

*И.С. Карпова, С.П. Соловей*

## **Периндоприл-МИК при лечении артериальной гипертензии**

---

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»*

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) занимают особое место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Их главными отличительными особенностями являются выраженные органопротекторные эффекты, пролонгированное действие и хорошая переносимость. Так, по способности защищать органы-мишени при артериальной гипертензии (АГ) ингибиторы АПФ превосходят другие антигипертензивные средства. Они замедляют прогрессирование гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности, развитие нефропатии.

При лечении больных с АГ врач преследует несколько целей. Важная (но не основная) цель — нормализация АД, т.е. снижение его до целевого уровня (менее 140/90 мм рт. ст.) с адекватным контролем в течение суток при сохранении или улучшении качества жизни. Цель более отдаленная — замедление развития структурно-функциональных изменений в органах-мишенях или их обратное развитие, что достаточно сложно, но возможно. Конечной целью антигипертензивной терапии является поддержание АД на целевом уровне, улучшение отдаленного прогноза, предотвращение сосудистых катастроф (нарушений мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда), возникновения сердечной и почечной недостаточности, внезапной смерти.

Накопление АПФ в сосудистой стенке играет значимую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Благоприятные вазопротективные эффекты ингибиторов АПФ связаны не только с уменьшением синтеза ангиотензина II, но и с повышением уровня брадикинина и, соответственно, продукции такого мощного сосудорасширяющего фактора, как оксид азота (NO). Функция последнего заключается в поддержании так называемого базального тонуса сосуда. При исследовании сегмен-

тов маммарной артерии, полученных в ходе операции аортокоронарного шунтирования у больных после 2—4-недельного курса периндоприла, выявлено, что активность АПФ практически не определялась как в эндотелии, так и в адвентиции коронарных артерий, в отличие от контрольной группы: активность АПФ в плазме снизилась на 70%, в эндотелии маммарной артерии — на 65% [4]. Кроме того, обнаружено значительное повышение экспрессии эндотелиальной и индуцированной NO-синтетазы у леченных периндоприлом больных. Эти данные прямо свидетельствуют о том, что периндоприл подавляет формирование ангиотензина II в сосудистой стенке и увеличивает экспрессию ферментов, ответственных за синтез NO.

В клиническом исследовании у пациентов с АГ по данным микроскопии биоптатов ягодичной мышцы периндоприл при длительном применении оказал благоприятное влияние на сосудистое ремоделирование (увеличение просвета сосудов, нормализация отношения толщины стенки к их внутреннему диаметру) по сравнению с ателололом при одинаковой антигипертензивной эффективности [3]. Таким образом, можно говорить о том, что нормализация структуры резистивных сосудов на фоне терапии периндоприлом обусловлена не гемодинамическим фактором, а влиянием препарата на активность локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — подавлением образования ангиотензина II в эндотелии и адвентиции сосудов.

Тот факт, что периндоприл обладает способностью накапливаться и в эндотелии, и в адвентиции, обуславливает еще два его очень важных свойства. Действие препарата на эндотелий предопределяет влияние на многочисленные эндотелийзависимые функции сосудов, от соотношения которых зависит, имеет ли место вазоконстрикция или вазодилатация. Способствуя увеличению образования NO, препарат повышает и его биодоступность, обеспечивая более выраженное вазодилатирующее действие. В свою очередь, накопление периндоприла в адвентиции предупреждает фиброзирование наружной стенки сосудов, сохраняя их эластичность. Эта способность периндоприла недавно доказана в большом клиническом исследовании Complior, в котором участвовали свыше 1700 человек [1]. С помощью специального аппарата Complior® была оценена скорость пульсовой волны на участке от шейной до бедренной артерии. Шестимесячное лечение

периндоприлом позволило существенно снизить скорость пульсовой волны, что говорит об увеличении эластичности сосудов и о частичном восстановлении их функции. Причем не было выявлено корреляции между величиной снижения АД и изменением сосудистых свойств, что свидетельствует о специфическом действии периндоприла на сосуды, не обусловленном гемодинамическим фактором. Таким образом, при АГ препарат корректирует как функциональные, так и структурные изменения крупных и мелких сосудов (сосудистое ремоделирование).

