

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Балыкова Л.А., Пашуткина О.В., Балыкова А.В.

Достаточно высокая распространенность метаболического синдрома (МС) в детской популяции и негативное влияние на качество жизни, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность взрослых, обуславливают актуальность изучения данной проблемы и разработку подходов к лечению МС с детства [11,12]. Наиболее часто встречающимися компонентами данного симптомокомплекса у детей и подростков являются ожирение и артериальная гипертензия (АГ) [9]. Предпочтение в их лечении отдается немедикаментозным методам [6], при этом эффективное снижение веса у этих детей сопровождается не только уменьшением выраженности метаболических нарушений, но и снижением артериального давления (АД) [7]. Однако, на практике использование лишь немедикаментозных мер лечения ожирения является малоэффективным и кратковременным, что вынуждает прибегать к фармакотерапии [10]. При безуспешности немедикаментозного лечения у пациентов с АГ I степени и у всех пациентов с АГ II степени или поражением органов-мишеней параллельно с немедикаментозными мероприятиями прибегают к назначению традиционных АГ средств. Перспективным средством снижения веса и контроля АД у детей и подростков с МС при доказанной инсулинорезистентности является метформин (сиофор) [4,5].

Препаратами выбора у пациентов с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые помимо антигипертензивного эффекта способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшая показатели углеводного и липидного обмена у больных с МС и диабетом 2 типа [1]. Блокаторы рецепторов ангиотензина обладают сходным с ингибиторами АПФ механизмом действия, но лишены большинства присущих им побочных

реакций [2]. Однако опыта применения препаратов этой группы в педиатрии недостаточно, что и побудило нас к проведению данного исследования.

Цель: сравнительная оценка эффективности и безопасности валсартана (диована) и лизиноприла (лизорила) у подростков с МС.

Методы. В открытое сравнительное исследование, проведенное с одобрения локального этического комитета при Мордовском госуниверситете на базе Детской республиканской клинической больницы №2, включены 20 детей и подростков (из них 11 мальчиков) 12-18 лет с МС, диагностированным на основании критериев IDF (2007). Информированное согласие пациентов и/или их родителей получено. Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ I-II степени, несмотря на проводимую в течение 3-6 месяцев немедикаментозную и базисную терапию АГ, а также отсутствие эффекта от диетических мероприятий по коррекции веса. Из исследования исключали детей до 12 лет, пациентов с нарушением функции печени и почек.

АГ I диагностирована у 70%, II степени - у 30% обследованных в соответствии с последними рекомендациями [3]. У 80% пациентов имел место избыток массы тела по индексу Кетле и у 20% - ожирение; 10 подростков (по 5 в каждой группе) имели повышение индекса НОМА-IR выше 2,4, по поводу чего им было назначено лечение сиофором (1000-2000 мг/сут) в течение месяца.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы с учетом степени АГ и наличия метаболических нарушений. Детям первой группы назначали лизорил в дозе 20-40 мг/сут, второй группы - диован - 40-80 мг/сут в 1-2 приема. При необходимости через 2 недели дозу препаратов увеличивали в 1,5-2 раза.

Эффективность проводимой терапии оценивали на основании клинических измерений АД и суточного мониторирования АД (СМАД) с расчетом общепринятых показателей [3]. Поражение органов-мишеней определяли по наличию микроальбуминурии (полуколичественным методом) и гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), которую выявляли при

эхокардиографии с использованием в качестве отрезной точки значений 95 перцентиля индекса массы миокарда ЛЖ [8].

Результаты: Всем пациентам медикаментозные методы лечения сочетали с немедикаментозными, основным принципом которых дети были обучены в функционирующих на базе больницы «Школе больного с АГ» и «Школе пациента с избытком веса» по разработанной методике. По данным клинических измерений уже на 14 день в сравниваемых группах отмечалось сопоставимое снижение показателей систолического АД (САД), а уровень диастолического АД (ДАД) более эффективно контролировал лизорил. При этом нормализация САД на фоне диована и ДАД на фоне лизорила зарегистрирована у подростков, получавших дополнительно сиофор.

Динамика показателей СМАД через месяц лечения лизорилом и диованом, представленная в таблице 1, свидетельствует, что у детей обеих групп отмечалось сопоставимое снижение среднесуточного САД (на 11% и 8% от исходного уровня соответственно, $p < 0,05$). Средний уровень ДАД в ходе лечения более значительно снижался на фоне лизорила (-9%, $p < 0,05$), а частота сердечных сокращений практически не отличалась в обеих группах.

