

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНАЛАПРИЛА И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.Н. Мамедов, Т.В. Эктова, О.А. Литинская, Т.Ш. Джахангиров, О.В. Косматова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва  
Научно-исследовательский институт кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан, Баку

## Сравнительная оценка влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных метаболическим синдромом

М.Н. Мамедов, Т.В. Эктова, О.А. Литинская, Т.Ш. Джахангиров, О.В. Косматова  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.  
Научно-исследовательский институт кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан, Баку

**Цель.** Оценить влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** В открытое параллельное контролируемое исследование был включен 41 больной (21 женщина и 20 мужчин, в возрасте  $58 \pm 2$  лет) МС согласно критериям III отчета Образовательной программы США по холестерину (2001). Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа принимала эналаприл (Энам, Dr. Reddy's) 10 мг/сут с дальнейшим титрованием дозы до 20 мг/сут. 2-я группа получала прежнюю гипотензивную терапию (15% - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 15% - в-адреноблокаторы, 15% - диуретики и 20% больных - комбинированную терапию). Срок исследования составил 12 нед.

**Результаты.** Терапия эналаприлом в течение 3 мес привела к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления (АД) на 13 и 9% соответственно. В контрольной группе уровень АД снизился незначительно (на 4,5 и 2% соответственно). Отношение плазменной концентрации глюкозы к инсулину в 1 группе увеличилось на 14% натощак и на 25% ( $p < 0,05$ ) через 2 ч после перорального приема глюкозы, в то время как во 2 группе было отмечено снижение этих показателей на 12 и 5% соответственно. Это свидетельствует о том, что лечение эналаприлом, в отличие от неконтролируемой гипотензивной терапии, привело к снижению инсулинорезистентности. По данным манжеточной пробы, выявлено существенное увеличение прироста диаметра плечевой артерии в группе больных, получавших эналаприл (12% до лечения и 17% после лечения), а при обычной гипотензивной терапии этот параметр практически не изменился (13 и 13,8% соответственно). В 1 группе отмечено снижение уровня С-реактивного белка на 48% ( $p < 0,05$ ), а во 2 группе — небольшое повышение уровня этого маркера. Функциональная активность тромбоцитов в обеих группах достоверно не изменилась.

**Заключение.** Наряду с выраженным гипотензивным эффектом, монотерапия эналаприлом превосходит обычную гипотензивную терапию в снижении инсулинорезистентности и активности хронического субклинического воспалительного процесса, а также по степени улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, эналаприл, эндотелийзависимая вазодилатация, С-реактивный белок, инсулинорезистентность

**РФК 2006; 2: 18-24**

## Comparison of effects of enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy on insulin resistance, endothelium function, markers of inflammation and platelet activity in patients with metabolic syndrome.

M.N. Mamedov, T.V. Ektova, O.A. Litinskaya, T.Sh. Dzhakhangirov, O.V. Kosmatova  
State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow  
Research Institute of Cardiology named after D.M. Abdullaev, Azerbaijan, Baku

**Aim.** To assess influence of enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy on insulin resistance, endothelium function, markers of inflammation, and platelet activity in patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** 41 patients with MS (21 women and 20 men, aged  $58 \pm 2$  years) were included into open parallel controlled study. MS was defined according to III report of USA Educational Program on cholesterol (2001). Patients were divided into 2 groups. Patients of the 1st group received enalapril (Enam, Dr. Reddy's) 10 mg daily with further dose titration to 20 mg daily. Patients of the 2nd group continued receiving the same antihypertensive therapy as before (15% - inhibitors of angiotensin converting enzymes, 15% -  $\beta$ -blockers, 15% - diuretics, and 20% of patients - combined therapy). Study duration was 12 weeks.

**Results.** Therapy with enalapril during 3 months resulted into significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (BP) by 13 and 9% respectively. BP level decreased insignificantly (by 4,5 and 2% respectively) in controlled group. Ratio of plasma concentration of glucose to insulin in the 1st group increased by 14% before glucose load, and by 25% ( $p < 0,05$ ) 2 hours after peroral glucose load, while in the 2nd group decrease in these figures was noted by 12 and 5% respectively. This shows that treatment with enalapril, unlike uncontrolled antihypertensive therapy, lead to decrease in insulin resistance. Cuff test revealed significant increase in growth of brachial artery diameter in the group of patients, who received enalapril (12% before treatment, and 17% after treatment). Regular antihypertensive therapy didn't change this parameter significantly (13 and 13,8% respectively). C-reactive protein level decreased by 48% ( $p < 0,05$ ) in the 1st group. Insignificant increase of this marker's level was observed in the 2nd group. Platelet functional activity in both groups didn't change significantly.

