

**УДК 616.12–008.331**

**Умурзакова Н.С., Худойбердиева М.Дж, Умарова М.М.**

**Кафедра фармакологии и клинической фармакологии**

**Андижанский государственный медицинский институт**

## **ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме:**Метаболический синдром - состояние, патофизиологические изменения при котором достаточно хорошо изучены. В последние два десятилетия изменилось представление о роли и функциях жировой ткани, которую теперь рассматривают не только как орган эндокринной регуляции энергетического баланса, но и как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии.

При избыточной массе тела также происходит инфильтрация адипоцитов макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Выраженность этого воспаления четко коррелирует со степенью ожирения. Поскольку воспалительная реакция происходит в ткани, доля которой может составлять до 50% и более от всей массы тела, предположение системных проявлений становится закономерным. То есть локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабо выраженным системным воспалением.

**Ключевые слова:** антигипертензивные препараты, воспаления, метаболический синдром.

***Umurzakova N.S., Khudoyberdieva M.J., Umarova M.M.***

***Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology***

***Andijan State Medical Institute***

## **INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE MARKERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

**Resume:** Metabolic syndrome is a condition in which pathophysiological changes are fairly well understood. In the last two decades, the idea of the role and functions of adipose tissue has changed, which is now considered not only as an organ of endocrine regulation of energy balance, but also as an integral link between the formation of metabolic disorders and cardiovascular pathology.

With overweight, adipocyte infiltration by macrophages also occurs with the subsequent development of inflammatory reactions, as a result of which the metabolic activity of adipose tissue changes. The severity of this inflammation clearly correlates with the degree of obesity. Since the inflammatory reaction occurs in tissue, the proportion of which can be up to 50% or more of the total body weight, the assumption of systemic manifestations becomes logical. That is, local inflammatory processes in adipose tissue are accompanied by chronic mild systemic inflammation.

**Key words:** antihypertensive drugs, inflammation, metabolic syndrome.

**Актуальность.** Вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора ЛС при различных заболеваниях имеют особую актуальность. Это определяется, с одной стороны, расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества новых ЛС, с другой - увеличением распространенности различных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого внимания к контролю эффективности и профилю безопасности ЛС[4,6,7].

Метаболический синдром (МС) представляет собой чрезвычайно важную и актуальную проблему, которая носит не только медицинский, но и социальный характер. Обусловлено это теми серьезными осложнениями, с которыми ассоциировано данное состояние[2,7]. Наличие МС в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений как у мужчин, так и у женщин. В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост

распространенности МС, который объединяет в себе комплекс сердечно-сосудистых факторов риска: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность. По данным различных авторов, среди лиц старше 30 лет распространенность МС составляет 10-30%, причем у женщин МС встречается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [1,3,5].

**Цель исследования.** Обосновать эффективность применения антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом на основе оценки их влияния на маркеры воспаления и инсулинорезистентность.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 111 больных (мужчины - 53, женщины -58), имеющих АГ 1-2 степени и МС. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты исследования.** Исходные показатели маркеров воспаления и инсулинорезистентности у больных АГ с метаболическим синдромом.

У больных АГ с МС исходный уровень ЪвСРБ составил 3,37 (2,3;6,4) мг/л, что на 36,5% выше аналогичного показателя в группе контроля ( $p=0,001$ ). Уровень 1САМ-1 исходно составил 331,6 (297,3;396,4) нг/мл, что достоверно выше на 29,2% аналогичного показателя в группе контроля ( $p=0,003$ ). Исходный показатель индекса НОМА составил 3,82 (2,93;4,40), что превышает аналогичный показатель на 45,3% ( $p=0,006$ )