Среднедневные значения САД в процессе лечения лизорилом и диованом снижались на 10-12% от исходного уровня ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением (или нормализацией) индекса времени гипертензии. Средний уровень дневного ДАД и индекс времени гипертензии также статистически значимо снижался в обеих группах, хотя степень этого снижения была несколько более выражена при лечении лизорилом (-11% против -9%, $p > 0,05$). Динамика средненочных показателей в целом была аналогична среднедневным: при сопоставимом снижении САД в исследуемых группах (на 9-10% от исходного уровня, $p < 0,05$), ДАД снижалось только на фоне терапии лизорилом.

Таблица 1.

Динамика показателей СМАД у подростков с МС
при различных вариантах антигипертензивной терапии

Параметры	Группа лизорила n=10	Группа диована n=10
-----------	----------------------	---------------------

	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Среднесуточные показатели				
САД, мм.рт.ст.	132,7±3,1	117,6±2,8*	131,4±3,5	121,5±3,0* [◊]
ДАД, мм.рт.ст.	78,3±1,8	71,5±2,4*	78,6±1,8	74,1±2,3
ЧСС в мин.	75,4±2,5	75,0±2,6	74,6±2,7	76,9±2,1
Среднедневные показатели				
САД, мм.рт.ст.	137,8±3,5	121,4±3,3*	139,4±3,4	125,3±3,2*
ДАД, мм.рт.ст.	84,3±2,2	75,2±2,6* [◊]	83,7±2,1	76,1±2,3*
Индекс времени САД, %	53,6±4,7	22,8±3,9*	52,5±6,3	24,2±4,0*
Индекс времени ДАД, %	32,2±5,0	20,2±3,2*	33,7±4,5	25,2±3,6*
ЧСС в мин	86,8±3,6	88,3±3,2	85,1±4,2	87,0±4,5
Средненочные показатели				
САД, мм.рт.ст.	122,7±3,2	110,2±3,1*	120,5±3,8	109,6±3,3*
ДАД, мм.рт.ст.	76,4±2,2	69,4±2,1*	74,3±2,3	69,7±2,4
Индекс времени САД, %	48,4±6,5	27,1±5,2*	47,1±7,5	38,3±5,4*
Индекс времени ДАД, %	27,2±5,1	13,2±4,0*	26,5±6,2	18,6±5,1*
ЧСС в мин	66,1±2,1	65,0±2,2	64,3±2,1	65,4±2,5

Примечание: * - отличия от исходных данных достоверны при $p < 0,05$ (парный t-критерий Стьюдента), САД – систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Весьма важным является факт статистически значимого снижения на фоне терапии пульсового АД (независимого фактора сердечно-сосудистого риска), как на фоне терапии лизорилом (с $53,3 \pm 1,2$ до $45,1 \pm 0,9$ мм.рт.ст.), так и при лечении диованом (с $53,7 \pm 1,1$ до $48,2 \pm 0,8$ мм.рт.ст.). При этом уменьшение пульсового АД было несколько более выраженным в группе ингибитора АПФ.

Существенным мы считаем и нормализацию под влиянием лизорила вариабельности АД, повышение которой также отягощает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Средние значения вариабельности систолического АД снизились в группе лизорила с $16,3 \pm 0,6$ до $12,5 \pm 0,7$ мм.рт.ст. в дневное и с $13,7 \pm 0,6$ до $10,0 \pm 0,7$ мм.рт.ст. в ночное время ($p < 0,05$). Значения вариабельности ДАД на фоне терапии лизорилом составили $9,8 \pm 0,4$ против

12,4±0,5 мм.рт.ст. в дневное и 8,6±0,6 против 10,8±0,5 мм.рт.ст. в ночное время суток ($p<0,05$). При этом более выраженное уменьшение вариабельности АД было достигнуто у пациентов, получавших дополнительно сиюфор.

Использование лизорила улучшало суточный профиль АД, увеличивая процент больных, имевших адекватное снижение систолического и/или диастолического АД в ночные часы с 10 до 60% ($p<0,05$), тогда как на фоне диована имелась лишь тенденция к увеличению доли *dipper* (20% против 50% исходно, $p>0,05$).

