натрия и воды в организме и сосудистой стенке, подавлению прямого митогенного эффекта АТ II, предотвращению и снижению степени уже имеющейся гипертрофии и гиперплазии гладкомышечного слоя в сосудах и миокарде;

повышение уровня брадикинина — мощного эндогенного сосудорасширяющего фактора; образованию в сосудистой стенке оксида азота — эндотелиального релаксирующего фактора, что усиливает сосудорасширяющее действие ИАПФ и улучшает чувствительность тканей к инсулину.

При монотерапии ИАПФ нормализация или снижение АД отмечались у 60–80% больных АГ, в том числе и ассоциированной с МС [2]. При МС антигипертензивный эффект ИАПФ подкрепляется улучшением метаболизма глюкозы. В отношении влияния ИАПФ на чувствительность тканей к инсулину литературные данные носят противоречивый характер. Pollare T. и соавт. на фоне 16 нед лечения каптоприлом отмечали у больных АГ улучшение стимулированного захвата глюкозы [17]. Повышение чувствительности тканей к инсулину было выявлено также на фоне терапии эналаприлом, фозиноприлом, цизалаприлом [18]. В других исследованиях доказано нейтральное их действие на ИР [19]. В любом случае, ни в одном из изученных литературных источников не было указаний на отрицательное влияние ИАПФ на углеводный обмен, что важно при лечении больных МС.

Гемодинамической основой действия ИАПФ является уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) через блокаду РААС, а позитивное влияние на углеводный обмен может быть объяснено вазодилатацией, ведущей к улучшению кровоснабжения скелетных мышц и, как следствие, улучшению инсулинстимулированного транспорта глюкозы в мышцах. Более того, опосредованно снижая выработку норадреналина и поступления в клетку кальция (главного внутриклеточного «передатчика» констрикторных сигналов), механизм действия ИАПФ в некоторой степени повторяет механизм действия АК. Возможно, снижение концентрации ионов кальция в крови и повышение ионов магния на фоне терапии ИАПФ является причиной снижения ИР, что согласуется с теорией L. Resnik [20].

Наряду с такими факторами риска ССЗ, как АГ и нарушение углеводного обмена, у больных МС, как правило, выявляется и дислипидемия, ведущая к быстрому прогрессированию атеросклероза. Поэтому немаловажным является отсутствие у препаратов отрицательного влияния на липидный обмен [2, 18].

Первоначально полагалось, что ИАПФ снижают уровень АТ II только в плазме крови. Позже было доказано существование так называемых тканевых РААС в эндотелии сосудов, в сердце,

почках, надпочечниках. Именно с воздействием ИАПФ на тканевые РААС связывают наличие у них органопротективных эффектов (кардио-, вазо- и нефропротективного, а также метаболического), которые проявляются при длительном их применении (начиная с 3–4 нед лечения).

Выбор в пользу ИАПФ должен быть сделан при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поскольку данные препараты являются наиболее эффективными в плане регресса ГЛЖ за счет подавления активности локальной РААС. Из литературных источников известно, что у больных АГ степень уменьшения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяется тремя основными факторами — степенью снижения систолического артериального давления (САД), длительностью терапии и исходными значениями ММЛЖ [21]. В исследовании VACS [22] установлено, что уменьшение ММЛЖ наблюдалось на фоне лечения каптоприлом в подгруппах больных с выраженной ГЛЖ (с ММЛЖ более 350 г). При менее выраженной ГЛЖ антигипертензивные препараты не оказывали существенного влияния на ММЛЖ. В литературе представлены разные данные по степени регресса ГЛЖ на фоне лечения ИАПФ — от 12% до 38,6% [23].

В ряде работ демонстрируется вклад ремоделирования и повышения жесткости артерий в прогрессирование ССЗ и их значение как независимых предикторов сердечно-сосудистой смертности. АГ и особенно МС повышают жесткость крупных артерий, что, очевидно, объясняется прямым и опосредованным влиянием ГИ на сосудистую стенку [2, 24].

