БОЛЬНОЙ АГ С ОЖИРЕНИЕМ: ВЛИЯНИЕ НА БИОМАРКЕРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

Морозова Т. Е., Латыйпова Е. Р.

В работе представлен обзор литературы по вопросам лечения больных артериальной гипертензией (АГ) с ожирением с применением возможностей персонализированной медицины (ПМ). Одним из подходов ПМ является использование биохимических маркеров, отражающих происходящие в организме процессы и служащих показателями заболевания или ответа на терапию. Антигипертензивные лекарственные средства у больных АГ и ожирением, помимо антигипертензивной эффективности, должны воздействовать на биомаркеры. Этим требованиям отвечает периндоприл, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с высокой тканевой специфичностью, использование которого позволяет проводить патогенетически обоснованную терапию с возможностью комплексного воздействия на активность биомаркеров активности адипокинов, эндотелиальной дисфункции, воспаления и пр.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 94-99

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ожирение, персонализированная медицина, биомаркеры, лептин, адипонектин, эндотелиальная дисфункция, маркеры воспаления, инсулинорезистентность, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, Престариум А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Москва, Россия.

Морозова Т. Е.* – д. м.н., профессор, заведующая кафедрой, Латыйпова Е. Р. – аспирант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): temorozova@gmail.com

АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, АТ II – ангиотензин II, БАБ – бета-адреноблокатор, ДАД – диастолическое АД, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ИР – инсулинорезистентность, ЛС – лекарственные средства, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, МС – метаболический синдром, ПМ – персонализированная медицина, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД – систолическое АД, СД – сахарный диабет, СНС – симпатическая нервная система, ТГ – триглицериды, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ICAM-1 – intercelluarce lladhesionmolecule-1, NO – оксид азота, VCAM-1 – vascularcelladhesionmolecule-1.

Рукопись получена 15.05.2013
Принята к публикации 17.05.2013

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых распространенных в мире нозологий. При этом сочетание АГ и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает встречаться с высоким постоянством, и у половины всех лиц с АГ установлено наличие ожирения. У таких пациентов очень важно выбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства (ЛС), т. е. проводить рациональную фармакотерапию с учетом индивидуальных особенностей пациента. В связи с этим хотелось бы остановиться на таком понятии, как персонализированная медицина (ПМ), которое все шире и шире входит в клиническую практику. Основанная на лучшем понимании причин заболеваний, механизмов действия препаратов и влияния на них наследственных факторов, ПМ призвана помочь в дифференцированном выборе ЛС. В настоящее время используются различные подходы ПМ, которые направлены и на выявление факторов риска развития заболевания и (или) подтипа заболевания у конкретного пациента, и на определение вероятности эффективного лечения заболевания и (или) подтипа заболевания; и на выявление наследственных факторов, способных повлиять на эффективность препарата у конкретного пациента.

Основу ПМ, безусловно, составляет фармакогенетика, однако в настоящее время важная роль в ее развитии принадлежит и биохимическим маркерам в жидкостях и тканях организма, которые могли бы служить показателями заболевания или ответа на терапию. По сути, биомаркеры – это объективный параметр, характеризующий процессы, происходящие в организме, которые могут использоваться как для оценки риска развития того или иного заболевания, так и для мониторинга терапии, контроля за течением заболевания и ответом на лечение, показывающим, действует ли препарат или произошел рецидив. Кроме того, биомаркеры позволяют выявлять мишени для действия препарата и облегчают выбор препарата и подбор его дозы. Они могут использоваться и при отборе пациентов с определенными характеристиками для участия в клинических исследованиях [1].

Использование подходов ПМ позволяет назначать ЛС “правильным” пациентам в “правильное” время. Анализируя особенности пациентов с различными заболеваниями и клиническими состояниями, оценивая у них соответствующие диагностические маркеры, возможно более четко определить тех пациентов, у которых эффект ЛС будет более выраженным благодаря особенностям его влияния на различные маркеры, характеризующие то или иное заболевание. Используя данный принцип, можно рассчитывать на наибольшую пользу от назначения конкретного препарата.