Уже через 3 месяца АГ терапия приводила к сопоставимому уменьшению среднего значения индекса массы миокарда ЛЖ с 36,7±1,7 до 32,1±1,5 г/м^{2,7} на фоне лизорила ($p<0,05$) и с 35,9±0,9 до 33,4±1,3 г/м^{2,7} на фоне диована ($p<0,05$), а также частоты выявления гипертрофии миокарда ЛЖ с 30% до 0% под влиянием лизорила ($p<0,05$) и с 30% до 10% под влиянием диована ($p>0,05$). Выраженность микроальбуминурии, напротив, более эффективно уменьшал диован, на фоне которого микроальбуминурия не определялась ни у одного пациента, тогда как исходно (разной степени выраженности) имела место у 3 детей. В группе лизорила микроальбуминурия исходно определялась у 2 больных и сохранялась через 3 месяца лечения у одного ребенка.

Общая эффективность терапии ингибиторами АПФ и БРА была сопоставима, составив соответственно 60% и 50%. Пациентам с отсутствием эффекта от монотерапии исследуемыми препаратами, большинство из которых имели II степень АГ и высокий кардиоваскулярный риск (курящие, с отягощенной наследственностью, поражением органов-мишеней), потребовалось подключение второго антигипертензивного препарата.

В целом, назначение ингибитора АПФ, и БРА было достаточно безопасным. Бессимптомные эпизоды гипотонии, по данным СМАД, имели по одному ребенку как в группе диована, так и в группе лизорила. Но на фоне лечения лизориллом у одного подростка были зафиксированы жалобы на кашель без катаральных явлений. При использовании диована осложнений не

отмечено. Ни у одного обследуемого в процессе лечения не выявлено повышения уровня гликемии и ухудшения составляющих липидного спектра, напротив, у 50-75% пациентов в каждой группе отмечено улучшение регистрируемых показателей, особенно при дополнительном использовании сиофора (таблица 2).

Таблица 2.

Динамика лабораторных показателей у подростков с МС

Показатель	До лечения	Группа диована		Группа лизорила	
		без сиофора	с сиофором	без сиофора	с сиофором
Глюкоза, моль/л	5,2±0,4	4,9±0,5	4,4±0,2*	4,8±0,3	4,3±0,3*
Индекс НОМА	3,9±0,5	2,4±0,3*	1,9±0,2*	2,6±0,1*	2,0±0,1*
Холестерин, ммоль/л	5,7±0,4	5,0±0,6	4,3±0,2*	5,1±0,5	4,2±0,3*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,0 5	1,1±0,05	1,4±0,06	1,2±0,06	1,3±0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,0 7	0,8±0,05	0,7±0,07*	0,9±0,08	0,7±0,06*

Примечание: * - отличия от исходных данных достоверны при $p < 0,05$ (парный t-критерий Стьюдента), ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Выводы:

- блокатор рецепторов ангиотензина диован не имеет преимуществ перед представителем группы ингибиторов АПФ лизорилом в плане контроля артериального давления у подростков с метаболическим синдромом,
- диован уступает лизорилу в способности нормализовать суточный профиль АД и уменьшать признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, но полностью устраняет микроальбуминурию и не оказывает побочных эффектов, типичных для лизорила,
- дополнительное использование сиофора независимо от применяемого антигипертензивного средства позволяет более эффективно контролировать уровень артериального давления и метаболические показатели,

- блокаторы рецепторов ангиотензина являются препаратами выбора у подростков с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией и при непереносимости ингибиторов АПФ и/или наличии ограничений к их приему.

Литература:

1. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е.Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 227с.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. М.Изд-во «Информатик», 1999. с. 126-148.
3. Российские рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр)». Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России Москва 2008, 42 С.
4. Atabek M.E., Pirgon O.B.H. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(4):339–348.
5. Berkowitz R.L., Wadden T.A., Tershakovec A.M., Cronquist J.L. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial *JAMA* 2003; 289 (14):1805-1812.
6. Brandão A.P., Brandão A.A., de Magalhães M.E., Pozzan R. Management of metabolic syndrome in young population. *Am J Ther* 2008;15:356–361.
7. Coopen A.M., Risser J.A., Vash P.D. Metabolic syndrome resolution in children and adolescents after 10 week of weight loss. *J Cardiometab Syndr.* 2008;3:205–210.
8. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:1907–1911
9. Gardner M, Gardner DW, Sowers JR. The cardiometabolic syndrome in the adolescents *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;4:964–968.

10. Israili ZH, Lyoussi B, Hernández-Hernández R, Velasco M. Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients. *Am J Ther* 2007;14:386–402.
11. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. An American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism) *Circulation* 2003;107:1448-1648.
12. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM et al. Systolic Blood Pressure in Childhood Predicts Hypertension and Metabolic Syndrome Later in Life. *Pediatrics* 2007;119(2):237–246.