

На правах рукописи

ПАЛАШКИН
Роман Витальевич

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАННЕГО
СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Недогода Сергей Владимирович

Официальные оппоненты: **Конради Александра Олеговна**,
доктор медицинских наук, профессор, член –
корреспондент РАН, ФГБУ «Национальный
исследовательский медицинский центр им. В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения РФ,
заместитель генерального директора по научной
работе
Остроумова Ольга Дмитриевна,
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ
ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И.
Евдокимова» Министерства здравоохранения
РФ, кафедра факультетской терапии и
профболезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «**Кубанский государственный
медицинский университет**» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
г.Краснодар

Защита состоится « ___ » _____ 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Кардиоваскулярный риск связан с артериальной гипертензией, ожирением, нарушениями углеводного, липидного, пуринового обменов, которые влияют на сосудистый возраст (Peter Nilsson, 2013; Kotsis, 2011; Laurent, 2015). Процесс нормального сосудистого старения может быть ускорен кумулятивным воздействием различных факторов, которые повреждают артериальную стенку (Kotsis et al. 2011; Dantas, 2012). Артериальная стенка может «стать старше» своего хронологического возраста, отражая адаптивные процессы, запущенные различными повреждающими факторами, что в конечном итоге приводит к возрастанию риска ССЗ (Vlachopoulos et al. 2015).

Старение сосудов – процесс, связанный с увеличением артериальной жесткости, ремоделированием сосудов, маркером которых является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) (Nilsson P., 2015). Прирост СРПВ на 1 м/с увеличивает риск всех сердечно-сосудистых событий, включая смерть, на 14-15% (Vlachopoulos at al., 2010).

В эпидемиологических исследованиях выявлена высокая частота распространенности синдрома раннего сосудистого старения среди населения. В крупном исследовании (Mourad., 2010) распространенность синдрома раннего сосудистого старения была оценена в общей популяции населения и оказалась сходной и часто встречаемой как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 40 лет. Средний расчетный сосудистый возраст был более чем на 5 лет выше паспортного. Сходные данные были получены в исследовании OPTIMO (Botto F., 2018). Существует большое количество исследований о негативном влиянии компонентов метаболического синдрома (МС) на эластические свойства артерий, однако в научной литературе недостаточно данных о вкладе каждого компонента МС в формирование раннего сосудистого старения, а также их влияния на сосудистый возраст в различные периоды жизни (Wanda R., 2017; Poon A., 2015; Kim M., 2017).

Таким образом, проблема раннего сосудистого старения на сегодняшний день представляется крайне актуальной. В настоящее время начались поиски новых и анализ существующих лекарственных препаратов, которые смогут замедлить процессы раннего сосудистого старения.

Проведение сравнительного исследования по влиянию немедикаментозной и медикаментозной (гипотензивной, гиполипидемической, гипогликемической) терапии на сосудистый возраст представляется важной научной задачей, решение которой позволит оптимизировать терапию пациентов с МС в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования

Оценить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС и разработать оптимальную медикаментозную стратегию коррекции данного состояния.

Задачи исследования

1. Изучить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС;
2. Оценить влияние компонентов метаболического синдрома на возраст сосудов (СВ) в различных возрастных группах;
3. Оценить возможности немедикаментозной терапии (диетотерапия, физические нагрузки) в снижении СВ и её влияние на компоненты МС;
4. Оценить возможности монотерапии метформином в снижении СВ и её влияние на компоненты МС;
5. Оценить возможности эмпаглифлозина в снижении СВ и его влияние на компоненты МС;
6. Оценить возможности фиксированного комбинированного препарата лизиноприл + амлодипин + розувастатин в снижении СВ и его влияние на компоненты МС.

Научная новизна

Новизна исследования состоит в оценке наличия и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения при МС; влияния компонентов МС на сосудистое старение у лиц различного возраста; анализе возможности различных медикаментозных и немедикаментозных стратегий лечения влиять на СВ и компоненты МС.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам исследования выявлена высокая распространенность раннего сосудистого старения (82,1%) среди пациентов с МС. Исследование подтвердило, что синдром раннего сосудистого старения достоверно связан с повышением показателей сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (цПД и ИА).

Исследование показало, что в разные возрастные периоды компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании сосудистой жесткости.

Диссертационная работа показала, что не все исследуемые методы терапии МС эффективны в снижении раннего сосудистого старения. Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать дифференцированный алгоритм коррекции артериальной ригидности у пациентов при МС с различными исходными характеристиками.

Результаты исследования включены в материал лекций и практических занятий для слушателей факультета постдипломного образования и факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава РФ. Предложенные методы обследования и алгоритм выбора терапии для пациентов с МС и ранним сосудистым старением внедрены в практическую деятельность кардиологического и эндокринологического отделений, а также используются в работе врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов поликлиники ГБУЗ ВОКБ №3.

Методология исследования

Исследование было выполнено в два этапа – теоретический и экспериментальный. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу

литературных данных о взаимосвязи между компонентами МС и синдромом раннего сосудистого старения, а также эффективности немедикаментозной, антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии в обеспечении снижения сосудистой жесткости (ангиопротекции) в изучаемых условиях. Задачей научного наблюдения стало изучение наличия и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения среди пациентов с МС, а также влияния компонентов МС на параметры сосудистого старения в различных возрастных группах. В ходе экспериментального этапа проведено сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части исследования было основано на принципах биоэтики и надлежащей клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. МС способствует развитию раннего сосудистого старения.
2. Компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании синдрома раннего сосудистого старения: а) в возрасте от 40 до 49 лет у мужчин ключевой вклад в формировании раннего сосудистого старения вносят АГ, ожирение и гиперлипидемия в равной степени; у женщин АГ и гиперлипидемия; б) от 50 до 54 лет у мужчин - ожирение и дислипидемия, у женщин – дислипидемия и АГ; в) от 55 до 59 лет у мужчин – дислипидемия; у женщин – дислипидемия, в меньшей степени АГ; г) от 60 до 64 лет у мужчин – дислипидемия; у женщин – дислипидемия, в меньшей степени АГ; д) в возрасте старше 65 лет – дислипидемия.
3. Синдром раннего сосудистого старения достоверно ассоциирован не только с увеличением СРПВкф, но и с повышением цПД и ИА.
4. В условиях реальной клинической практики традиционная терапия МС - немедикаментозные методы (соблюдение диеты и аэробные физические

нагрузки) и метформин в дозе 2000 мг/сут - не улучшает эластических свойств артериальной стенки и сосудистый возраст.