**Conclusion.** Together with strong antihypertensive effect, enalapril monotherapy is more efficient than regular antihypertensive therapy in reducing insulin resistance and chronic subclinical inflammation, as well as it has priority in improving endothelium depending vasodilatation.

**Key words:** metabolic syndrome, enalapril, endothelium depending vasodilatation, C-reactive protein, insulin resistance

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 18-24**

На протяжении последних десятилетий в результате широкомасштабных эпидемиологических и клинических исследований выявлено около 300 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Их делят на несколько подгрупп: корригируемые и некорригируемые, распространенные и клинически незначимые, традиционные и новые и т.д. [1]. Все больше внимания уделяется изучению взаимосвязи классических (артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет) и новых факторов риска (дисфункция эндотелия, абдоминальное ожирение, тревожно-депрессивное состояние), поскольку доказано, что именно их сочетание определяет суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом. G. Reaven [2] рассматривает метаболический синдром (МС) как интегральное состояние традиционных и новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, где основным пусковым звеном является инсулинорезистентность. Это артериальная гипертония (АГ), дислипидемия (высокий уровень триглицеридов и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)), абдоминальное ожирение и нарушение толерантности к углеводам.

В популяционном исследовании, проведенном в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, было выявлено, что у лиц с сочетанием АГ, дислипидемии и ожирения, эндотелийзависимая вазодилатация была в 2,5 раза меньше, чем у лиц без факторов риска. Установлена достоверная связь дисфункции эндотелия с АГ, дислипидемией и нарушением толерантности к углеводам [3]. Согласно современным представлениям, под дисфункцией эндотелия подразумевается нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих (оксид азота или NO, простагландин, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор) и вазоконстриктивных (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан) факторов. В механизме нарушения эндотелиальной функции важную роль играют уменьшение синтеза и усиление распада универсального биологического ангиопротективного фактора NO. Помимо регуляции периферического сопротивления и базального тонуса сосудов (за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме), NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, снижает агрегацию и адгезию тромбоцитов, что в итоге оказывает антиатеросклеротическое действие [4, 5]. Существует прямая линейная зависимость между выраженностью инсулинорезистентности и дисфункцией эндотелия. В экспериментальных условиях было доказано, что гиперинсулинемия и гипергликемия

приводят к интенсивному образованию свободных радикалов, усилению выработки эндотелина и тромбоксана А<sub>2</sub>, в результате чего ускоряется перекисное окисление ЛНП, ингибируется активность NO, усиливается проницаемость сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов, что сопровождается активацией факторов свертывания [4]. Таким образом, при МС на фоне инсулинорезистентности наряду с метаболическими нарушениями усиливается дисфункция эндотелия, которая способствует развитию атеросклеротических изменений в интиме сосудов.

В последних Европейских рекомендациях по контролю АГ было определено важное клиническое значение метаболических нарушений, дисфункции эндотелия и их коррекции при проведении антигипертензивной терапии. Соответственно для коррекции МС должны применяться препараты с широким спектром метаболически положительных воздействий, которые в конечном счете могут привести к ангиотрогенному действию и предупреждению сердечно-сосудистых осложнений [3]. С этой точки зрения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) наряду с антагонистами кальция и антагонистами рецепторов к ангиотензину II рассматриваются как препараты выбора для лечения АГ в рамках МС. Имеются 2 возможных механизма влияния ингибиторов АПФ на метаболические нарушения и дисфункцию эндотелия: 1) блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидативного стресса, снижающий активность NO; 2) повышение уровня брадикинина, который стимулирует высвобождение эндотелийзависимых факторов релаксации и улучшает чувствительность тканей к инсулину [6]. Однако контролируемые клинические исследования, посвященные изучению действия ингибиторов АПФ на эндотелий и метаболические нарушения у больных МС, малочисленны.

