

It was revealed that phospholipid fractions of erythrocytes membranes of rats are restored and activity of lipid peroxidation – antioxidant protection system of blood is normalized in case of extract of *Laminaria japonica* in the model of the liver toxic damage.

**Key words:** stress, carbon tetrachloride, *Laminaria japonica*, phospholipids, antioxidant protection, lipid peroxidation.

Адрес для переписки: e-mail: almazznaya@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 615.035

С.И. Ксенева, Е.В. Бородулина, Т.А. Семиглазова, Н.В. Кулакова,  
И.В. Тарасова, О.Б. Турухина, В.В. Удуд

## **МЕСТО НИЗКОДОЗОВОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА С ИНДАПАМИДОМ В ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

НИИ Фармакологии СО РАМН, г. Томск.

Проведено клиническое исследование с участием 30 пациентов для изучения путей реализации плейотропных эффектов терапии низкодозовой комбинацией периндоприла с индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома. Продемонстрировано, что фиксированная низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом на фоне стабильного гипотензивного действия и метаболической нейтральности оказывает влияние на ряд ключевых звеньев метаболического синдрома, позволяя обосновать ее применение у лиц с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома с позиции патогенетической оправданности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, лептин, низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом.

Исследования последних лет доказали, что метаболический синдром (МС), наличие которого существенно нарушает качество жизни и ведет к сокращению ее продолжительности в среднем на период от 3-х до 15 лет, представляет собой мультидисциплинарную проблему [1-3]. Иницирует развитие МС ожирение, которым страдает 30 % населения экономически развитых странах, включая и Россию [6], при этом в обществе, еще сильны представления, что его наличие и выраженность – это личная проблема человека. Неудовлетворительные результаты лечения во многом обусловлены тем, что этиология и патогенез ожирения изучены фрагментарно, а определенный прогресс в наших представлениях о механизмах провоцируемого им каскада гемодинамических и метаболических нарушений, достигнутый в последнее десятилетие, пока не составил основу профилактики и лечения заболевания [4, 5]. В последние годы активно обсуждается теория патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений при ожирении, согласно которой в качестве первопричины их возникновения выступает повышение уровня лептина, синтезирующегося адипоцитами висцеральной жировой ткани, уровень которого зачастую тесно коррелирует с индексом массы тела. Гормону, к основным биологическим эффектам которого относится регуляция чувства насыщения, отводится ведущая роль в осуществлении участия жировой ткани в регуляции параметров ге-

модинамики и активности симпатической нервной системы (СНС) [5, 7-8]. Кроме того, установлено, что лептин стимулирует NO-опосредованную вазодилатацию, следовательно, увеличение синтеза оксида азота может противодействовать прогипертензивному эффекту лептининдуцированной симпатической стимуляции. Учитывая, что ожирение способствует формированию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, полагают, что ответная реакция артериального давления (АД) на гиперлептинемия выше у пациентов с МС, чем у лиц с нормальной массой тела [7-8].

При проведении терапии пациентов с МС основной задачей является поддержание АД на целевом уровне, что позволяет максимально снизить общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 4, 6]. Многоконтурность регуляции АД и сложность патогенеза МС предопределяют трудности достижения гипотензивного эффекта, приводя к полипрогмазии. Искусство врача в этой ситуации заключается в получении желаемого результата при назначении минимального количества патогенетически обоснованных и метаболически нейтральных препаратов [10]. С этих позиций наиболее перспективными видятся низкодозовые комбинированные средства, синергичное действие компонентов которых позволяет достигнуть терапевтического эффекта при использовании минимальных доз. У пациентов с АГ при МС патогенетически обосновано приме-

нение комбинации ингибитора АПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в силу воздействия их на два универсальных механизма повышения АД: задержку натрия и воды, а также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 9]. Фрагментарные данные о плейотропных эффектах подобного рода сочетания лекарственных средств определили необходимость проведения клинического исследования для изучения путей их реализации у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома.

Исследование проведено на базе клиники НИИ фармакологии СО РАМН с участием 30 пациентов с АГ и МС. Основанием для включения в клиническую группу являлось соответствие критериям международной федерации диабета (2005), а также наличие у пациентов артериальной гипертензии, верифицированной на основе рекомендаций ВНОК (2004). Продолжительность исследования составила 6 месяцев активного терапевтического вмешательства подбором доз компонентов антигипертензивного препарата.

Лица с АГ и МС после выполнения предусмотренных протоколом исследований получали однократно в сутки препарат нолипрел А (Servier, Франция), представляющий комбинацию 2,5 мг периндоприла аргинина и 625 мкг индапамида. При недостаточном гипотензивном эффекте осуществлялся перевод на препарат нолипрел А-форте (Servier, Франция), в состав которого входит периндоприла аргинин 5 мг и индапамид 1,25 мг.