5. Добавление эмпаглифлозина 25 мг/сутки к исходной терапии (метформин не менее 6 мес) СД 2 типа с показателями HbA1c $\geq 7,5\%$, но $< 9\%$ на фоне МС вызывает достоверное снижение ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%, $p < 0,05$), что обеспечивает высокий уровень ангиопротекции у данной когорты пациентов.
6. Перевод пациентов с МС и АГ, ранее получающих двойную гипотензивную терапию и гиполипидемическую монотерапию (статины) не менее 6 месяцев, но не достигших целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), на «полипилл» - лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг обеспечивает достоверное улучшение показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (снижение СРПВкф на 14,7%, цПД на 11,9% и ИА на 14,4%, $p < 0,05$), что приводит к снижению сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, на 10,2%, $p < 0,05$.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, отражающих основное содержание работы, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 190 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четыре главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий 23 отечественных и 250 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей (зав. кафедрой д.м.н., профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2018 год.

Исследование состояло из двух этапов – теоретического и экспериментального. Критериями включения были: 1) мужчины и женщины в возрасте старше 40 лет; 2) диагностированный МС в соответствии с критериями IDF 2005 года; 4) возраст сосудов, рассчитанный по модифицируемой шкале SCORE на 3 года выше паспортного; 5) ИМТ ≥ 25 , но ≤ 35 кг/м²; 6) пациенты с АГ (в рамках МС), получающие 2-х компонентную гипотензивную терапию и гиполипидемическую (статины) терапию продолжительностью от 6 месяцев, но не достигшие целевых показателей АД $< 140/90$ мм рт. ст.; 7) пациенты с СД 2 типа (в рамках МС) и показателями HbA1c от 7,5% до 9%, получающие стабильную гипотензивную и/или гиполипидемическую терапию, а также монотерапию метформином не менее 6 месяцев до включения; 8) подписанное пациентом информированное согласие; 9) отсутствие противопоказаний к применяемым во время исследования препаратам.

На I этапе исследования изучали распространённость и степень выраженности сосудистого старения среди пациентов с МС, а также его взаимосвязь с параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики

(кфСРПВ, индекс аугментации и центральное пульсовое давление) и компонентами МС (АГ, уровни липидов крови, ИМТ). У 474 пациентов с диагностированным МС согласно критериям IDF 2005 г., и 30 здоровых добровольцев (группа контроля) было проведено физикальное обследование с определением окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ), измерением АД, биохимический анализ крови (липидный спектр, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза плазмы натощак), исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СРПВкф, ИА, цПД), определение СВ с использованием модифицируемых шкал SCORE и Framingham, ЭКГ, сбор анамнеза; у пациентов с СД 2 типа, находящихся на монотерапии метформином, дополнительно определялся уровень HbA1c.

На II этапе исследования, для изучения влияния различных режимов терапии на жесткость сосудов и их возраст, 200 пациентам, включенным в исследование, были проведены дополнительные исследования: определение индекса висцерального ожирения, СМАД, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), оценка уровней провоспалительных маркеров и адипокинов (С-реактивный белок и лептин), УЗДГ БЦА с измерением ТИМ. Далее 200 пациентов были разделены на 4 группы в зависимости от исходных параметров для участия в открытом проспективном сравнительном исследовании в параллельных группах общей продолжительностью 24 недели.

Первой группе пациентов с МС без СД 2 типа, возрастом сосудов на >3 года больше паспортного, находящихся на стандартной терапии без метформина, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был назначен метформин (Глюкофаж®) 1000 мг 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). В такой дозировке пациенты принимали препарат в течение 1-й недели исследования, со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза метформина была повышена до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

Второй группе пациентов с МС без СД 2 типа, возрастом сосудов на >3 года больше паспортного, находящихся на терапии без метформина, проводили коррекцию компонентов МС путем изменения образа жизни. Данная группа является группой сравнения для первой группы.

Третьей группе пациентов с МС с СД 2 типа и значениями HbA1c от 7,5% до 9%, возрастом сосудов на >3 года больше паспортного, находящихся на монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен эмпаглифлозин (Джардинс®) в дозировке 25 мг в сутки. У третьей группы нет группы сравнения.

Четвертой группе пациентов с МС и АГ, не достигших целевых показателей АД, возрастом сосудов на ≥ 3 года больше паспортного, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, назначенная ранее двухкомпонентная гипотензивная терапия и гиполипидемическая (статины) терапия была заменена на тройную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (10 мг + 5 мг + 20 мг) (Эквимер®). У четвертой группы нет группы сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего диссертационного исследования была выявлена высокая распространенность раннего сосудистого старения (82,1%) среди пациентов с МС. У пациентов в возрасте от 40 до 49 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) САД как у мужчин, так и у женщин ($r=0,58$ против $r=0,53$ соответственно, $p<0,05$); 2) ИМТ у мужчин ($r=0,53$, $p<0,05$); 3) ОХ как у мужчин, так и у женщин ($r=0,54$ против $r=0,47$ соответственно, $p<0,05$); 4) СРПВкф у мужчин и женщин ($r=0,61$ против $r=0,57$ соответственно, $p<0,05$) (рисунок 1).