**Целью** исследования явилась оценка влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных МС.

## Материал и методы

290 больных АГ 1-2 степени (ВОЗ/МОАГ, 1999) продолжительностью не менее 5 лет, обратившихся в Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины из московских поликлиник, прошли скрининговое обследование для выявления МС. Для диагностики МС использовались критерии III отчета Образовательной программы США по холестерину (2001), согласно которым наличие 3 и более из 5 перечисленных ниже критериев

позволяет поставить этот диагноз: 1) абдоминальное ожирение - окружность талии у мужчин >102 см, у женщин >88 см, 2) гипертриглицеридемия >1,69 ммоль/л, 3) уровень ХС ЛВП у мужчин <1,04 ммоль/л, у женщин <1,29 ммоль/л, 4) АГ - уровень артериального давления  $\geq$ 130/85 мм рт.ст. и 5) гликемия натощак  $\geq$ 6,1 ммоль/л [7].

Критериями исключения из исследования были: тяжелые нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность (недостаточность кровообращения II–III функционального класса); нарушение мозгового кровообращения; хронические заболевания печени и почек на стадии декомпенсации; сахарный диабет; онкологические заболевания.

В исследование был включен 41 больной МС (21 женщина и 20 мужчин) в возрасте 40-65 лет (в среднем,  $58 \pm 2$  лет). Клиническая характеристика больных представлена в табл.1. После "отмывочного" периода (7 дней) пациенты путем рандомизации были разделены на 2 группы – основную и контрольную. Больные основной группы (n=21, 11 женщин и 10

мужчин) в качестве монотерапии получали эналаприл (Энам, Д-р Редди'с) в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Через 2 недели при не достижении целевых уровней АД производилось титрование дозы препарата до 20 мг/сут в 2 приема (10 мг утром и вечером). Больные контрольной группы (n=20, 10 мужчин и 10 женщин) находились под наблюдением и получали прежнюю терапию. Срок наблюдения составил 12 нед.

До и после исследования проводили опрос больных, у них измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, оценивали функциональное состояние эндотелия, определяли параметры липидного спектра крови, уровень С-реактивного белка, агрегацию тромбоцитов, рассчитывали отношение концентраций глюкозы и инсулина натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы в тесте толерантности к глюкозе (ТТГ).

Больные были опрошены по подготовленной ав-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных метаболическим синдромом

Характеристика пациентов	Основная группа, n=21	Контрольная группа, n=20
Систолическое АД, мм рт ст	159 $\pm$ 3	154 $\pm$ 3
Диастолическое АД, мм рт ст	97 $\pm$ 2	96 $\pm$ 1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,2 $\pm$ 0,9	31,3 $\pm$ 1,4
Окружность талии, см	108 $\pm$ 2	107 $\pm$ 4
Общий холестерин, ммоль/л	7,7 $\pm$ 0,5	7,6 $\pm$ 0,7
Триглицериды, ммоль/л	3,8 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,8
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,95 $\pm$ 0,08	1,02 $\pm$ 0,12
Инсулин, мкед/мл	25,2 $\pm$ 6	23,7 $\pm$ 3,8
Глюкоза натощак, мг/дл	102 $\pm$ 4	95 $\pm$ 4
Глюкоза через 2 часа после грузки глюкозой, мг/дл	154,4 $\pm$ 9,2	147,7 $\pm$ 7
Пол (м/ж)	10/11	10/10
Наличие ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения и/или перенесенный инфаркт миокарда), n (%)	11 (55%)	6 (30%)
Наследственная отягощенность по ишемической болезни сердца, АГ, сахарному диабету, %	54%; 69%;15%	51%;33%;8%
Курение, n (%)	4 (19%)	3 (15%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	2 (9%)	1(5%)
Заболевания опорно-двигательной системы, n (%)	12(57%)	5(25%)
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	1 (4%)	1 (5%)
Заболевания щитовидной железы, n (%)	3(14%)	2(10%)
Лекарственные препараты до отмывочного периода, n (%)		
Гипотензивные препараты		
Ингибиторы АПФ	4(19%)	3(15%)
Бета-блокаторы	9(42%)	3(15%)
Диуретики	2(9%)	3(15%)
Комбинированная терапия	5(24%)	4(20%)
Статины	1(4%)	1(5%)
Антиагреганты	1(4%)	2(10%)
Нитраты	1(4%)	2(10%)

торами русифицированной версии стандартного опросника ARIC (семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диетологический опрос, опросник Роуза, неврологический и диабетический статус, опрос о течении АГ и сопутствующих заболеваний).