Выявлены достоверные половые различия: уровень ЪбСРБ у женщин был достоверно выше и составил 3,43 (2,74;6,31) мг/л, у мужчин - 3,17 (2,12;5,64) мг/л ( $p=0,02$ ). Активность ЪбСРБ у женщин в постменопаузе составила 3,49 (2,59;7,0) мг/л и достоверно превышала аналогичный показатель в группе женщин до менопаузы 3,29 (2,63;6,38) мг/л ( $p=0,04$ ). Активность ЪвСРБ у женщин в постменопаузе была достоверно выше, чем

у мужчин ( $p=0,03$ ). Курящие больные имели достоверно более высокую активность ИБСРБ 4,08 (2,96;7,04) мг/л по сравнению с некурящими лицами 2,92 (1,78;4,70) мг/л ( $p=0,001$ ). Не были достоверными различия активности ЪЭСРБ в зависимости от степени повышения АД ( $p=0,74$ ). При наличии нарушений углеводного обмена уровень ЪЭСРБ был достоверно выше ( $p=0,021$ ).

Уровень 1САМ-1 достоверно не различался у мужчин и женщин: 327,83 (276,47;365,9) нг/мл и 332, 2 (298,09;396,37) нг/мл соответственно ( $p=0,78$ ). Женщины в постменопаузальном периоде имели тенденцию к более высокому уровню 1САМ-1 по сравнению с группой женщин в доменопаузальном периоде ( $p=0,07$ ). Выявлено достоверное повышение активности 1САМ-1 у курящих больных 344,23 (301,22;400,3) нг/мл по сравнению с некурящими 316,68 (268,92;376,2) нг/мл ( $p=0,005$ ). Степень АГ не оказывала достоверного влияния на активность 1САМ-1 ( $p=0,09$ ). Наличие нарушений углеводного обмена также не влияло достоверно на уровень 1САМ-1 ( $p=0,62$ ).

Индекс НОМА достоверно не различался у мужчин и женщин: 3,78 (2,85;4,37) и 3,91 (3,10;4,52) соответственно ( $p=0,76$ ). Индекс НОМА у женщин в менопаузальном периоде был достоверно выше: до менопаузы 3,44 (2,63;4,15) и в постменопауде 4,02 (3,24;4,72) ( $p=0,044$ ). При этом индекс НОМА у женщин до менопаузы был достоверно ниже по сравнению с мужчинами ( $p=0,035$ ). Отмечена тенденция к повышению инсулинерезистентности у курящих больных по сравнению с некурящими лицами ( $p=0,062$ ). При наличии нарушений углеводного обмена показатель инсулинерезистентности был достоверно выше ( $p=0,038$ ).

Корреляционный анализ взаимосвязей биохимических маркеров с факторами сердечно-сосудистого риска и другими параметрами выявил достоверные прямые связи ЪЭСРБ с курением ( $r=0,28$ ,  $p=0,001$ ), женским полом ( $r=0,30$ ,  $p=0,023$ ), менопаузой ( $r=0,32$ ,  $p=0,016$ ), 1САМ-1( $r=0,35$ ,

$p=0,009$ ), возрастом ( $r=0,38$ ,  $p=0,002$ ), ИМТ ( $r=0,43$ ,  $p=0,004$ )

Влияние антигипер тензивных препаратов на маркеры воспаления у больных АГ с метаболическим синдромом.

Однофакторный дисперсионный анализ (АБЮУА) показал, что исходно уровень ІвСРБ в 4-х группах статистически не различался ( $p=0,73$ ). При внутригрупповом сравнении (критерий Уилкоксона) под влиянием зофеноприла, периндоприла и небиволола в течение 12 недель выявлено достоверное снижение уровня ІэСРБ на 13,4% (с 3,35 (2,25; 6,31) мг/л до 2,9(1,34; 3,68) мг/л ( $p=0,043$ )), на 17,3% (с 3,23 (2,73; 4,59) мг/л до 2,67 (2,35; 3,89) мг/л ( $p=0,04$ )) и на 27% (hsCPB с 3,15 (2,0;4,18) мг/л до 2,3 (1,18; 4,03) мг/л ( $p=0,001$ )), соответственно. При лечении эналаприлом отмечена тенденция к снижению активности hsCPB, не достигшая статистической значимости: с 3,21 (2,6;4,62) мг/л до 2,98 (1,43; 3,9) мг/л ( $p=0,08$ ).