Периндоприл также улучшает фибринолитическую функцию, изменяя баланс между ингибитором тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1) и ТАП-1. Известно, что РАС участвует в регуляции эндогенного фибринолиза и ингибиторы АПФ могут снизить уровень ИТАП-1, что клинически очень благоприятно. После 12-недельного лечения периндоприлом в сравнении с лозартаном значительно снизился уровень ИТАП-1 у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом [2].

Нами было проведено исследование влияния отечественного лекарственного средства «Периндоприл-МИК» (производитель: УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) на уровень АД, показатели суточного мониторинга АД (СМАД) у 20 больных АГ II ст. Препарат назначался в дозе 2 мг 10 пациентам (I группа) и в дозе 4 мг 10 пациентам (II группа). Через 2 недели наблюдения одному больному из II группы суточная доза препарата была увеличена с 4 до 8 мг. Длительность лечения составила 4 недели. Случаев досрочного выхода больных из исследования не было. Переносимость препаратов во всех группах наблюдения была хорошей, побочных эффектов во время лечения не отмечалось.

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии применялось суточное мониторирование АД, которое позволяет определить средние величины АД в течение суток, в периоды бодрствования и сна, оценить вариабельность, скорость утренних подъемов и циркадный ритм АД. Среди преимуществ СМАД – возможность зарегистрировать АД в обычной для больного обстановке и более высокая воспроизводимость результатов СМАД по сравнению с клиническими измерениями. Средние значения АД, полученные при СМАД, сильнее, чем офисное АД, связаны со степенью поражения органов-мишеней. При отсутствии или недостаточном снижении АД ночью значительно повышаются риск пора-

Таблица 1

**Результаты офисного измерения АД в динамике лечения (M±m)**

Офисное измерение АД	Исх.	Через 2 нед.	Через 4 нед.
Периндоприл-МИК 2 мг			
САД	152,5±1,42	129,0±1,72*	127,5±1,96*
ДАД	92,5±1,62	81,5±0,81*	81,5±0,81*
Периндоприл-МИК 4 мг			
САД	160,0±1,57	139,7±4,61*	131,5±3,85*
ДАД	93,0±1,17	85,5±1,83*	84,5±2,42*

\* Достоверные различия на фоне лечения в сравнении с исходными данными (P<0,001).

ночное время суток. Анализировали усредненные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, индекс времени (ИВ) — процент измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы, от общего числа измерений — в дневное и ночное время, за сутки в целом, а также суточный индекс (СИ), отражающий суточный профиль АД. За пороговый уровень принимали уровень САД/ДАД ниже 120/80 мм рт. ст. за ночь, 140/90 мм рт.ст. за день, 130/80 мм рт. ст. за сутки. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica с использованием критерия Стьюдента и программы MS Excel'2000.

Через 2 недели приема Периндоприла-МИК в обеих группах произошло достоверное снижение офисного АД (P<0,001) (табл. 1).

Только одному больному из II группы пришлось удвоить дозу препаратов в связи с недостаточным эффектом. Достоверный гипотензивный эффект лечения сохранялся и через 4 недели. В целом под действием Периндоприла-МИК в дозе 2 мг произошло снижение САД/ДАД на 16,4%/11,9%, а в дозе 4 мг — на 17,8%/9,1%. Значения офисного АД достигли целевого уровня у большинства пациентов обеих групп: у 9 больных I группы (90%) и у 8 — II группы (80%).

Традиционное разовое измерение АД в процессе проводимого лечения было дополнено данными, полученными в результате СМАД. Среднесуточные, среднедневные и средненочные цифры АД в обследованных группах представлены в табл. 2.

жения органов-мишеней и смертность.