Во время визитов измеряли офисное АД ртутным манометром с точностью до 2 мм рт.ст. двукратно с 5-минутным интервалом в положении сидя в покое. Систолическое АД (САД) фиксировали при появлении 1 тона Короткова (I фаза), диастолическое АД (ДАД) – при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину 4 измерений.

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия определялась эндотелийзависимая вазодилатация по изменению диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (в процентах) с помощью ультразвукового исследования высокого разрешения на аппарате Acuson 128xP10 США.

Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на глюкометре Эксан-Г натошак и через 120 мин после приема 75 г глюкозы в ТТГ.

Содержание иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли натошак и через 120 мин после приема 75 г глюкозы в ТТГ с использованием стандартных радиоиммунных наборов Abbott (США) на автоматическом иммуноанализаторе Axsem (США) иммуноферментным флюоресцентным поляризационным методом.

Концентрацию С-реактивного белка в плазме венозной крови определяли иммунотурбодиаметрическим методом с антителами на латексных частицах реактивами фирмы "Roche" на автоанализаторе Hitachi 912 (США).

Агрегацию тромбоцитов оценивали по изменению светорассеяния на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе Biola. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 10 мин без индукторов. Кроме того, измеряли индуцированную агрегацию тромбоцитов. В качестве индуктора применяли аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 2 мкМ.

Полученные данные представлены в виде  $M \pm m$ . Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 5. Достоверность различий оценивали с помощью двух методов: вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента для независимых выборок и метода Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Влияние двух видов гипотензивной терапии на уровень АД и инсулинорезистентность. Исходно пациенты обеих групп не различались по среднему уровню основных показателей, таких как уровень АД, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, липидный спектр, концентрация глюкозы, инсулина натошак и через 2 ч после нагрузки глюкозой (табл. 1). Это позволяет провести сравнительный анализ для оценки метаболических и сосудистых эффектов 2 видов гипотензивной терапии: монотерапии эналаприлом с достижением целевого уровня АД и неконтролируемой гипотензивной терапии. Клинически пациентов с МС можно охарактеризовать как больных, страдающих мягкой АГ (только 20% больных имели умеренную АГ), в сочетании с абдоминальным ожирением, смешанной дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе, что в совокупности увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза. На фоне 12-недельной гипотензивной терапии в основной группе (рис. 1), пациенты которой получали эналаприл в средней дозе  $17 \pm 1$  мг/сут, САД достоверно снизилось на 13% ( $p < 0,001$ ), ДАД - на 9% ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе в целом 65% больных получали различные гипотензивные препараты, что привело к незначительному снижению САД и ДАД (на 4,5 и 2% соответственно). Индивидуальный анализ показал, что в основной группе целевой уровень АД достигнут у 65% больных, в контрольной группе у 20%.

Расчет отношения глюкозы (мг/дл) к инсулину (мкед/мл) рассматривается как один из доступных методов оценки инсулинорезистентности в клинико-амбулаторных условиях. По данным F. Caro [8], значение отношения глюкозы к инсулину натошак менее 6 рассматривается как инсулинорезистентность. Подобное отношение через 2 ч после приема глюкозы ТТГ позволяет определить постпрандиальную инсулинорезистентность. В настоящем исследовании в группе больных, получавших эналаприл, было отмечено увеличение отношения глюкозы к инсулину на 14% натошак (рис. 2) и на 25% ( $p < 0,05$ ) через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы, что указывает на улучшение инсулинстимулированного поглощения глюкозы (повышение чувствительности к инсулину). В контрольной группе были получены противоположенные результаты: недостоверная тенденция к уменьшению отношения глюкозы к инсулину на 12% натошак и на 5% через 2 ч после нагрузки глюкозой в ТТГ.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о преимуществе применения эналаприла в дозе  $17 \pm 1$  мг/сут во влиянии на АД и инсулинорезистентность в сравнении с обычной неконтролиру-