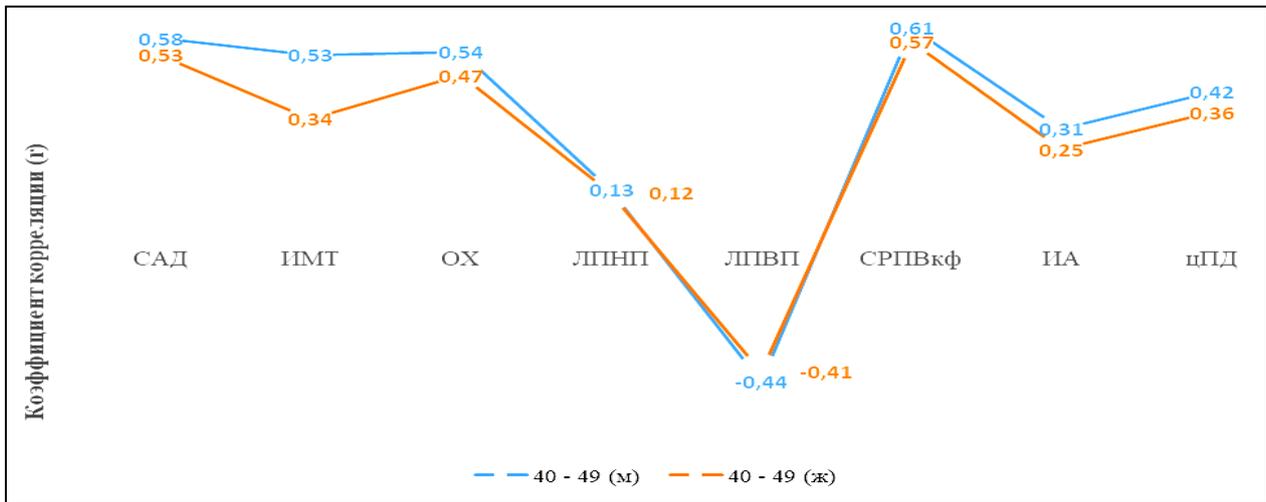


Рисунок 1. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет.

В возрасте от 50 до 54 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) САД как у мужчин, так и у женщин ($r=0,49$ против $r=0,48$ соответственно, $p<0,05$); 2) ИМТ у мужчин ($r=0,48$, $p<0,05$); 3) ОХ в большей степени у женщин, чем у мужчин ($r=0,61$ против $r=0,53$, $p<0,05$); 4) ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ($r=-0,49$ против $r=0,47$ соответственно, $p<0,05$); 5) СРПВкф как у мужчин, так и у женщин ($r=0,59$ против $r=0,64$ соответственно, $p<0,05$); 6) цПД у мужчин ($r=0,45$, $p<0,05$) (рисунок 2).

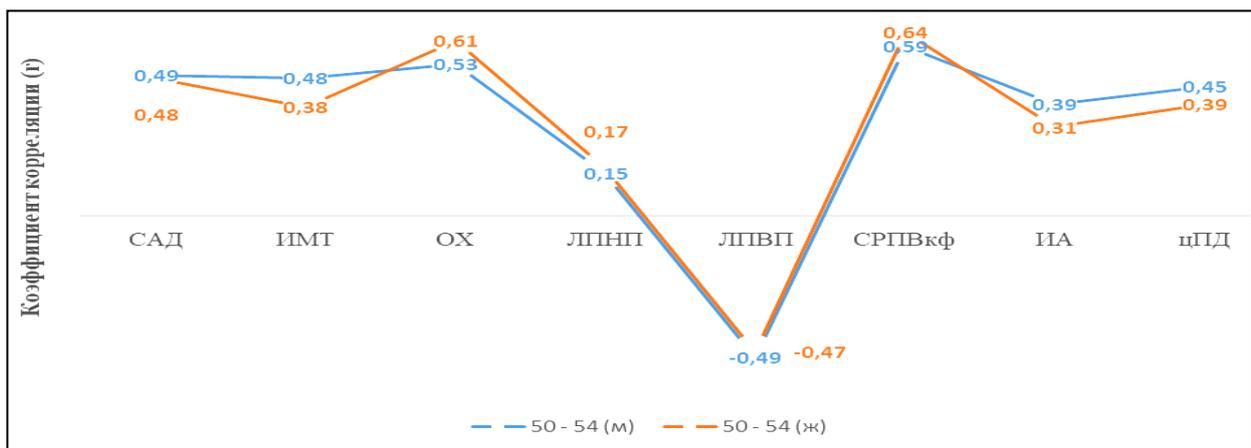


Рисунок 2. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет.

У пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем САД у женщин ($r=0,5$, $p<0,05$); 2) ИМТ у мужчин ($r=0,45$, $p<0,05$); 3) уровнем ОХ как у мужчин, так и у женщин ($r=0,55$ против $r=0,58$ соответственно, $p<0,05$); 4) уровнем ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ($r=-0,59$ против $r=-0,49$ соответственно, $p<0,05$); 5) СРПВкф у мужчин и женщин ($r=0,69$ против $r=0,71$ соответственно, $p<0,05$); 6) цПД у мужчин ($r=0,49$, $p<0,05$) (рисунок 3).