Таким образом, внедрение в практическую работу определения биомаркеров призвано помочь, с одной стороны, в диагностике заболеваний на молекулярном уровне, с другой – в выявлении пациентов с большей вероятностью ответа на препарат, с более высокой эффективностью и хорошим профилем переносимости. Особенно важно применять прин-

Таблица 1

Терапевтические цели при лечении больных АГ в сочетании с МС

Терапевтические цели при лечении больных АГ в сочетании с МС
• контроль АГ
• коррекция инсулинорезистентности
• коррекция эндотелиальной дисфункции
• коррекция дислипидемии
• коррекция нарушений углеводного обмена
• воздействие на гормоны жировой ткани

ципы ПМ, в частности определение биомаркеров, при заболеваниях, имеющих высокую распространенность и социальную значимость, к которым относятся сердечно-сосудистые заболевания в целом и артериальная гипертензия, в частности. Названные заболевания занимают печальные лидирующие позиции среди причин смертности в большинстве стран мира и, в частности, в Российской Федерации. Повышение артериального давления (АД) при ожирении часто сочетается с компонентами метаболического синдрома – нарушениями липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентностью (ИР) [2], признаками системной эндотелиальной дисфункции [3] и хронического системного воспаления [4]. Ожирение является основным связующим звеном между повышением АД и метаболическими факторами кардиоваскулярного риска. Установлено, что систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) линейно возрастают в диапазоне индекса массы тела (ИМТ) от 16 до 35 кг/м^2. Даже умеренная прибавка массы тела сопровождается возрастанием АД, а снижение ее уменьшает риск развития гипертензии у лиц с избыточной массой тела [5, 6].

При выборе рациональной фармакотерапии у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом нельзя не остановиться на патогенетических особенностях развития АГ и механизмах, влияющих на АД:

- высокая активность симпатической нервной системы (СНС) на фоне гиперлептинемии [7];
- повышение периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения сердечного выброса [8];
- гиперволемия и задержка жидкости;
- задержка натрия и увеличенная концентрация внутриклеточного кальция;
- наличие гиперинсулинемии и ИР.

Адипоциты, клетки жировой ткани, вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), участвующих в развитии многих взаимосвязанных патологических процессах – таких, как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, прогрессирование атеросклероза и пр. (рис. 1). У лиц, страдающих метаболическим синдромом (МС), увеличивается предрасположенность к тромбообразованию за счет повышения активности активатора плазминогена и уровня адипокинов, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции. Начальные стадии атеросклероза характеризуются адгезией циркулирующих лейкоцитов к эндотелию с последующей трансэндотелиальной миграцией. Этот процесс частично опосредован молекулами клеточной адгезии – такими, как молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1 – vascularcelladhesionmolecule-1), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 – intercelluarcelladhe sionmolecule-1) и Е-селектином, которые вырабатываются на мембране эндотелия в ответ на воздействие некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерферон) [9–11].

Выраженное негативное значение имеет развитие инсулинорезистентности, что вызывает ухудшение утилизации глюкозы, повышение ее содержания в крови и ведет к развитию гиперинсулинемии. Избыток инсулина оказывает прямое влияние на тонус гладких мышц сосудов, что способствует усилению сосудистого тонуса, повышению общего периферического сопротивления и повышению АД. Известно, что на фоне повышенного уровня ангиотензина II (АТ II) [12] происходит усиленный рост адипоцитов [13], уменьшение на них плотности инсулиновых рецепторов и прямая стимуляция выработки ими лептина [14]. Все это приводит к активации симпатоадреналовой системы. Повышение тонуса симпатоадреналовой системы сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [15–17], усилением реабсорбции воды и натрия в почках, что также суммарно ведет к развитию АГ.

ИР практически всегда сочетается с лептинорезистентностью. Лептин – одно из множества синтезируемых жировой тканью биологически активных веществ, способных влиять на уровень АД. Лептинорезистентность очень характерна для ожирения, при этом, концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Доказано, что лептин способствует активации симпатоадреналовой системы, а катехоламины, в свою очередь, подавляют продукцию лептина, однако при ожирении эти взаимодействия нарушаются и гиперлептинемия в сочетании с хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем способствует возникновению и прогрессированию ожирения, АГ, дислипидемии [18, 19].

Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ и уровнем АД. Выявлено, что концентрация лептина повышена у людей, страдающих АГ, по сравнению с нормотензивными лицами. Кроме того, у лиц с ожирением уровень АД, концентрации лептина и инсулина выше, чем у гипертоников с нор-

Таблица 2

Потенциальные преимущества и недостатки антигипертензивных ЛС у больных с ожирением

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
ИАПФ	Снижение ИР, улучшение липидного и углеводного обменов, органопротекция	Кашель
Блокаторы рецепторов AII	Снижение ИР, улучшение липидного и углеводного обменов, органопротекция	Менее выраженное влияние на факторы воспаления
Бета-адреноблокаторы	Снижение активности САС	ИР, повышение триглицеридов (ТГ), ЛПНП
Антагонисты кальция	Снижение ИР	Отеки
Диуретики	Диурез, натрийурез	ИР, повышение ТГ, ЛПНП
Препараты центрального действия	Снижение ИР, активности САС	Седация, прибавка веса, задержка жидкости

мальной массой тела. У пациентов с АГ и ожирением также выявлена зависимость уровня АД от концентрации лептина, которая отсутствовала у больных с нормальным весом [20, 21].

Таким образом, висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ – адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, ИР и пр. Среди них интерлейкины, ФНО-α, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, лептин, резистин, оментин и др., большинство из которых имеют негативные кардиометаболические эффекты [9].

Сочетание этих факторов приводит к тому, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает в геометрической прогрессии. Именно поэтому пациенты с АГ и ожирением относятся к группе лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

По данным мета-анализа крупных исследований, наличие МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, причем многие из этих нарушений проявляются даже независимо от наличия АГ [22].

Своевременное и адекватное лечение данной группы пациентов имеет большое клиническое и прогностическое значение в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета (СД), атеросклероза. Во многих исследованиях достижение целевых цифр АД являлось первым успешным условием антигипертензивной терапии, позволяющим значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Однако, если говорить о терапевтических целях у больных АГ и ожирением, выбираемые лекарственные средства помимо антигипертензивной эффективности, должны воздействовать на маркеры активности адипоцитов и ИР, тем самым осуществляя коррекцию кардиометаболических нарушений. Антигипертензивный препарат для данной категории больных должен быть или, как минимум, метаболически нейтральным, или, желательно, оказывать положительное действие на активность адипокинов, чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены и пр. (табл. 1).

Как уже отмечалось ранее, в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ [2] больных АГ с МС следует относить к группе высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и терапевтическими целями у них (табл. 1) являются, помимо контроля АГ, коррекция ИР, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и воздействие на гормоны жировой ткани.

В клинической практике у больных АГ и ожирением используются различные классы антигипертензивных лекарственных средств, каждый из которых имеет как свои плюсы, так и минусы (табл. 2).

С патогенетической точки зрения в наибольшей степени всем этим требованиям отвечают два класса антигипертензивных ЛС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ). В то же время большинство БАБ может негативно влиять на ИР, липидный и углеводный обмены. Из БАБ следует отдавать предпочтение БАБ с особыми дополнительными свойствами – например, небивололу, для которого доказаны плейотропные свойства у больных с ожирением [23].

Выбор ИАПФ

Препаратами выбора для данной категории больных являются лекарственные средства, способные влиять на активность РААС. Прежде всего, речь идет об ИАПФ. Этот класс антигипертензивных средств представлен широким спектром препаратов, различных по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. При выборе конкретного ИАПФ необходимо учитывать внутриклассовые различия ИАПФ и их индивидуальные свойства. В частности, важной характеристикой ИАПФ являются их тканеспецифичность, т. е. сродство к тканевым компонентам РААС, а также влияние на соотношение брадикинин/АТII. Наибольшего эффекта следует ожидать от ИАПФ с высокой тканевой

специфичностью, так как известно, что до 90% АПФ локализовано в органах и тканях – в частности, в мембранах клеток эндокарда и эндотелиальных клетках, и лишь 10% – в плазме крови [24, 25].