Способность ИАПФ вызывать регресс сосудистого ремоделирования обсуждается в ряде публикаций [18, 24]. В отдельных работах отмечается, что повышение податливости артерий может быть обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов [24]. Имеются данные о позитивном влиянии ИАПФ на сосудистую стенку (через нормализацию функции эндотелия) [18]. Наибольшее количество информации накоплено в отношении позитивного воздействия на жесткость артерий [25]. Особого внимания заслуживает исследование COMPLIOR [24], результаты которого показали, что трехмесячный прием периндоприла приводил к нормализации податливости крупных артерий мышечного типа (снижалась ригидность артерий и уменьшалась скорость распространения пульсовой волны (СРПВ)). В НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова на фоне шестимесячного лечения эналаприлом выявили тенденцию к уменьшению жесткости и повышению податливости сосудов [26].

Ингибиторы АПФ уменьшают протеинурию без изменения системного АД, блокируя образование АТ II и расширяя преимущественно эфферентные артериолы. Тем самым они снижают внутриклубочковое давление и проницаемость клубочков для белка. Позитивное влияние ИАПФ

на микроальбуминурию (МАУ) показано в исследованиях ABCD, CAPPP [10, 11] и в других работах.

Большинство исследований посвящено изучению эналаприла и каптоприла. Их нередко сравнивают между собой и с представителями других групп антигипертензивных препаратов, в частности с амлодипином. Однако наиболее перспективными для лечения АГ при МС являются пролонгированные формы ИАПФ, к которым относится спираприл (Квадроприл®, Pliva, Хорватия). Спираприл является пролекарством ИАПФ без сульфгидрильной группы, карбоксилсодержащим препаратом. В печени он проходит биотрансформацию до активного метаболита — спираприлата — с помощью специфических эстераз, что позволяет обеспечить постепенное развитие гипотензивного эффекта без резкого снижения АД. Максимальная концентрация спираприла в крови наступает в течение часа. Связывание с белками плазмы крови составляет 86–91%, период полувыведения около 40 ч, что обуславливает 24-часовое действие при однократном приеме. Из организма выводится почками и печенью (50/50). Спираприлат прочно связывается с АПФ, что и определяет длительный период полувыведения. Основными фармакологическими эффектами являются снижение ОПСС, подавление РААС и САС.

Высокая антигипертензивная эффективность спираприла документирована во многих клинических изысканиях [8, 27]. По данным И. Шмидта и Х. Крауля [28], эффективность составила 89,4% для САД и 85,4% для ДАД. В некоторых исследованиях получено плавное (двухфазное) снижение САД и ДАД [27–29], в других — более достоверное снижение ДАД [28]. В сравнительном исследовании спираприла и амлодипина у больных АГ получен сопоставимый антигипертензивный эффект по САД и ДАД, причем отмечен стабильный эффект спираприла и ослабление эффекта амлодипина к восьмой неделе лечения. Кроме того, спираприл положительно или нейтрально [29] влиял на углеводный и липидный обмены, обладал доказанным кардиопротективным, нефропротективным [29] и вазопротективным действием, снижал риск развития ССЗ на 50% [8].

Таким образом, вышеизложенные данные подтверждают возможность успешного применения ИАПФ для лечения АГ с метаболическими нарушениями.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гемодинамической основой снижения АД при применении АК является выраженная вазодилатация и снижение ОПСС. Они обладают способностью препятствовать движению ионов кальция внутрь клетки через вольтажзависимые кальциевые L-каналы, которые обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и гладкой

мускулатуре мочевого тракта. Кроме того, АК влияют на перемещение ионов кальция внутри клетки и их выход из внутриклеточных депо. Блокада L-каналов в сосудистой ткани приводит к релаксации сосудов и желаемому гипотензивному и антиангинальному эффектам, к уменьшению ОПСС [3], что способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [30, 31]. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных АК. В таких больших исследованиях, как NORDIL [31], INSIGHT [30] доказана полная безопасность различных представителей АК, сравнимая с ИАПФ эффективность в улучшении прогноза больных АГ, хорошая переносимость в плане метаболических нарушений.