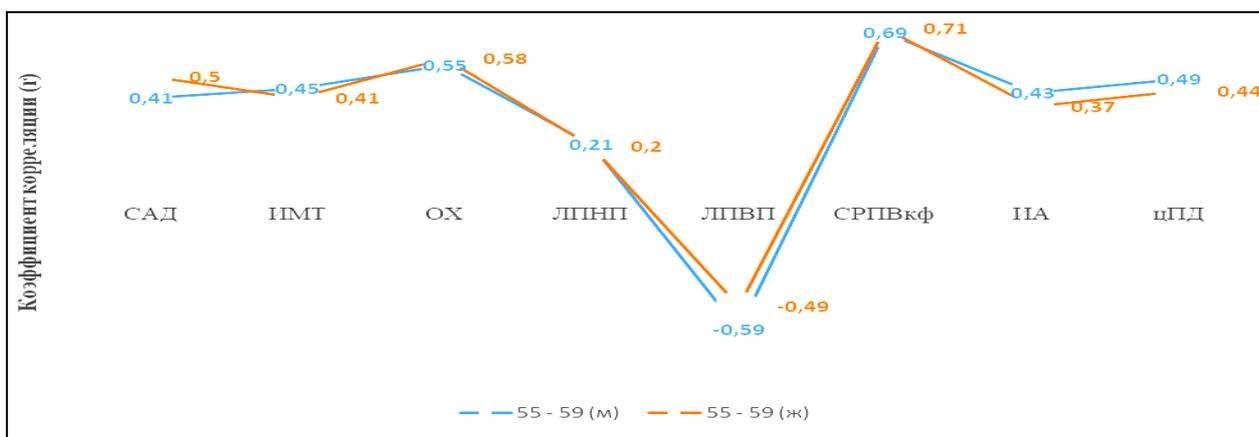


Рисунок 3. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет.

У пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем САД у женщин ($r=0,47$, $p<0,05$); 2) уровнем ОХ у мужчин и женщин ($r=0,54$ против $r=0,55$ соответственно, $p<0,05$); 3) уровнем ЛПВП у мужчин и женщин ($r=-0,52$ против $r=-0,54$ соответственно, $p<0,05$); 4) СРПВкф у мужчин и женщин ($r=0,74$ против $r=0,72$ соответственно, $p<0,05$); 5) ИА у мужчин и женщин ($r=0,48$ против $r=0,52$ соответственно, $p<0,05$); 6) цПД у мужчин и женщин ($r=0,46$ против $r=0,51$ соответственно, $p<0,05$) (рисунок 4).

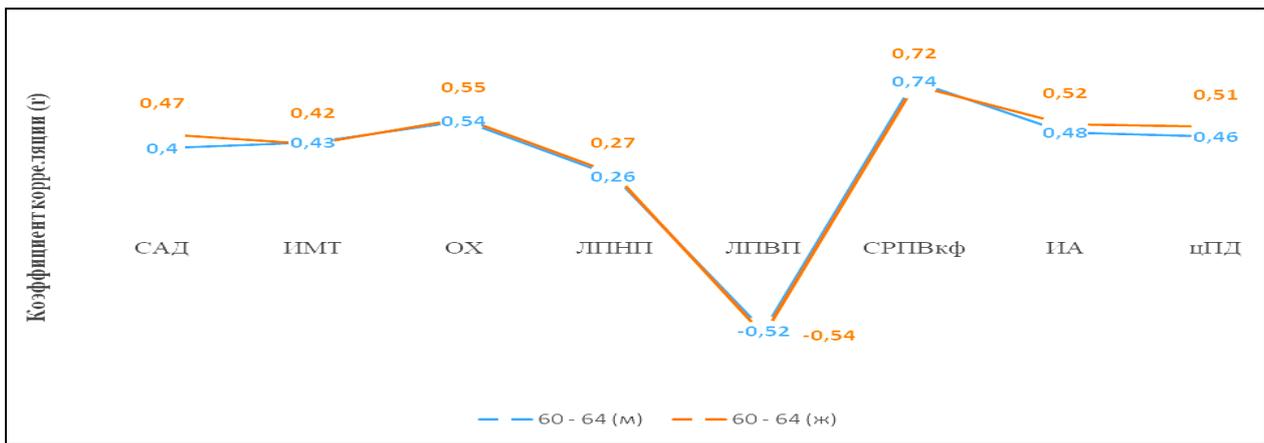


Рисунок 4. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет.

У пациентов с МС в возрасте старше 65 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем ОХ у мужчин и женщин ($r=0,53$ против $r=0,55$ соответственно, $p<0,05$); 2) уровнем ЛПВП у мужчин и женщин ($r=-0,5$ против $r=-0,51$ соответственно, $p<0,05$); 3) СРПВкф у мужчин и женщин ($r=0,72$ против $r=0,64$ соответственно, $p<0,05$); 4) ИА у мужчин и женщин ($r=0,61$ против $r=0,58$ соответственно, $p<0,05$); 5) цПД у мужчин и женщин ($r=0,67$ против $r=0,56$ соответственно, $p<0,05$) (рисунок 5).