До лечения, через 3 недели, 3 и 6 месяцев терапии пациентам проводился ряд предусмотренных протоколом диагностических тестов. Выполнялось суточное мониторирование АД, функциональное состояние эндотелия оценивали методом определения вызванной потоком эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с применением ультразвука высокого разрешения, об активности центральных отделов СНС судили по концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) – гормона основной нейроэндокринной оси организма, метаболические эффекты препарата характеризовали по динамике параметров углеводного и липидного обменов, уровню инсулинорезистентности, участие жировой ткани в регуляции гемодинамики изучали по изменению уровня лептина. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась стандартными методами. Количественные показатели выражались в виде среднего  $\pm$  стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для всех статистических тестов различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Различия порядковых признаков (межгрупповые и внутри группы) оценивались при помощи непараметрических тестов: ранговый тест Уилкоксона для парных случаев и U-тест Манн–Уитни. При сравне-

нии качественных показателей использовали точный метод Фишера. Для оценки силы взаимосвязи между количественными признаками проводилось вычисление коэффициента корреляции (R).

В ходе проведения исследования у пациентов в первую очередь оценивался уровень АД по результатам ежедневного каузального его измерения и суточного мониторирования в оговоренные протоколом исследования сроки. Уже на 3-й неделе терапии отмечалось достоверное снижение суточных значений САД и ДАД. Увеличение дозы препарата в дальнейшем потребовалось 1/3 пациентов, а у 68 % на протяжении всего периода исследования она не изменялась. Частота достижения целевого АД через 6 месяцев лечения составила 78,6 %.

Как и следовало ожидать, у данной категории пациентов инсулинорезистентность исходно имела место в 100 % случаев, не изменяясь на этапах терапии. Аналогичным образом вели себя тощаковый и постпрандиальный уровни глюкозы и инсулина. При оценке состояния липидного обмена дислипидемия, с преобладанием её смешанных типов, была диагностирована у 86 % пациентов. Через 6 месяцев применения препарата отмечалась тенденция к снижению уровня общего холестерина и ЛПОНП при отсутствии динамики концентрации ЛПВП и ЛПНП. При этом величина индекса атерогенности несколько уменьшилась, и если до начала проведения терапии он был повышен у 68 % пациентов, то через 6 месяцев лечения – лишь у 40 %. Полученные данные могут свидетельствовать, по меньшей мере, о метаболической нейтральности низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида.

Наряду с гипотензивным действием, при отсутствии значимого влияния на основные обменные процессы, препарат продемонстрировал позитивные эффекты в отношении ключевых звеньев патогенеза МС. По современным представлениям, инициирующим моментом метаболического каскада его формирования выступает ожирение, которое, в свою очередь, способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с последующим накоплением избыточной массы тела. Нам удалось зарегистрировать некоторое положительное влияние проводимой терапии на величины антропометрических параметров у лиц с МС. Так, через 6 месяцев использования препарата масса тела наблюдаемых пациентов уменьшилась в среднем на  $4,24 \pm 1,54$  кг ( $p > 0,05$ ), а величина объема талии на  $4,02 \pm 2,01$  см ( $p > 0,05$ ).

В патогенезе АГ и метаболических нарушений при инсулинорезистентности значимую роль играет стойкая активация СНС, усугублению которой способствуют стрессовые ситуации, переизбыток [5, 8]. Исходно выраженная гиперсимпатикотония диагностирована у 18 % пациентов, при этом среднее

значение концентрации АКТГ была на верхней границе физиологической нормы. На фоне 6-месячной терапии зарегистрировано достоверное снижение концентрации гормона на 35,31 % (с  $42,73 \pm 6,76$  до  $27,64 \pm 2,64$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), свидетельствует о симпатолитическом эффекте препарата. К однозначно позитивным эффектам препарата следует отнести увеличение значения величины эндотелийзависимой вазодилатации. До проведения терапии у пациентов с МС ее значение, определенное на плечевой артерии, было в 2 раза меньше, чем аналогичное у лиц без явных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Позитивная динамика показателя с  $4,42 \pm 1,66$  % исходно до  $7,38 \pm 1,18$  % в результате шестимесячной терапии доказывает участие низкодозовой комбинации периндоприла с индапамидом в коррекции дисфункции эндотелия, лежащей в основе формирования «порочного круга» сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты изучения концентрации лептина в плазме крови у пациентов с МС показали, что исходно гиперлептинемия выявлялась лишь у трети обследованных пациентов и в среднем уровень этого гормона в крови составлял  $9,50 \pm 2,90$  пг/мл, при этом за 6 месяцев проводимой фармакотерапии уровень гормона снизился в среднем на 33 % ( $p < 0,05$ ). Проведение корреляционного анализа позволило продемонстрировать взаимосвязь динамики концентрации лептина как с изменением антропометрических показателей ( $R > 0,7$ ), так и с симпатолитическим (рис. 1,  $R > 0,8$ ), и гипотензивным ( $R > 0,9$ ) действием препарата, а также оптимизацией эндотелийзависимой вазодилатации (рис. 2,  $R > -0,9$ ). Зафиксированные корреляционные связи могут выступать свидетельством того, что гиперлептинемия у пациентов