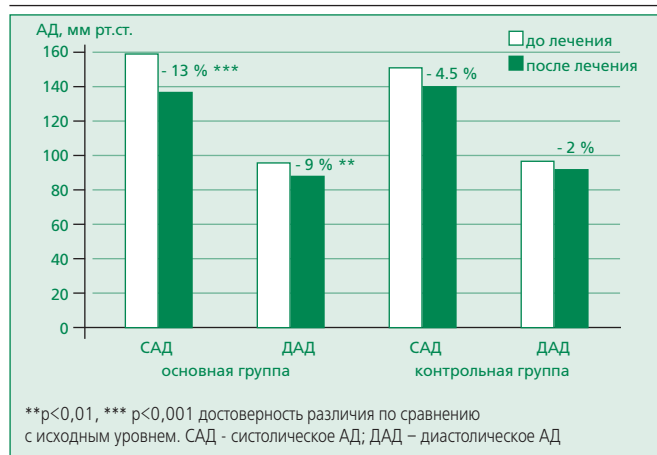


Рисунок 1. Динамика офисного АД на фоне 12-недельной контролируемой и неконтролируемой гипотензивной терапии

руемой гипотензивной терапией у больных МС.

*Динамика эндотелийзависимой вазодилатации на фоне гипотензивной терапии.* Для оценки функционального состояния эндотелия широко применяется манжеточная проба, которая позволяет оценивать степень эндотелиальной вазодилатации в условиях реактивной гиперемии. По данным D. Newby и соавт. [9], прирост диаметра плечевой артерии на 4-8% является признаком улучшения эндотелиальной функции, при этом фоновая вариабельность составляет 1%.

Для оценки потокзависимой вазодилатации в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии измеряются диаметр и скорость кровотока в плечевой артерии до, сразу и через 60 с после манжеточной окклюзии продолжительностью 4-5 мин. По исходным параметрам группы больных были сопоставимы (табл. 2). В основной группе на фоне 3-месячной терапии эналаприлом исходный диаметр плече-

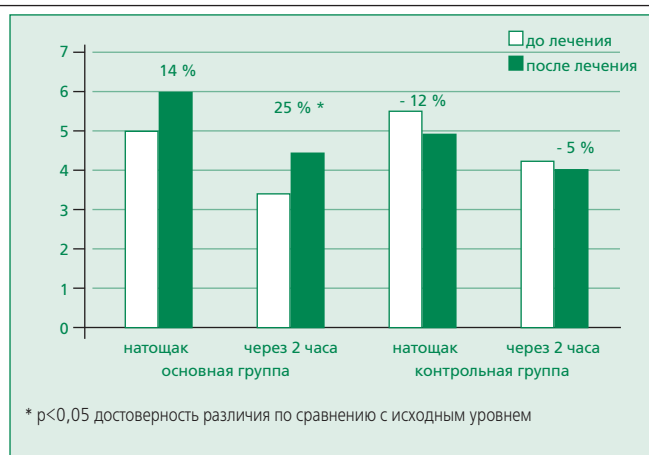


Рисунок 2. Динамика соотношения глюкозы к инсулину натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой на фоне гипотензивной терапии

вой артерии не изменился, при этом скорость кровотока достоверно увеличилась на 13%. Отмечено статистически значимое увеличение диаметра плечевой артерии на 8% и скорости кровотока на 13% на фоне реактивной гиперемии по сравнению с их значениями до лечения. В основной группе скорость кровотока и диаметр плечевой артерии через 60 с после манжеточной пробы увеличились на 20% ( $p < 0,05$ ) и 8% соответственно. В группе больных с неконтролируемым лечением эти показатели существенно не изменились. Более того, выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии после гиперемии в основной группе по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что на фоне гипотензивной терапии изменение скорости кровотока почти в 2 раза опережало увеличение диаметра плечевой артерии.