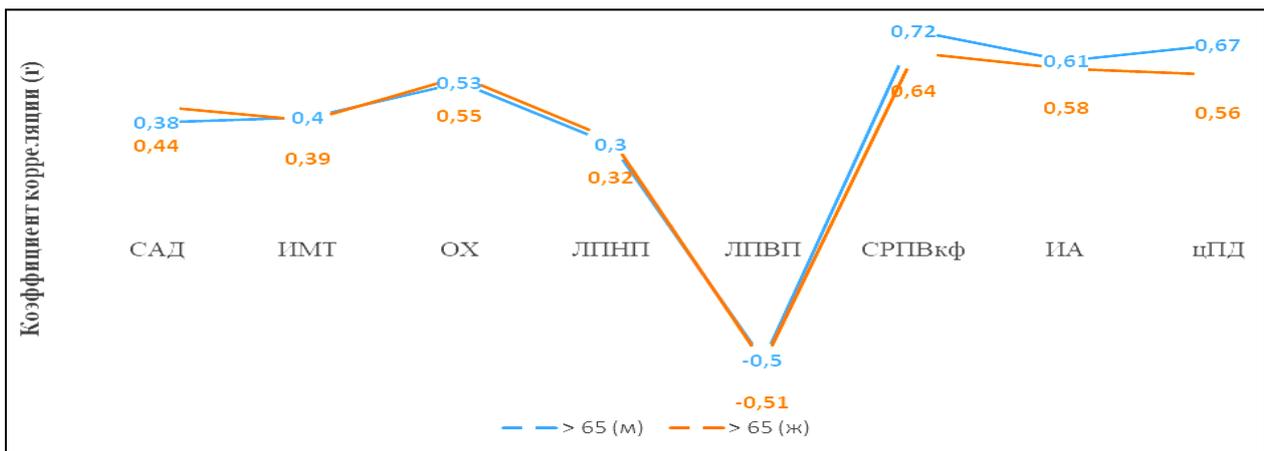


Рисунок 5. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС старше 65 лет.

Результаты проведенного корреляционного анализа согласуются с данными о взаимосвязи компонентов МС и параметров сосудистого старения, полученными в ряде исследований (Стражеско, 2014; Wanda, 2017; Dong-Nyeon Lee, 2017; Kim, 2017).

В диссертационном исследовании установлено, что мероприятия по изменению образа жизни у пациентов с МС без СД 2 типа оказались сопоставимы с терапией метформином по способности снижать ИМТ и % содержания жировой ткани (в обеих группах наблюдалась сходная динамика данных параметров). Однако метформин обладает целым рядом преимуществ перед немедикаментозной терапией по изменению ключевых показателей и спутников инсулинорезистентности: уменьшение содержания висцерального жира (-5,3% в группе метформина против -3,6% в группе сравнения, $p < 0,05$), индекса НОМА (-12,8% против -5,8% в группе сравнения $p < 0,05$), уровня лептина (-15,2% против -6,9% в группе сравнения, $p < 0,05$), вчСРБ (-4,7% против -1,05%, $p < 0,05$), ОХС (-8% против -3,7%, $p < 0,05$). Несмотря на указанные плеiotропные эффекты (снижение висцерального жира, уровня провоспалительных цитокинов и адипокинов) метформин не оказал достоверного ($p < 0,05$) ангиопротективного действия и снижения сосудистого возраста, как и немедикаментозная терапия (рисунок 6), что подтверждается результатами других исследователей. Отсутствие ангиопротективного эффекта немедикаментозной терапии (аэробные физические нагрузки) ранее уставлено в крупном мета-анализе 42 исследований (1627 пациентов): среднее снижение СРПВкф составило лишь 0,63 м/с (95% ДИ от -0,90 до -0,35), ИА -2,63% (Wu C., 2015). По данным мета-анализа (Snorgaard, 2017) эффективность мероприятий по изменению образа жизни при лечении ожирения отмечается только в краткосрочной перспективе (до 3 месяцев), а затем снижается из-за низкой приверженности пациентов. Назначение метформина при ожирении не сопровождается значимым снижением массы тела - в среднем только на 1,1 кг (Domescq, 2015; Pierra-Mardemootoo, 2018). По способности снижать массу тела метформин значимо уступает аналогам

глюкагоноподобного пептида – 1 и ингибиторам SGLT 2 (Marshall, 2017).

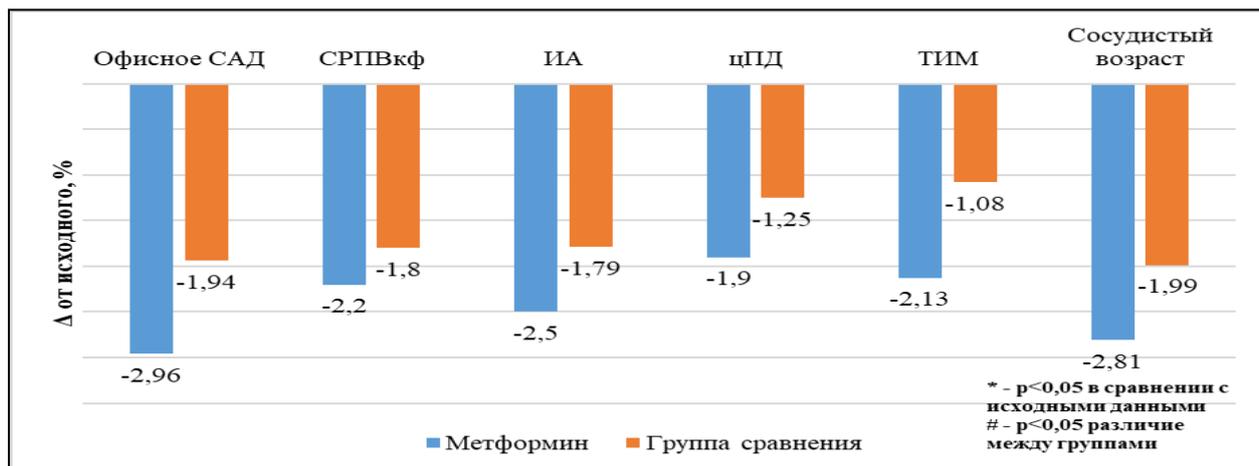


Рисунок 6. Динамика показателей «офисного» САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста через 24 недели терапии метформином по сравнению с немедикаментозной терапией, %.