В исследованиях, посвященных оценке влияния АК на углеводный обмен, не отмечалось его ухудшения. В крупномасштабных исследованиях [30, 31] у больных с сочетанием АГ и СД при терапии фелодипином на фоне выраженного антигипертензивного эффекта показатели углеводного обмена не изменились, при этом отмечалось снижение риска коронарной смерти на 51%. В обзоре исследований, проведенных в 1990–2000 гг. [10, 30, 31], N. M. Kaplan сделал заключение, что нет причин для беспокойства при использовании АК у больных СД. Однако данные о влиянии АК на чувствительность тканей к инсулину противоречивы. В одних публикациях показано положительное влияние АК на чувствительность тканей к инсулину [30], в других — нейтральное [10]. Положительное влияние АК на ИР может быть объяснено с точки зрения мембранной теории [20], а также способностью увеличивать объемный периферический кровоток. В связи с тем что нарушение внутриклеточной ионо-транспортной системы играет важную роль в развитии АГ при МС, АК являются препаратами выбора для ее коррекции. Они блокируют один из патогенетических механизмов, обуславливающих взаимосвязь между ИР и АГ [3].

В последние годы обсуждается влияние АК на липидный обмен. По мнению большинства авторов, эффект является нейтральным [2]. Однако отечественные ученые при терапии амлодипином отмечали достоверное снижение уровней холестерина на 11,3%, триглицеридов (ТГ) — на 18,2%, а также улучшение липидного спектра при лечении нифедипином (снижение ТГ на 24,6%, индекса атерогенности — в 1,4 раза, повышение липопротеинов высокой плотности на 22,9%) [32]. Имеются данные, что АК II и III поколений препятствуют развитию атеросклероза, что доказано в крупнейших исследованиях INSIGHT [30], PREVENT [12], ELVERA [16] и CAMELOT [33].

Среди АК наиболее изученным является амлодипин. Как и другие представители дигидропиридиновых АК, он ингибирует ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы различных клеток, включая кардиомиоциты и гладкомышечные

клетки сосудов. Характерна избирательность действия препарата на гладкомышечные клетки сосудов, которая в 80 раз выше по сравнению с сократительным миокардом [34]. Это определяет преобладающий механизм снижения АД — уменьшение ОПСС. Амлодипин эффективно снижает как САД, так и ДАД. При развитии гипотензивного действия не происходит рефлекторного изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [34] и нарушения циркадного ритма колебания АД. По данным исследования АССТ [35], эффективность амлодипина у больных с АГ составляла 86–91% в зависимости от возраста, ТОМНС — 82,5% [36], Марцевич С. Ю. и соавт. [34] — 58,6%. В крупнейшем исследовании ALLHAT [9] амлодипин по гипотензивному действию не уступал лизиноприлу. Длительность действия амлодипина за счет большого периода полувыведения (35–50 ч) позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток при однократном приеме, в том числе в ранние утренние часы.

Как известно, на прогноз АГ существенное влияние оказывает тяжесть поражения органов-мишеней. По данным Фремингемского исследования увеличение ММЛЖ на 50 г/м² сопровождается возрастанием риска ССЗ в 2,21 раза у женщин и 1,7 раза у мужчин. Поэтому уменьшение ММЛЖ под влиянием антигипертензивной терапии рассматривается как одна из важных задач лечения и благоприятный прогностический признак. АК оказывают сопоставимое с ИАПФ влияние на регресс ГЛЖ и более выраженное на диастолическую функцию ЛЖ.

Амлодипин оказывает благоприятные воздействия на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Способность того или иного препарата вызывать регресс ГЛЖ имеет огромное значение для улучшения прогноза жизни больных АГ. Долгое время «единоличными лидерами» в плане органопroteкции являлись ИАПФ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии поражения всех органов-мишеней. Результаты метаанализа показывают, что амлодипин сравним с ИАПФ по своему влиянию на регресс ГЛЖ [15]. Аналогичные данные получены в исследовании ТОМНС, где при лечении АГ в течение более 4 лет наибольшее снижение ММЛЖ было отмечено в группе больных, лечившихся амлодипином, которая была сопоставима с таковой на фоне β-блокаторов и ИАПФ. Экспериментальные исследования показали, что уменьшение гипертрофии миокарда на фоне амлодипина обусловлено ингибацией фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора.