При межгрупповом сравнении (ANOVA) через 12 недель лечения выявлены достоверные различия между группами по динамике снижения уровня hsCPB ( $p=0,003$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) статистически значимых различий между группами зофеноприла и периндоприла по динамике снижения уровня hsCPB через 12 недель лечения выявлено не было ( $p=0,7$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы небиволола с группами зофеноприла и периндоприла выявлено статистически значимое преимущество небиволола по влиянию на снижение активности hsCPB ( $p=0,009$  и  $p=0,004$  соответственно).

При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) групп зофеноприла и периндоприла с группой эналаприла выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла и периндоприла по влиянию на снижение активности hsCPB ( $p=0,04$  и  $p=0,01$  соответственно).

При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы небиволола с группой эналаприла выявлено высокодостоверное преимущество небиволола по влиянию на снижение активности hsCPB ( $p<0,001$ ).

Аналогичные изменения были выявлены и в отношении динамики уровня ICAM-1. Исходно при межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) уровень ICAM-1 не различался ( $p=0,58$ ). Под влиянием зофеноприла, периндоприла и небиволола через 12 недель лечения выявлено достоверное снижение активности ICAM-1 ( $p=0,045$ ,  $p=0,036$  и  $p=0,044$ , соответственно), на фоне лечения эналаприлом выявлена тенденция к снижению, не достигшая статистической значимости ( $p=0,07$ ) (критерий Уилкоксона).

При межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) через 12 недель лечения выявлено достоверное отличие друг от друга по динамике снижения уровня ICAM-1 ( $p=0,04$ ). При межгрупповом сравнении 3-х групп (ANOVA) зофеноприла, периндоприла и небиволола через 12 недель лечения достоверных отличий друг от друга по динамике снижения уровня ICAM-1 не обнаружено ( $p=0,09$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) групп зофеноприла, периндоприла и небиволола с группой эналаприла выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла, периндоприла и небиволола по влиянию на снижение активности ICAM-1 ( $p=0,04$ ,  $p=0,03$  и  $p<0,05$  соответственно).

Влияние антгипертензивных препаратов на показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обменов у больных АГ с метаболическим синдромом.

Показатели глюкозы натощак и инсулина, которые являются основой для расчета индекса НОМА, снизились на фоне ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла, имели тенденцию к снижению на фоне эналаприла и небиволола. Отмечена тенденция к снижению уровня

глюкозы сыворотки крови через 2 часа после приема 75г глюкозы под влиянием приема всех трех ИАПФ. При межгрупповом сравнении 3-х групп (ANOVA) зофеноприла, периндоприла и эналаприла через 12 недель лечения достоверных отличий друг от друга по динамике снижения показателя глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и инсулина не выявлено ( $p=0,06$ ,  $p=0,06$ ,  $p=0,07$ , соответственно).

Под влиянием зофеноприла, периндоприла и эналаприла выявлено достоверное снижение индекса НОМА на 34,2% (с 3,71 (2,8;4,2) до 2,44 (1,56;3,3) ( $p=0,0064$ )), на 15,6% (с 3,34 (2,6;4,0) по 2,82 (1,9;3,84) ( $p=0,01$ )) и на 16,9% (с 3,9 (2,9; 4,5) до 3,24 (2,72;3,96) ( $p=0,03$ )), соответственно (критерий Уилкоксона). Изменения индекса НОМА под влиянием небиволола не выявлены: 3,75 (2,7;4,3) до лечения и 3,4 (2,5;4,1) через 12 недель терапии ( $p=0,62$ ) (критерий Уилкоксона).