с МС сопровождается гиперактивностью СНС и формированием стойкой АГ. В этой связи логично предположение, что нормализация уровня лептина плазмы сопряжена с симпатолитическим эффектом, а повышение чувствительности тканей к нему приводит к увеличению натрийуреза, высвобождению оксида азота в сосудистой стенке и, следовательно, увеличению вазодилатации и коррекции дисфункции эндотелия. Немаловажным видится и восстановление обратной связи между жировой тканью и центральной нервной системой, проявляющееся подавлением аппетита и снижением массы тела. Вероятно, взаимосвязь концентрации гормона с уровнем АД имеет многоплановый характер и обусловлена симпатомиметическими эффектами лептина, задержкой натрия и воды, а также его участием в формировании эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало клиническую эффективность терапии пациентов с АГ при МС низкодозовой комбинацией периндоприла с индапамидом. Отсутствие существенного влияния на антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обменов свидетельствуют, по меньшей мере, о метаболической нейтральности комбинированного препарата, что является важным фактором в лечении пациентов с избыточной массой тела. При этом низкодозовый комплексный препарат, наряду со стабильным гипотензивным действием, оказывает позитивное влияние на ряд ключевых звеньев метаболического синдрома, включая гиперактивность симпатической нервной системы и гиперлептинемия, что позволяет позиционировать его использование в качестве лекарственного средства первой линии у лиц с АГ при МС.

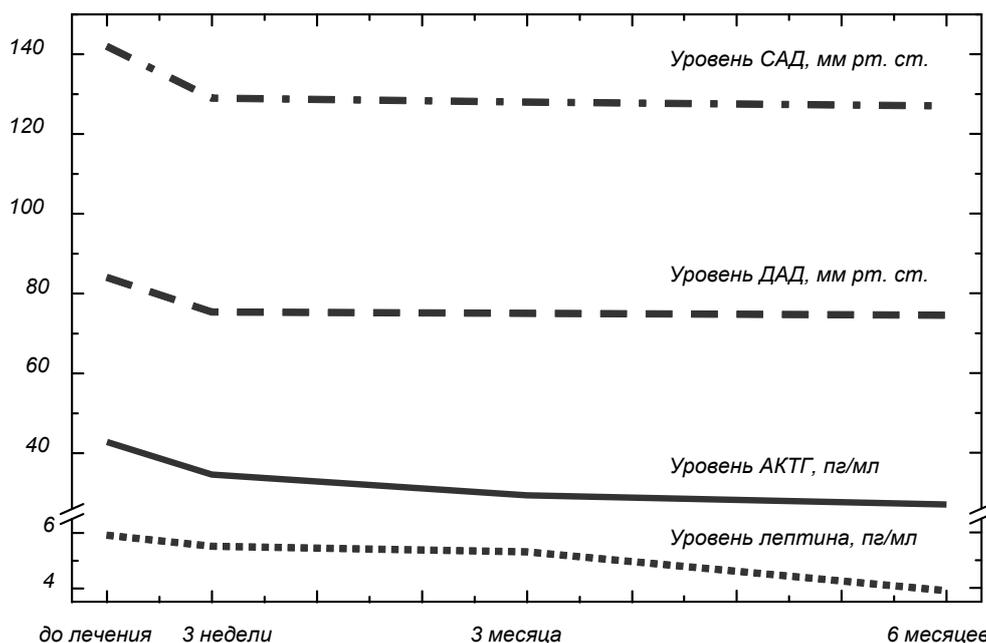


Рис. 1. Динамика уровней АКТГ, лептина, суточных показателей артериального давления