Сосуды — один из главных органов-мишеней, который поражается при МС. Перегрузка объемом и давлением создает условия для ремоделирования артерий посредством образования атеросклеротических бляшек и артериосклероза, что сопровождается увеличением жесткости артерий и скорости распространения пульсовой

волны (СРПВ) [37]. На эластические свойства артерий влияют и метаболические нарушения. В литературе имеется большое количество данных, подтверждающих прогностическую ценность жесткости артерий и СРПВ [37] в развитии ССЗ. Возможность медикаментозного воздействия на состояние магистральных артерий подтверждена исследованием A. Venetos et al. [38], в котором при адекватном контроле АД достигнуто уменьшение нарастания СРПВ в 5 раз. В сравнительных исследованиях были выявлены различия во влиянии лекарственных средств на артериальную жесткость при сопоставимом снижении уровня АД [25], что позволяет предположить непосредственное воздействие препаратов на эластические свойства сосудистой стенки. Известно, что все дигидропиридины обладают способностью улучшать эластические свойства аорты и ее ветвей, снижают СРПВ. Столь благоприятные изменения толщины сосудистой стенки происходили, вероятно, вследствие сочетания ряда фармакологических эффектов амлодипина: ингибирования миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшения накопления липидов, антиоксидантного действия, изменения общего метаболизма липидов, а также восстановления нарушенной эндотелийзависимой вазодилатации.

Одним из наиболее неблагоприятных факторов прогрессирования АГ является поражение почек. Начальные изменения в почках имеют бессимптомный характер. Наиболее ранним маркером повреждения почек и неблагоприятным прогностическим признаком является МАУ, которая включена в состав МС.

Влияние АК на почки определяется их артериодилатирующим действием, увеличением почечного кровотока и клубочковой фильтрации [39]. Важно, что амлодипин не влияет на активность плазменных катехоламинов и РААС. Отмечено его позитивное влияние на почечную гемодинамику [39]. Поскольку кальциевые каналы преобладают на приносящих артериолах, амлодипин предотвращает их вазоконстрикцию, индуцированную эндотелином и АТ II, и не воздействует на выносящие артериолы, препятствует реабсорбции натрия, усиливает диурез. В среднем амлодипин

увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на 13%, почечный кровоток — на 19% и снижает сопротивляемость сосудов почек на 25% через 6 нед терапии [39]. Нефропротекторное действие АК проявляется в способности тормозить процессы пролиферации и гипертрофии эндотелия и гладкомышечных клеток сосудистого русла почек, уменьшать продукцию свободных радикалов, подавлять констрикцию и пролиферацию подоцитов. Нефропротективные свойства амлодипина изучались в исследовании AASK [29] у больных АГ, осложненной почечной недостаточностью. Доказан сопоставимый с метопрололом и меньший, чем у рамиприла, эффект. Равноценный ренопротективный эффект амлодипина и лизиноприла был подтвержден в исследовании ALLHAT [9].

В большинстве исследований гипотензивный эффект и влияние ИАПФ и АК [34, 37] на органы-мишени изучались у больных АГ, в ряде исследований у больных АГ в сочетании с инсулиннезависимым СД. Работы, посвященные коррекции АГ в рамках МС малочисленны [19, 32]. Исследования, выполненные в ГНИЦ ПМ [41], Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова [2], были направлены на определение эффективности некоторых ИАПФ и АК, но оказались непродолжительными по времени (от 3 до 6 мес). В литературе также мало работ по органопротекции и изучению спираприла и амлодипина при МС, а имеющиеся посвящены эффективности по результатам офисного АД у больных АГ [27, 28]. В работе С. А. Шальной и соавт. рассматривалась сравнительная эффективность спираприла и амлодипина по офисному АД и самочувствию пациентов при мягкой и умеренной АГ [1].