В контрольной группе произошло недостоверное увеличение (6%) прироста диаметра плечевой арте-

Таблица 2. Показатели манжеточной пробы на фоне 12-недельной терапии эналаприлом у больных МС

Параметры		Основная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диаметр плечевой артерии, мм	исходно	4,5±0,14	4,56±0,17	4,26±0,16	4,4±0,1
	реактивная гиперемия	5,1±0,16	5,5±0,14*#	5,04±0,71	5,12±0,13
	через 60 секунд после компрессии	4,9±0,15	5,3±0,17*	4,52±0,11	4,92±0,15*
Скорость кровотока, м/с	исходно	0,47±0,02	0,53±0,03*	0,49±0,03	0,47±0,04
	реактивная гиперемия	1,08±0,04	1,22±0,07*	1,12±0,06	1,12±0,05
	через 60 секунд после компрессии	0,56±0,03	0,67±0,03**	0,55±0,06	0,6±0,05

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  достоверность различия по сравнению с состоянием до лечения  
#  $p < 0,05$  достоверность различия между группами

Таблица 3. Показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных с метаболическим синдромом на фоне 12-недельного лечения

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	374±44	317±28	338±58	367±40
Спонтанная агрегация, отн/ед	1,36±0,11	1,26±0,11	1,28±0,05	1,25±0,13
Максимальная степень агрегации при добавлении АДФ, %	21,1±5,6	18,8±5,3	22,2±6,3	22,7±7,4

рии на фоне проведенной терапии, поскольку до и после лечения этот параметр составлял 12 и 13,8% соответственно (рис. 3). В группе больных, получавших эналаприл, до лечения прирост диаметра плечевой артерии в среднем составил 12%, на фоне лечения отмечено его увеличение до 17%, причем увеличение диаметра плечевой артерии было статистически значимым по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

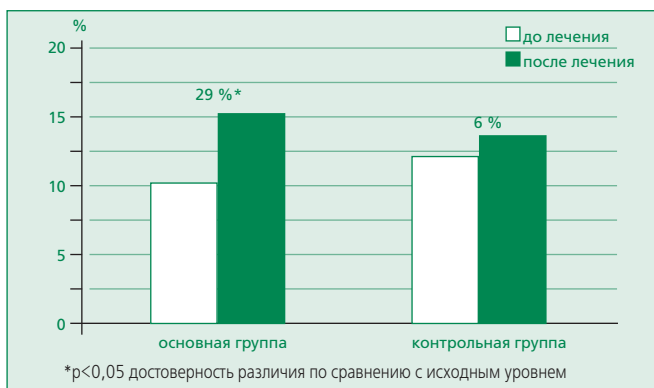


Рисунок 3. Прирост диаметра плечевой артерий на фоне гипотензивной терапии

Влияние гипотензивной терапии на уровень С-реактивного белка и агрегацию тромбоцитов у больных с МС. К настоящему времени накоплены данные о существенной роли хронического субклинического воспаления сосудистого эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. В мета-анализе 6 крупных проспективных исследований продолжительностью 3-17 лет было установлено, что С-реактивный белок является информативным и легко определяемым маркером воспалительного процесса. С одной стороны, С-реактивный белок имеет достоверную связь с известными факторами риска (АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня гомоцистеина, курение), а с другой, является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Анализируя результаты исследования Woman's Health study, P. Ridker [10] пришел к выводу, что прогностическая значимость С-реактив-

ного белка в плане развития инфаркта миокарда, инсульта и коронарной смерти превышает таковую значимость уровня ХС ЛНП. Однако одновременный учет С-реактивного белка и традиционных факторов риска позволяет улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений. Традиционно уровень С-реактивного белка в диапазоне 3-10 мг/л рассматривается как маркер высокого коронарного риска, следовательно, снижение его уровня может служить одним из важных показателей эффективности проведенной терапии [11].

В нашем исследовании у больных МС исходный уровень С-реактивного белка был высоким  $5,59 \pm 1,1$  и  $5,4 \pm 1,5$  мг/л в основной и контрольной группе соответственно (рис. 4). На фоне 12-недельной терапии в группе больных, получавших эналаприл, было отмечено снижение уровня С-реактивного белка на 48%, что оказалось достоверным по сравнению как с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ), так и с его значениями в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), в которой наблюдалось незначительное (8%) повышение концентрации С-реактивного белка в плазме крови.