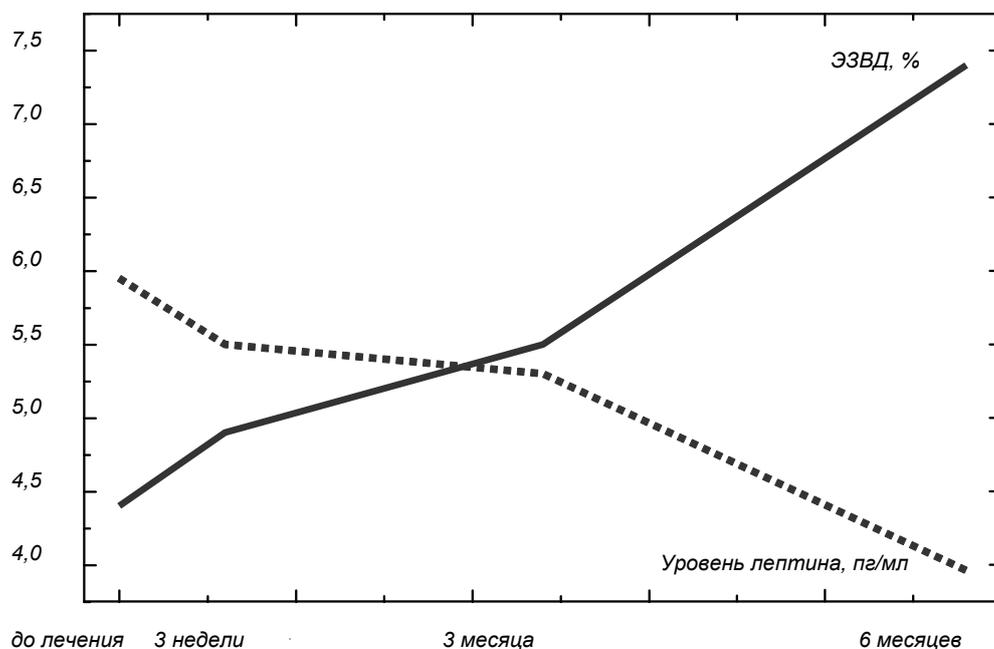


Рис. 2. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации и уровня лептина

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А. Н. Современные подходы к лечению артериальной гипертонии: учет других факторов риска и ассоциированных заболеваний / А. Н. Бритов // Трудный пациент. 2006. №8. С. 65–70.
2. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава // Клинич. фармакология и терапия. 2001. Т.10, № 3. С. 1–5.
3. Конради А.О. Ожирение, симпатическая гиперактивность и артериальная гипертония – есть ли связь? / А.О. Конради // Артериальная гипертония. 2006. Т.12, № 2. С. 2–9.
4. Константинов В.О. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск-факторов? / В.О. Константинов, Я.Р. Сайфулина // Артериальная гипертония. 2007. Т.13, №3. С. 195–196.
5. Моисеев С.В. Симпатическая нервная система и метаболический синдром / С.В. Моисеев //

- Клинич. фармакология и терапия. 2004. № 4. С. 70–74.
6. Оганов Р.Г. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза. / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов, И.Е. Колтунов // Врач. 2007. № 3. С. 3–7.
7. Bell-Anderson K.S. Leptin as a potential treatment for obesity: progress to date / K.S. Bell-Anderson, J.M. Bryson // Treat. Endocrinol. 2004. № 3. P. 11–18.
8. Eikelis N. The neurobiology of human obesity / N. Eikelis, M. Esler // Exp. Physiol. 2005. Vol. 90, № 5. P. 673–682.
9. Giverts M.M. Manipulation of the renin-angiotensin system / M.M. Giverts // Circulation. 2001. Vol. 104, № 5. P. 14–18.
10. Grundy S.M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy / S.M. Grundy // Nat. Rev. Drug. Discov. 2006. № 5. P. 295–309.

S.I. Kseneva, E.V. Borodulina, T.A. Semiglazova, N.V. Kulakova, I.V. Tarasova, O.B. Turuhina, V.V. Udut

### PLACE OF A LOW-DOSE COMBINATION OF PERINDOPRILE WITH INDAPAMIDE AT PHARMACOTHERAPY OF METABOLIC SYNDROME

The Research Institute of Pharmacology, SB RAMS, Tomsk

There was the clinical research with participation of 30 patients for studying the ways of realization of the pleiotropic effects of perindopril and indapamide low-dose combination therapy in patients with hypertension in metabolic syndrome. It was shown that fixed low-dose combination of perindopril and indapamide against stable hypotensive action and a metabolic neutrality influences a number of key links of a metabolic syndrome, allowing to prove its application for persons with an arterial hypertension against a metabolic syndrome from a position of pathogenetic correctness.

**Key words:** metabolic syndrome, arterial hypertension, leptin, perindopril and indapamide low-dose combination

Адрес для переписки: e-mail: viksbest@mail.ru