При межгрупповом сравнении 4-х групп (ANOVA) через 12 недель лечения выявлено достоверное отличие друг от друга по динамике снижения индекса НОМА ( $p=0,035$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы зофеноприла с группами периндоприла и эналаприла было выявлено статистически значимое преимущество зофеноприла по влиянию на индекс НОМА ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ , соответственно). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) статистически значимых различий между группами эналаприла и небиволола по динамике снижения показателя индекса НОМА через 12 недель лечения выявлено не было ( $p=0,08$ ). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) различий группы периндоприла с группами эналаприла и небиволола по снижению показателя индекса НОМА через 12 недель лечения было выявлено преимущество периндоприла ( $p=0,045$  и  $p<0,05$ , соответственно). При межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) группы зофеноприла с группой небиволола выявлено

высокодостоверное преимущество зофеноприла по влиянию на снижение активности индекса НОМА ( $p<0,001$ ).

Анализ влияния изученных антигипертензивных препаратов на показатели липидного профиля показал отсутствие достоверной динамики большинства оцениваемых параметров во всех группах наблюдения, за исключением достоверного снижения уровня ТГ на 15,6% на фоне зофеноприла ( $p=0,04$ ) и на 19,9% на фоне периндоприла ( $p=0,047$ ).

Небиволол не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов и на его фоне была отмечена тенденция к повышению уровня ХС ЛВП с 1,1 (0,98; 1,43) ммоль/л до 1,35 (1,12;1,82) ммоль/л ( $p=0,055$ ) (критерий Уилкоксона).

Антигипертензивная эффективность и влияние на качество жизни антигипертензивных препаратов

Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) по данным «оффисных» измерений через 12 недель лечения был достигнут у 75,8% (22) больных на терапии зофеноприлом; у 78,3% (18) больных на терапии периндоприлом; у 69,2% (18) больных на терапии эналаприлом и у 74% (20) больных на терапии небивололом.

Поданным офисного измерения АД максимальная степень снижения САД была в группе периндоприла и составила -20,0 (7,5;26,5) мм рт.ст., минимальная в группе эналаприла —10,0 (0;20,0) мм рт.ст. Степень снижения ДАД была сопоставимо одинакова во всех группах. ЧСС достоверно не изменилась на фоне ИАПФ и статистически значимо снизилась у больных, получавших небиволол с  $74,9\pm10,6$  до и  $62,4\pm6,2$  в 1 минуту через 12 недель лечения ( $p<0,005$ ).

Результаты СМАД подтверждают антигипертензивную эффективность всех изученных препаратов и достоверное снижение средних САД и ДАД во все временные промежутки, наиболее значимые на фоне ингибиторов АПФ периндоприла и зофеноприла. Достоверное

снижение среднесуточных значений ЧСС отмечено в группе пациентов, принимавших небиволол - с  $77,1 \pm 9,4$  уд./мин до  $71,3 \pm 8,3$  уд./мин ( $p=0,002$ ).  
Также по результатам СМАД

отмечено улучшение суточного профиля АД: через 12 недель лечения количество больных с нормальным суточным профилем увеличилось в группе зофеноприла на 20,7%, в группе периндоприла на 21,8%, в группе эналаприла на 15,4% и в группе небиволола на 18,6%. Одновременно с этим доля больных с нарушениями суточного профиля на фоне терапии зофеноприлом, периндоприлом, эналаприлом и небивололом уменьшилась: «pop-dipper» на 17,3%, 13%, 11,6% и 7,5% соответственно, «night-peaker» - на 3,4%, 8,8%, 7,6% и 7,4% соответственно.