Динамику АД оценивали с помощью традиционного его измерения во время контрольных визитов через 2 и 4 недели приема препаратов, а также по показателям СМАД. СМАД проводилось с помощью неинвазивной портативной системы «Oxford», интервалы между измерениями составляли 15 минут в дневное и 30 минут в

Таблица 2

Результаты СМАД групп сравнения в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Периндоприл-МИК 2 мг		Периндоприл-МИК 4 мг	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
САД сут.	138,0±0,58	128,0±0,93	144,1±4,81	134,1±5,13
САД дн.	141,3±0,88	132,3±4,09	146,8±5,04	130,9±3,69 $P_{5-4} < 0,05$
САД ноч.	126,7±5,36	111,3±6,96	135,8±5,17	121,0±5,41 $P_{5-4} = 0,05$
ДАД сут.	79,7±5,24	74,0±1,53	86,3±3,47	81,9±3,71
ДАД дн.	81,7±4,48	78,3±1,45	88,2±3,68	80,9±2,95
ДАД ноч.	73,7±10,14	58,0±2,31	79,4±3,06	71,9±2,91

P – достоверные различия при сравнении исходных данных с повторными.

30% больных имели исходно недостаточное снижение АД в ночное время («нондипперы»), 20% – ночную гипертензию («найтпикеры»), остальные были «дипперами» («овердипперов» не было). В то же время в I группе лишь в 20% случаев падение АД в ночное время было недостаточным («нондипперы»), а у одного больного отмечено чрезмерное ночное снижение давления («овердиппер»). Это также послужило фактором, определяющим меньшую начальную дозу (2 мг) и, соответственно, формирование данной группы пациентов.

При СМАД под влиянием Периндоприла-МИК в дозе 2 мг произошла нормализация САД, а также ДАД за день, под действием препарата в удвоенной дозе – достоверное снижение САД за день и значимое – за ночь, а также нормализация САД за сутки и ДАД за ночь.

Продолжительность повышенного АД, оцениваемая при СМАД по индексу времени, исходно была больше у больных II группы. Благоприятное снижение индекса времени АД за сутки произошло под действием периндоприла в обеих используемых дозах, достоверное же уменьшение ночного САД – во II, а ДАД – в обеих группах наблюдения ( $P < 0,05$ ).

Положительное влияние Периндоприла-МИК на циркадный ритм АД в большей мере проявлялось в группе больных, получавших 4 мг препарата, а у большинства пациентов I группы сохранялся исходный благоприятный профиль АД. У 5 больных из II группы с исходно благоприятным суточным

Исходные цифры суточного, дневного, ночного САД и ДАД во II группе были несколько выше, чем в I, что послужило поводом для назначения большей дозы периндоприла – 4 мг. Кроме того, при сравнении степени ночного снижения АД в исходном состоянии выявлено, что во II группе

профилем АД не отмечалось его изменений в процессе терапии периндоприлом. У двух больных этой же группы терапия периндоприлом в дозе 4 мг в течение месяца привела к переходу от ранее неблагоприятных вариантов к прогностически более положительному профилю АД: «найтпикер» перешел в разряд «нондиппер», «нондиппер» — в «диппер». Лишь у 3 больных достоверных изменений показателей, характеризующих циркадный ритм АД, не зафиксировано.

В целом Периндоприл-МИК не вызывал чрезмерного снижения АД в ночное время, а гипотензивный эффект препарата, принятого один раз в сутки, сохранялся и в ранние утренние часы, обеспечивая адекватный контроль АД и предупреждение сосудистых катастроф.

Таким образом, лекарственное средство «Периндоприл-МИК» зарекомендовало себя как эффективное, оказывающее гипотензивное действие, положительное влияние на циркадный ритм АД и показатели, имеющие прогностически важное значение для предотвращения развития осложнений артериальной гипертензии, что сочетается с его хорошей переносимостью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. // J. Hypertension. — 2001. — Vol. 19. — P. 813–818.
2. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. // Amer. J. Hypertension. — 2002.—Vol.15. — P.316–320.
3. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A. et al. // Hypertension. — 1995.—Vol. 26. — P. 716–718.
4. Zhuo J.L., Mendelsohn F.A.O., Ohishi M. // Hypertension. — 2002. —Vol. 39 (pt 2).—P. 634–638.