С этих позиций следует отметить периндоприл (Престариум А®, Сервье, Франция) – препарат, который отвечает именно тем требованиям, о которых упоминалось выше.

Периндоприл – это пролекарство, которое после биотрансформации в печени превращается в активный метаболит периндоприлат, обладающий липофильностью и высоким сродством к тканевому АПФ. Липофильность препарата и связанная с ним высокая аффинность к тканевому АПФ, позволяет ему легко и быстро проникать в ткани и оказывать непосредственное воздействие на органы и ткани. Это объясняет способность периндоприла повышать чувствительность к инсулину, оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен, обеспечивать защиту органов-мишеней.

Этот ИАПФ обладает наиболее высокой аффинностью к тканевой РААС и, по данным международных рандомизированных клинических исследований, обладает высокой эффективностью в отношении вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, ХСН, СД) и снижения риска сердечно-сосудистой смертности в сочетании с высокой безопасностью при длительном применении.

Антигипертензивная эффективность Престариума А® неоднократно доказана в международных и российских рандомизированных клинических исследованиях с участием сотен тысяч пациентов [26–28].

Антигипертензивная эффективность, метаболические и органопротективные эффекты периндоприла также доказаны рядом крупных исследований, включавших большое количество пациентов с ожирением/избыточной массой тела, СД, МС. Под влиянием периндоприла было показано снижение секреции лептина, адипонектина и резистина, напрямую связанного с повышением чувствительности адипоцитов к инсулину [23, 30].

Механизмы влияния Престариума А® на углеводный обмен разнообразны. Во-первых, в основе антигипертензивного действия Престариума А® лежит блокада РААС. Известно, что АТ II играет центральную роль в развитии сосудистого воспалительного процесса вследствие его взаимодействия с оксидом азота (NO), ядерным фактором кВ (NF-кВ) и индукцией воспалительных цитокинов. АТ II, вызывающий воспалительный ответ, зависит от активности NF-кВ в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК). На экспериментальных моделях было показано, что он увеличивает содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вследствие окисления тканевыми

Рис. 1. Адипокины, вырабатываемые клетками жировой ткани.

моноцитами. Во-вторых, что, наверное, главное, Престариум А® положительно влияет на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кининов. АТ II является конкурентным антагонистом инсулина, а кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина. АТ II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. При наличии ИР, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению тонуса сосуда и развитию пролиферативных процессов в стенке сосуда. ИАПФ способны улучшать состояние функции эндотелия.

В одном из субанализов исследования EUROPA, субисследовании PERSUADE, проведенного в группе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД выявлено снижение риска развития по первичной комбинированной точке при терапии Престариумом на 19%, инфаркта миокарда – на 23%, нефатального инфаркта миокарда – на 34% и сердечной недостаточности, требующей госпитализации, – на 46% [31]. Результаты российской многоцентровой программы ПРИЗ также подтвердили хорошую гипотензивную эффективность и переносимость периндоприла у больных ожирением и СД [32].

Особо следует остановиться на исследовании ASCOT, включавшем большое количество пациентов с избыточной массой тела, нарушениями липидного и углеводного обмена. Это исследование показало, что комбинация периндоприла и амлодипина имеет неоспоримое преимущество по сравнению с комби-

нацией атенолола и бендрофлуметиазида по влиянию на вторичные конечные точки: снижению общей смертности на 11%, всех случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам – на 24%, нефатального инфаркта миокарда – на 13%, инсультов – на 23%. При применении комбинации антагониста кальция и ИАПФ вероятность развития новых случаев СД оказалась ниже на 30% по сравнению с комбинацией БАБ и тиазидного диуретика, что доказывает большую метаболическую безопасность [14].