Результаты ряда крупных мета - анализов (Bussageon, 2012; Griffin, 2017) поставили под сомнение эффективность метформина в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений. Появляется все больше данных о недостаточном эффекте метформина в отношении хронического малоинтенсивного воспаления (Goldberg, 2014; Chen, 2017; Shi, 2016). Возможность метформина оказывать ангиопротективное действие у пациентов с инсулинорезистентностью также не нашла своего подтверждения в исследовании Fruzzetti F. (2016): на фоне метформина не выявлено достоверного снижения СРПВкф. Более того, в одном исследовании у пациентов с инсулинорезистентностью без СД 2 типа наблюдался рост СРПВкф на фоне приема метформина в течение 24 мес. (Stakos D.A., 2015). Полученные в ходе диссертационного исследования результаты, а также данные крупных мета - анализов, доказывают отсутствие у метформина эффективных механизмов, способных улучшать эластичность артериальной стенки при МС.

Добавление к монотерапии метформином эмпаглифлозина 25 мг/сутки пациентам с МС и СД 2 типа с показателями HbA1c $\geq 7,5\%$, но $< 9\%$,

позволяет добиться статистически достоверного ($p < 0,05$) снижения антропометрических показателей ожирения (массы тела на 3,65%, ОТ на 1,93%, $p < 0,05$, ИМТ на 3,8%, $p < 0,05$, % общей жировой ткани на 2,45%, $p < 0,05$, % висцерального жира на 3,9%, $p < 0,05$); статистически достоверного ($p < 0,05$) снижения лабораторных маркеров сосудистого старения (HbA1c на 10,13%, $p < 0,05$, ОХ на 8%, $p < 0,05$, ЛПНП на 7,6%, $p < 0,05$, лептина на 17,8%, $p < 0,05$, НОМА-IR на 24,13%, $p < 0,05$ и вчСРБ на 34,77%, $p < 0,05$); снижения ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%, $p < 0,05$) (рисунок 7). Однако исследование показало, что добавление эмпаглифлозина статистически не значимо ($p < 0,05$) влияет на сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, поскольку показатели метаболизма глюкозы, а также факт наличия/отсутствия СД 2 типа, не учитываются при расчёте сосудистого возраста по алгоритму SCORE, что является одним из серьезных ограничений его использования.

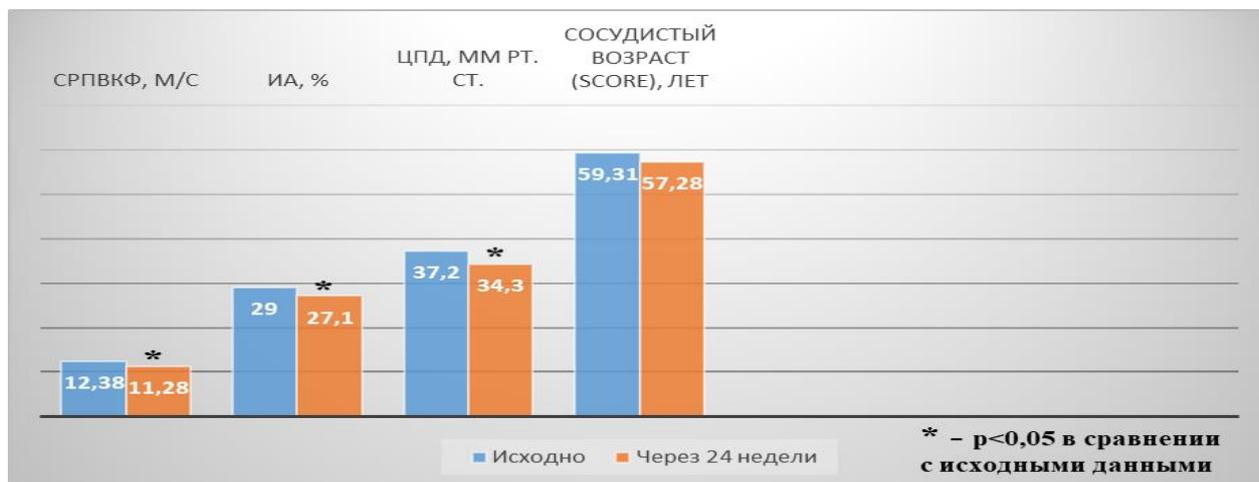


Рисунок 7. Динамика параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики сосудистого возраста через 24 недели после добавления к терапии СД 2 типа и МС эмпаглифлозина.

Перевод пациентов с МС и АГ, не достигших целевых значений АД с помощью ранее получаемой двухкомпонентной гипотензивной терапии, на приём «полипилл» - фиксированной тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина обладает целевым рядом клинических преимуществ. В первую очередь получен дополнительный гипотензивный

эффект: -11,03% уровня офисного САД и 13,06% офисного ДАД, -10,7% среднедневного и -9,85% средненочного показателей САД, -11,5% среднедневного и -12,23% средненочного ДАД, а также суточной нагрузки САД и ДАД (на 12,2% и 13,7% соответственно) по сравнению с исходными данными. Целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.) удалось достичь у 86 % исследуемой когорты.

«Полипилл» при МС обеспечивает противовоспалительный эффект и способность к снижению инсулинорезистентности: достоверное снижение уровней индекса НОМА (на 22,9%), лептина (на 10,7%) и вЧСРБ (на 11,8%) ($p < 0,05$). Способность «полипилл» значимо подавлять малоинтенсивное хроническое воспаление обеспечена действием входящих в состав «полипилл» компонентов. Лизиноприл является блокатором РААС - признанной мощной профибротической системой (Nilsson, 2015). Ангиопротективные эффекты лизиноприла обусловлены снижением образования ангиотензина II, что сопряжено с уменьшением провоспалительной цитокинемии, активности моноцитов/макрофагов, подавлением экспрессии молекул межклеточной адгезии и медиаторов воспаления. Важным свойством лизиноприла является способность предотвращать распад брадикинина, который является мощным стимулятором NO (Романовская Г.А., 2005). Указанные свойства ИАПФ, в т.ч. лизиноприла, обуславливают достижение противовоспалительной и эндотелиопротективной активности при их применении (Волобуева И.Н., 2010). Противовоспалительный эффект доказан у антагонистов кальция, в т.ч. у амлодипина (Тарасов, 2011; Cominacini, 1999); обусловлен позитивным влиянием последнего на эндотелиоциты, продуцирующие вазоактивные вещества. Возможность розувастатина подавлять воспаление доказана в ряде исследований (Sindhu, 2011; Jiao, 2015), включая крупномасштабное JUPITER. Механизм противовоспалительного действия розувастатина включает увеличение продукции эндотелиального оксида азота (Laufs, 2002), усиление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (Hernandez-Perera, 1998),

снижение продукции эндотелием активных форм кислорода (Wassmann, 2001), что позволяет преодолеть эндотелиальную дисфункцию.