Нарушение системы гемостаза, в частности гиперкоагуляция в сочетании с гипофибринолизом, рассматривается как один из важных элементов, ухудшающих прогноз больных МС. Выявлена прямая связь активности некоторых факторов гемостаза (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, VII фак-

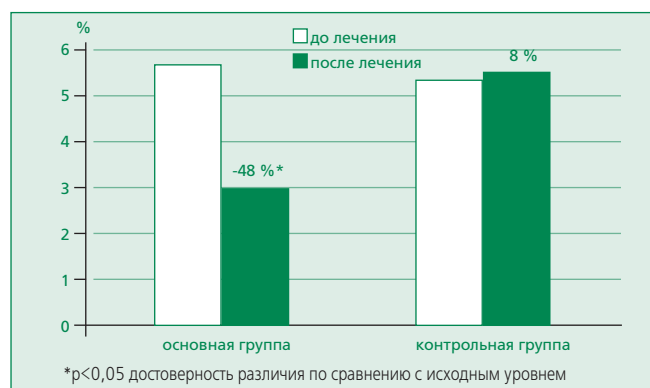


Рисунок 4. Изменение концентрации С-реактивного белка на фоне 3-месячной терапии у больных метаболическим синдромом

тор) с инсулинорезистентностью [12]. При МС в условиях дефицита эндотелиального NO и увеличения вазоактивных медиаторов усиливаются агрегация и адгезия тромбоцитов, что повышает риск тромботических нарушений. По данным литературы [13, 14], длительное лечение ингибиторами АПФ снижает активность прокоагулянтного звена гемостаза, повышает плотность  $\alpha_2$ -адренорецепторов тромбоцитов, способствует снижению агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Исходно у больных МС количество тромбоцитов и их агрегационная способность были ближе к верхней границе нормы (табл. 3). На фоне 12-недельной терапии у больных, получавших эналаприл, наблюдалась тенденция к незначительному уменьшению количества тромбоцитов (на 15%), среднего радиуса агрегатов при спонтанной агрегации (на 7%), а также светопропускания при добавлении индуктора АДФ (на 10%). Однако эти данные не имели статистической значимости. В контрольной группе функцио-

нальная активность тромбоцитов практически не изменилась.

Таким образом, по сравнению с обычной гипотензивной терапией, монотерапия эналаприлом (Энам, Dr. Reddy's) приводит к существенному снижению концентрации С-реактивного белка, что сочетается с незначительным изменением функциональной активности тромбоцитов у больных МС.

В заключение можно сделать следующие выводы. В сравнительном исследовании 12-недельная монотерапия эналаприлом превосходит неконтролируемую гипотензивную терапию в снижении АД, что сочетается с более выраженным снижением инсулинорезистентности, активности хронического субклинического воспалительного процесса и улучшением эндотелийзависимой вазодилатации. Позитивные метаболические и сосудистые эффекты позволяют рассматривать ингибитор АПФ эналаприл в качестве препарата выбора при лечении АГ в рамках метаболического синдрома.

## Литература

1. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis. A review. *Clin Cardiol* 1997;20:5:428-432.
2. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;38:6:2399-2403.
3. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М: "Универсум Паблшинг" 2005;32-38.
4. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бульвальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003;2:4:26-31.
5. Britten M., Schuchinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestation of coronary atherosclerosis. *Herz* 1998;23:2:97-105.
6. Чазова И.М., Мынка В.Б., Беленков Ю.Н. Эффективность квиннаприла у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3:6:45-52.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. *JAMA* 2001;285:2486-2497.
8. Caro F. Jose. Insulin resistance in Obese and Nonobese Man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:6913-695.
9. Newby D.E., McLeod A.L., Uren N.G. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Circulation* 2001;10:3915:1936-1941.
10. Ridker P., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:20:1557-1565.
11. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые ориентиры. *Рус мед журн* 2002;19:163:847-850.
12. Juhan-Vague I., Thompson S.G. Involvement of the Hemostatic System in the Insulin Resistance Syndrome. A Study of 1500 Patients With Angina Pectoris. *Arterioscler Thromb* 1988;13:12:1865-1873.
13. Moller S., Stefen H., Weller P. Changes in plasma norepinephrine concentration and thrombocyte  $\alpha_2$ -adrenoreceptor density during long-term antihypertensive therapy with nitrendipine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:3:429-433.
14. Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллеваде С.В. и др. Динамика функционального состояния клеток крови и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприла малеатом. *Российский кардиол. журн.* 2003;6:44:33-37.