На сегодняшний день уже есть ряд работ, в которых показано, что периндоприл, в дополнение к антигипертензивному и органопротективным свойствам, проявляет плейотропные эффекты – улучшает функции сосудистого эндотелия и снижает маркеры системного воспаления, что может частично объяснить защиту от сердечно-сосудистых заболеваний. Важно отметить, что по влиянию на лептин, адипонектин, СРБ, TNF-α, IL-1β и другие маркеры активности адипокинов, периндоприл превосходит другой ИАПФ – эналаприл, который отличается более низкой тропностью к тканевым компонентам РААС [17, 33, 34].

Заключение

Таким образом, большая доказательная база убедительно показывает, что Престариум А® – ИАПФ с высокой тканевой специфичностью – эффективно влияет на большинство звеньев сердечно-сосудистого континуума, обладая как основным фармакологическим действием – гипотензивным, так и дополнительными положительными метаболическими эффектами.

Престариум А® может быть препаратом выбора у больных АГ в сочетании с ожирением, поскольку его назначение, по сути, и есть проведение патогенетически обоснованной терапии и возможность комплексно воздействовать на активность адипокинов (лептин, адипонектин), маркеры эндотелиальной дисфункции, воспаления и пр. и, благодаря этому, снижать суммарный кардиоваскулярный риск.

Литература

1. Markers as a tool for personalized medicine / edited by Academician RAMN Kukes V. G. – Moscow: publishing house ANO The International Association of clinical pharmacologists and pharmacists, 2013. Russian. (Маркеры как инструмент персонализированной медицины. Под редакцией академика РАМН Кукеса В. Г. М.: Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2013).
2. Walcher D. Marx N. Insulin resistance and cardiovascular disease the role of PPARgamma activators beyond their anti-diabetic action. Diab.Vasc. Dis Res. 2004; 1: 76–81.
3. Targonski P. V., Bonetti P. O., Pumper G. M. et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. Circulation. 2003; 107:2805–9.
4. Merisco C., Condorelli G., Orzi F. et al. Insulin-stimulated cardiac glucose uptake is impaired in spontaneously hypertensive rats role of early steps of insulin signaling. J. Hypertens. 2000; 18: 463–73.
5. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P. et al. Effects of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT Study: a Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 292:2217–25.
6. Su T. C., Chien K. L., Jeng J. S. et al. Pulse pressure, aortic regurgitation and carotid atherosclerosis: a comparison between hypertensives and normotensives. Int. J. Clin. Pract. 2006; 60:134–40.
7. L. I. Yuan, WANG Xiao-ming et al. Effects of perindopril on sICAM-1 and Fas/Apo-1 in peripheral blood of elderly patients with congestive heart failure. Chinese J. Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Disease 2004; 02:112–6.
8. Nedogoda S. V. et al. Obesity and hypertension. Part II: Features of antihypertensive therapy for obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009; 1: 88–98. Russian. (Недогода С. В. и соавт. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 1:88–98).
9. Trayhurn P., Wood I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflam-mation in obesity. Biochemical Society Transactions 2005; 33: 1078–81.
10. Alessi M. C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. Thromb Haemost. Jun 2008; 99 (6): 995–1000.
11. Despr s J. P., Lemieux I., Bergeron J. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Jun 2008; 28 (6):1039–49.
12. Ficek J., Kokot F., Chudek J. et al. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipinon plasma leptin concentration in patients with essential hypertension. Horm Metab Res 2002; 34:703–8.
13. Andrejak M. et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. Fundam Clin Pharmacol 1991; 5:185–92.
14. Dahlof B. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentrerandomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895–906.
15. Jandrain B. et al. Long-term acceptability of perindoprol in type II diabetic patients with hypertension. Am J Med 1992; 92:91–4.
16. Jerums G., Allen T. et al. Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabet Med 2004; 21:1192–9.
17. Krysiak R., Sierant M. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. Pol J Endocrinol 2010; 61 (3):280–6.
18. Cesaretti M. L., Kohlmann O. Jr. Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50 (2):190–7.
19. Aizawa-Abe M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. J. Clin. Invest. 2000; 105:1243–52.
20. Ogawa Y. Cns mediators of leptinaction. Presented at the 60-th scientific sessions of the American diabetes assosiation. June 13, 2000; San-Antonio, Texas.
21. Morozova T. E., Romancova T. I., Oshorova S. D. et al Pharmacological correction of the activity of adipokines, endothelin-1 and cardiohemodynamics hypertensive patients with obesity. Vrach 2009; 12: 25–9. Russian. (Морозова Т. Е., Романцова Т. И., Ошорова С. Д. и др. Фармакологическая коррекция активности адипокинов, эндотелина-1 и кардиогемодинамика у больных АГ с ожирением. Врач 2009; 12;25–9).
22. Cuspidi C., Sala C., Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. Expert Rev Cardiovasc Ther. Jun 2008; 6 (5):731–43.
23. Morozova T. E., Andrushhishina T. B., Oshorova S. D. Individualized selection of antihypertensive drugs in the metabolic syndrome: effects on adipokines, markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation. Lechashhij vrach, 2011; 2:11–5. Russian. (Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Ошорова С. Д. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Лечащий врач 2011; 2:11–5).
24. Diet F., Pratt R. E., Berry G. J. et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation. 1996; 94:2756–67.
25. Pieruzzi F., Abassi Z. A., Keiser H. R. Expression of renin- angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats with experimental heart failure. Circulation. 1995; 92:3105–12.
26. Karpov Ju. A., Deev A. D. Privilege – prestarium in the treatment of hypertension. Kardiologija 2007; 47:35–40. Russian. (Карпов Ю. А., Деев А. Д. Привилегия – престариум в лечении артериальной гипертензии. Кардиология 2007; 47:35–40).
27. Karpov Ju. A., Shal'nova S. A., Deev A. D. Prestarium in patients with hypertension and coronary heart disease (or risk factors). The research Premiera. Kardiologija 2005; 46:21–2718. Russian. (Карпов Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Престариум у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска). Исследование Премьера. Кардиология 2005; 46:21–2718).
28. Julius S., Cohn J. N., Neutel J. et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practicebased clinical trial. J. Clin. Hypertens. 2004; 6:1017.
29. Mathai M., Naik S. et al. Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats. Int J Obesity 2008; 32:1576–84.
30. Naik S., Nakamura T., Kawachi K. et al. Effects of ARB or ACE-Inhibitor Administration on Plasma Levels of Aldosterone and Adiponectin in Hypertension. Int Heart J 2009; 50:501–2.