Ввиду многообразия патофизиологических механизмов, играющих роль в развитии и прогрессировании артериальной гипертонии, не всегда возможно повлиять на ее течение. Лечение артериальной гипертонии особенно в составе метаболического синдрома, является сложной задачей по многим причинам, несмотря на большой арсенал антигипертензивных средств. Выбор оптимального препарата позволяет повысить эффективность лечения артериальной гипертонии, что особенно важно в группе высокого риска — при метаболическом синдроме.

Литература

1. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информативность, лечение, контроль / С. А. Шальной, А. Д. Деев, О. В. Вихирева, Р. Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.— 2001.— № 2.— С. 3–7.
2. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром.— М.: Media Medica, 2004.— 168 с.
3. Мамедов М. Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях // Кардиология.— 2005.— № 5.— С. 92–100.
4. Мамедов М. Н. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции // Кардиология.— 2004.— № 4.— С. 95–100.
5. De Fronso R. A., Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabet. Care.— 1991.— № 14.— P. 173–194.
6. Reaven G. M. Insulin resistance / compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2003.— № 88.— P. 2399–2403.
7. Небиеридзе Д. В., Оганов Р. Г. Метаболические

- и сосудистые эффекты антигипертензивной.— М.: Универсум Паблишинг, 2005.— С. 32–38.
8. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии / С. А. Шальнова, С. Ю. Марцевич, А. Д. Деев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2005.— № 4.— С. 10–15.
 9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT. Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA.— 2002.— № 288.— P. 2981–2997.
 10. *Esfasio R., Jeffers B., Hiatt W.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin depended diabetes and hypertension. ABCD Study // N. Engl. J. Med.— 1998.— № 338.— P. 645–652.
 11. *Hansson L., Lidholm L., Niskanen L.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril Prevention project (CAPPP) randomized trial // Lancet.— 1999.— Vol. 353, № 9531.— P. 611–616.
 12. *Mancini G. B., Miller M. E., Evans G. W.* Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT) // Am. Coll. Cardiol.— 2002.— № 89.— P. 1414–1416.
 13. *Мычка В. Б., Чазова И. Е.* Метаболический синдром — миф или реальность? // Consilium Medicum.— 2008.— № 2.— С. 75–85.
 14. *Джанашия П. Х., Диденко В. А.* Роль состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании артериальной гипертензии у лиц с синдромом инсулинорезистентности // Рос. кардиол. журн.— 1999.— № 4.— С. 16–19.
 15. The HOPE Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients // N. Engl. J. Med.— 2000.— № 342.— P. 145–153.
 16. *Terpstra W. E., May J. F., Smith A. J.* Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) // J. Hypertens.— 2004.— Vol. 22, № 7.— P. 1309–1316.
 17. *Pollare T., Lithell H., Berne C.* A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension // N. Engl. J. Med.— 1989.— № 321.— P. 868–873.
 18. Изучение эффектов комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ткачева, А. В. Барабашкина, И. М. Новикова, Н. К. Рунихина // Кардиология.— 2009.— № 5.— С. 40–47.
 19. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении метаболического синдрома / А. Н. Бритов, Т. В. Апарина, Д. В. Небиеридзе, О. А. Гомазков // Вопросы медицинской химии.— 2005.— № 5.— С. 509–510.
 20. *Resnick L. M.* Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. The mechanism of «Syndrome X» // Am. J. Hypertension.— 1993.— Vol. 6 (4)— P. 123–134.
 21. *Schmieder R. E., Schlaich M. P.* Comparison of therapeutic studies on regression of left ventricular hypertrophy // Adv. Exp. Med. Biol.— 1997.— Vol. 432.— P. 191–198.
 22. *Gottdiener J.* Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension // Circulation.— 1997.— Vol. 95.— P. 2007–2014.
 23. *Остроумова О. Д.* Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? / О. Д. Остроумова, О. В. Головина, Н. Л. Ролик // Consilium Medicum.— 2004.— № 5 (6)— С. 344–353.
 24. *Asmar R., Topouchan I., Pannir B.* Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study // J. Hypertens.— 2001.— Vol. 19 (4)— P. 813–818.
 25. *London G. M., Asmar R. G., Rourke M. F.* REASON Project investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril / indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol // Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 43 (1)— P. 92–99.
 26. Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидомом на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертензией / Я. А. Орлова, Б. Д. Кулев, А. Н. Рогоза и др. // Артериальная гипертензия.— 2005.— № 10 (4)— С. 202–205.
 27. Преимущества длительной контролируемой ступенчатой терапии артериальной гипертензии с использованием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла / Л. И. Кательницкая, Д. Н. Иванченко, Л. А. Хаишева и др. // Кардиология.— 2006.— № 3.— С. 35–38.
 28. *Шмидт И., Крауль Х.* Применение спираприла у пациентов с артериальной гипертензией — клинический опыт в Германии // Тер. архив.— 2000.— № 10.— С. 90–94.
 29. Спиреприл — новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента длительного действия: эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек / В. В. Якусевич, М. Е. Можейко, И. Х. Палютин и др. // Тер. архив.— 2000.— № 10.— С. 82–86.
 30. INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication // Lancet.— 2000.— Vol. 356.— P. 366–372.