При применении фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина, розувастатина зарегистрировано благоприятное действие в отношении дислипидемии: снижение уровней ОХ (на 29,4%), ЛПНП (на 38%), ТГ (на 31,9%), повышение уровня ЛПВП (на 10,5%) достоверное по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Целевые уровни показателей липидного спектра, рекомендованные при МС, были достигнуты у 64 % группы исследования.

Использование фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин решает задачу ангиопротекции и реализует стратегию снижения сосудистого возраста у пациентов с МС и исходно значительным превышением сосудистого возраста над паспортным. В исследуемой группе пациентов произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней СРПВкф (на 14,7%), ИА (на 14,4%), цПД (на 11,9%), а также сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE (на 10,2%) по сравнению с исходными значениями (рисунок 8).

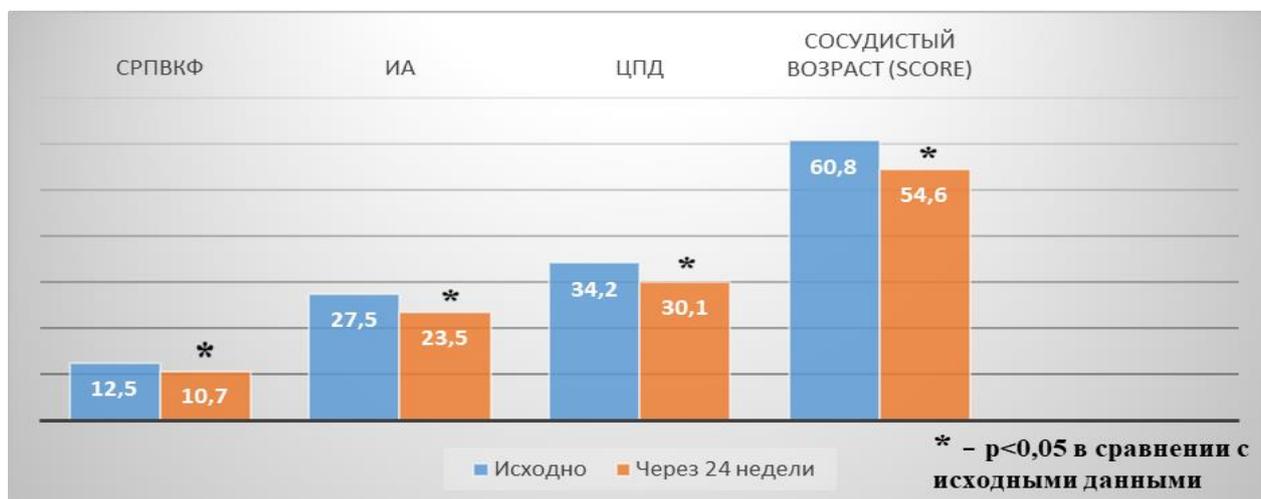


Рисунок 8. Динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста через 24 недели терапии лизиноприлом+амлодипином+розувастатином от начала исследования.

Использование концепции «полипилл» обладает высокой эффективностью в предупреждении раннего сосудистого старения за счёт целого ряда описанных выше прямых и плейотропных эффектов каждого из трех компонентов, входящих в её состав, а также за счёт высокого уровня комплаентности пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с МС в 82,1% случаев сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, превышает паспортный на ≥ 3 года.
2. В разные возрастные периоды компоненты МС вносят различный вклад в формирование синдрома раннего сосудистого старения: в возрасте до 50 лет преимущественное значение имеет ожирение, до 65 лет – АГ, после 65 лет – дислипидемия.
3. Синдром раннего сосудистого старения достоверно связан с повышением показателей сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (цПД и ИА).
4. У пациентов с МС и СД 2 типа показатели сосудистой жесткости (СРПВкф) достоверно выше на 6,9% ($p < 0,05$), чем у сопоставимых по возрасту и полу лиц с МС, но без СД 2 типа.
5. Немедикаментозная терапия МС (соблюдение диеты и аэробные физические нагрузки), а также назначение метформина пациентам без СД 2 типа не являются эффективными инструментами управления ранним сосудистым старением в условиях реальной клинической практики.
6. Эмпаглифлозин при добавлении к терапии СД 2 типа с показателями $HbA1c \geq 7,5\%$, но $< 9\%$ у пациентов с МС, ранее принимавших только метформин, обладает высоким потенциалом ангиопротекции, вызывая достоверное снижение ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%, $p < 0,05$).

7. Пациентам с МС и АГ, не достигшим целевых значений АД (< 140/90 ммрт.ст.) на предшествующей гипотензивной терапии, необходим перевод на «полипилл» - фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг, обеспечивающую достоверное улучшение показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (снижение СРПВкф на 14,7%, цПД на 11,9% и ИА на 14,4%, $p < 0,05$), в итоге - снижение сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, на 10,2%, $p < 0,05$.