Клиническое состояние больных АГ в сочетании с ожирением оценивалось по опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью». До назначения терапии суммарный балл по опроснику составил  $29,51 \pm 7,46$  балла. Оценка общего самочувствия по ВАШ составила  $65,9 \pm 14,8$  мм, оценка самочувствия, связанного с наличием АГ, составила  $69,75 \pm 17,22$  мм. На фоне антигипертензивной терапии у всех больных было отмечено улучшение показателей, характеризующих качество жизни. Средний балл по анкете «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» достоверно снизился во всех группах, что свидетельствует об уменьшении выраженности симптомов, связанных с АГ. На фоне терапии зофеноприлом, периндоприлом и небивололом отмечено достоверное уменьшение суммарного балла по опроснику, улучшение оценки общего самочувствия и самочувствия, связанного с АГ по ВАШ - «термометру». На фоне терапии эналаприлом отмечено достоверное уменьшение суммарного балла по опроснику и тенденция к улучшению оценки общего самочувствия

Уровень 1САМ-1 на фоне применения всех антигипертензивных препаратов имел тенденцию к снижению, не достигшую статистической значимости как в группах мужчин, так и в группах женщин.

В группе зофеноприла выявлено достоверное уменьшение индекса инсулинерезистентности как у мужчин с 3,67 (2,75;4,1) до 2,06 (1,35;2,86) ( $p=0,001$ ), так и у женщин с 3,8 (2,86;4,31) до 2,86 (1,97;3,2) ( $p=0,02$ ) ( $p$  между группами 0,10). Тенденция к снижению индекса НОМА выявлена при лечении периндоприлом в группе мужчин с 3,31 (2,52;3,72) до 2,81 (1,94;3,09) и в группе женщин с 3,36 (2,53;3,7) до 2,79 (1,94;3,02) ( $p=0,06$  в обеих группах,  $p$  между группами 0,92). Под влиянием эналаприла индекс НОМА достоверно снижался в группе мужчин с 3,82 (2,84;4,4) до 3,16 (2,23;3,57) ( $p=0$ , ( $p=0,07$ ) ( $p$  между группами 0,57).04), и имел тенденцию к снижению в группе женщин с 4,09 (3,26;4,68) до 3,51 (2,59;3,86). Достоверных изменений индекса инсулинерезистентности под влиянием небиволола не выявлено ни в группе мужчин, ни в группе женщин.

Таким образом, оценка динамики воспалительных показателей и инсулинерезистентности под влиянием лечения зофеноприлом, периндоприлом, эналаприлом и небивололом в зависимости от тендерных различий выявила однонаправленное изменение указанных параметров без статистически значимых отличий.

**Вывод.** Результаты работы показали, что у больных АГ с МС более значительно повышены уровни маркеров воспаления и инсулинерезистентности по сравнению с больными АГ без МС.

Доказано, что, наряду с высокой антигипертензивной эффективностью ингибиторы АПФ зофеноприл, периндоприл, эналаприл и высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол обладают дополнительными плейотропными свойствами и могут быть использованы для фармакологической коррекции нарушений активности маркеров воспаления и инсулинерезистентности.

Обоснована эффективность применения антигипертензивных препаратов у больных АГ с МС на основе изучения их влияния на маркеры воспаления и инсулинерезистентность.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

- 1.Морозова Т.Е., Андрушишина Т.Е., Латыйпова Е.Р. Значение определения биомаркеров для вторичной медикаментозной профилактики артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Материалы конференции, 12 апреля 2013. - №12. - С. 72.
- 2.Латыйпова Е.Р., Морозова Т.Е. Активность С-реактивного белка у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, под влиянием небиволола // Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 15-19 апреля 2013.-С.91.
- 3.Кузьмина Е.Р., Морозова Т.Е. Влияние антигипертензивной терапии на маркеры воспаления и инсулинерезистентности у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Врач-аспирант. - 2014. - № 4.3 (65). - С. 388- 394.
- 4.Boden-Albala B, Suzuki T, Hirata K et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). Am Heart J., 2008, Aug., 156 (2): 405-10.
- 5.Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med, 2000, 342: 905-912.
- 6.Sharma AM, Pischedda T, Hardt S et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain:systematic analysis. Hypertension, 2001, 37: 250-254.

7.Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. Curr. Med. Res. Opin., 2010, Mar., 26 (3): 615-29.