31. The NORDIL Study group. The Nordic Diltiazem Study: An investigation study in hypertension comparing calcium antagonists base treatment with conventional therapy. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication // *Lancet*.— 2000.— Vol. 356.— P. 359–365.
32. Эффективность кордафлекса — ретард у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / Л. И. Кательницкая, Г. О. Тренева, И. В. Лужецкая и др. // *Рос. кардиол. журн.*— 2006.— № 2.— С. 8–12.
33. *Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libbi P.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial // *JAMA*.— 2004.— Vol. 292 (18).— P. 2217–25.
34. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. В. Деев и др. // *Рос. кардиол. журн.*— 2004.— № 4 (48).— С. 53–56.
35. Sex- and age-related antihypertensive effects amlo-dipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group (ACCT) / R. A. Kloner, J. R. Sowers, G. F. Di Bona et. al. // *Am. J. Cardiol.*— 1996.— Vol. 77.— № 9.— P. 713–722.
36. *Liebson P. R., Grandits G. A., Dianzumba S.* Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*.— 1995.— Vol. 91.— P. 698–706.
37. *Кочкина М. С., Затеищиков Д. А., Сидоренко Б. А.* Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // *Кардиология*.— 2005.— № 1.— С. 63–70.
38. *Benetos A., Adamopoulos C., Burean J.* Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— № 10.— P. 1202–1207.
39. *Барышникова Г. А.* Возможности изомера амлодипина в лечении артериальной гипертензии // *Рус. мед. журн.*— 2009.— № 7 (17).— С. 431–435.
40. *Wright J., Barkis G., Green T.* Effect of blood pressure low-ring and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // *JAMA*.— 2002.— Vol. 288.— № 19.— P. 2466–2467.
41. *Мамедов М. Н., Горбунов В. М., Джахангиров Т. Ш.* Суточный профиль артериального давления при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*.— 2006.— № 1.— С. 11–17.

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

А. С. ГЕРАСИМОВА, В. Е. ОЛЕЙНИКОВ

Представлено огляд літератури щодо проблеми артеріальної гіпертензії в межах метаболічного синдрому. Розглянуто антигіпертензивний та метаболічний ефекти інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту й антагоністів кальцію у хворих на метаболічний синдром, їх позитивний вплив на органи-мішені (серце, судини, нирки).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інгібітори АПФ, спіраприл, антагоністи кальцію, амлодипін, метаболічні ефекти, органопротекція.

DRUG CORRECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

A. S. GERASIMOVA, V. E. OLEYNIKOV

The review of the literature about the problem of arterial hypertension as a part of metabolic syndrome is presented. Antihypertensive and metabolic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in patients with metabolic syndrome as well as their positive influence on the target organs (heart, vessels, kidneys) are discussed.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, ACE inhibitors, Spirapril, calcium antagonists, Amlodipinum, metabolic effects, organ protection.

Поступила 15.01.2010