Практические рекомендации

1. У всех пациентов с МС необходимо проводить оценку упруго-эластических свойств артериальной стенки (с определением СРПВ на каротидно-фemorальном участке) и показателей центрального АД.
2. Для обеспечения оптимальной терапии пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения предлагается использовать следующий практический алгоритм (рисунок 9).

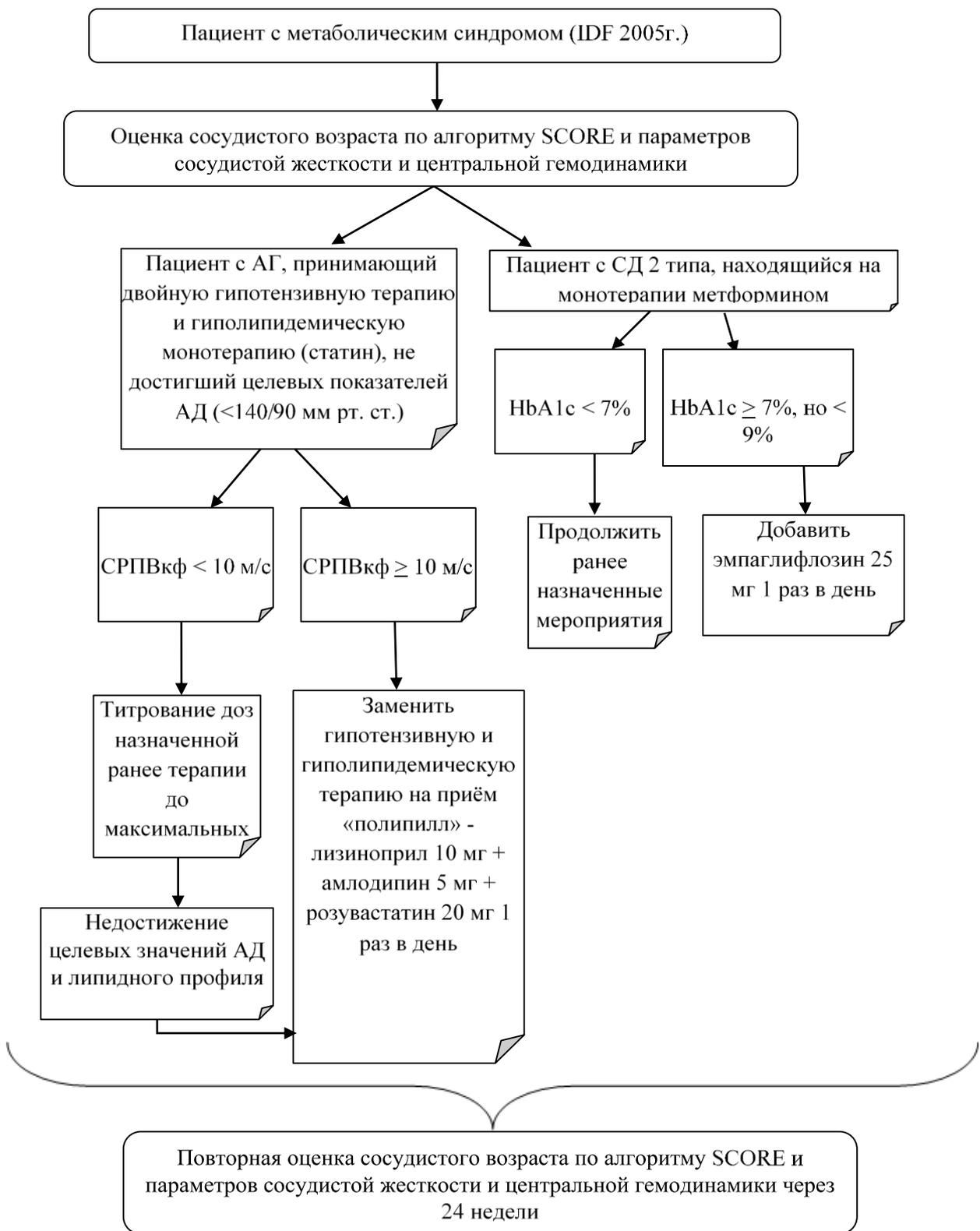


Рисунок 9. Алгоритм терапии пациента с МС и синдромом раннего сосудистого старения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Одним из направлений следует считать разработку алгоритма расчета сосудистого возраста с использованием ключевого параметра, отражающего его истинную величину – СРПВкф. Следует продолжить поиск ангиопротективных свойств у существующих препаратов, традиционно назначаемых пациентам с МС, а также начать поиск новых возможных патогенетических механизмов предупреждения раннего сосудистого старения и разработку специфических лекарственных средств, воздействующих на данные механизмы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачёк Е. В. и др. // Доктор.Ру. - 2016. - № 11 (128). - С.5–9.**
- 2. Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции симптомов метаболического синдрома / Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Палашкин Р.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 6. - С.61-67.**
- 3. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е.А. // Артериальная гипертензия. - 2017. - № 23(2). –С.150-159.**
- 4. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и**

амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 3. - С. 31-38.

5. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е. А. // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 4 (156). – С.49-55.
6. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Палашкин Р.В. и др. // Системные гипертензии. – 2018. - № 15 (2). – С.24–31.
7. Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Смирнова В.О., Попова Е.А. // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 4 (156). - С. 67-74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИА – индекс аугментации

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ПД – пульсовое давление

цПД – центральное пульсовое давление

САД – систолическое артериальное давление

СВ – сосудистый возраст

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

вчСРБ – высокочувствительный

С – реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

кфСРПВ – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

НbA1c – гликированный гемоглобин

Палашкин Роман Витальевич

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАННЕГО
СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 Внутренние болезни

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать 2018.
Формат 60x84/16. Тираж 100 экз.
Бумага офс. Уч.-печ. л. 1,0. Заказ № .

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
Издательство ВолГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.