31. Daly C. A., Fox K. M., Remme W. J. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. Eur Heart J 2005; 26:1369–78.
32. Chazova I. E. Russian multicenter program PRIZE – the study of the antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in clinical practice. ConsiliumMedicum. 2002; 4 (3):125–9. Russian. (Чазова И. Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Consilium Medicum. 2002; 4 (3):125–9).
33. Nedogoda S. V. Obesity and hypertension: the theory and practice of the choice of antihypertensive drug, Moskva 2012, registr.nomer P N015249/01 08.07.2008. Russian. (Недогода С. В. Ожирение и АГ: теория и практика выбора антигипертензивного препарата, Москва 2012, регистр.номер П N015249/01 08.07.2008).
34. Krysiak R., Okopien B. Different effects of perindopril and enalapril on monocyte cytokine release in coronary artery disease patients with normal blood pressure. Pharmacol Rep. 2012; 64:1466–75.

Patients with arterial hypertension and obesity: targeting biomarkers as a personalised therapeutic approach

Morozova T. E., Latyipova E. R.

This literature review focuses on the treatment of patients with arterial hypertension (AH) and obesity, from the point of view of personalised medicine (PM). One of the PM approaches is the use of biochemical markers which reflect normal and pathologic processes in the human body, as well as the presence of a disease or the response to a treatment. In patients with AH and obesity, antihypertensive medications should also affect the levels of biomarkers. This requirement is met by perindopril, an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor with high tissue specificity. Pathogenetic therapy with perindopril provides an opportunity to target the biomarkers of adipokine activity, endothelial dysfunction, inflammation, and other processes.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 94-99

Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, obesity, personalised medicine, biomarkers, leptin, adiponectin, endothelial dysfunction, inflammation markers, insulin resistance, angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, prestarium A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Post-diploma Medical Education Faculty, Moscow, Russia.