

Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом

В.Б. Мычка, В.П. Масенко, В.П. Флегонтова, Д.М. Атауллаханова, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрав. Москва, Россия

Perindopril metabolic effects and organo-protective action in metabolic syndrome patients

V.B. Mychka, V.P. Masenko, N.V. Flegontova, D.M. Ataullakhanova, V.B. Sergienko, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Цель. Оценить антигипертензивный эффект периндоприла и его влияние на метаболические нарушения, структурное состояние миокарда и перфузию головного мозга (ПГМ) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом (МС) (АГ + МС).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ + МС. До начала исследования и через 24 недели на фоне приема периндоприла 4-8 мг/сут. определяли показатели суточного мониторирования артериального давления, углеводного, липидного обмена, чувствительности к инсулину, структурно-функционального состояния миокарда, ПГМ.

Результаты. Целевого уровня АД достигли 70% пациентов, лечившихся периндоприлом: 9 из них принимали 4 мг/сут. и 21 — 8 мг/сут. В результате достоверно снизились показатели тощаковой глюкозы ($p < 0,05$) и постприандиальной глюкозы ($p < 0,05$). Индекс чувствительности к инсулину (S_i) увеличился с $0,5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ до $1,3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ ($p < 0,05$). Значимо повысился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$). На фоне исходного снижения ПГМ отмечалось существенное ее улучшение. Терапия периндоприлом у всех пациентов привела к уменьшению степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и улучшению его геометрии.

Заключение. Периндоприл обладает выраженным антигипертензивным эффектом, улучшает углеводный, липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, оказывает позитивное действие на ПГМ и структурно-функциональное состояние ЛЖ у больных АГ + МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, периндоприл, перфузия головного мозга, инсулинорезистентность.

Aim. To assess perindopril antihypertensive effects and its influence on metabolic disturbances, myocardial structure, and cerebral perfusion (CP) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) (AH + MS).

Material and methods. Thirty patients with mild to moderate AH + MS participated in the study. At baseline and 24 weeks later, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), carbohydrate and lipid metabolism, insulin sensitivity, myocardial structure and function, as well as CP parameters were assessed.

Results. Target BP levels were achieved in 70% of the patients receiving perindopril: 9 and 21 patients were administered 4 and 8 mg/d, respectively. Fasting and postprandial glucose levels decreased significantly (both $p < 0,05$). Insulin sensitivity index (S_i) increased from $0,5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{mcUml})^{-1}$ to $1,3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{mcUml})^{-1}$ ($p < 0,05$). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) level increased significantly ($p < 0,05$). Initially reduced CP substantially improved. In all participants, perindopril therapy resulted in regressed left ventricular (LV) hypertrophy and improved LV geometry.

Conclusion. Perindopril demonstrates good antihypertensive effect, improved carbohydrate and lipid metabolism, as well as tissue insulin sensitivity, CP, LV structure and function in AH + MS patients.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, perindopril, cerebral perfusion, insulin resistance.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) согласно рекомендациям ВНОК 2004г относятся к препаратам первой линии для лечения артериальной гипертонии (АГ) у больных с нарушением углеводного обмена.

Одним из представителей класса ИАПФ является периндоприл. Периндоприл представляет собой несультгидрильный ИАПФ, что позволяет избежать многих побочных эффектов, характерных для каптоприла. Периндоприл относится к липофильным препаратам и проходит биотрансформацию в печени до активного соединения периндоприлата. Такой механизм позволяет обеспечить плавный антигипертензивный эффект. Важным отличием периндоприла является то, что он не снижает артериальное давление (АД) у лиц с его нормальным уровнем [1,2]. Периндоприл оказывает антигипертензивный эффект преимущественно в дневное время суток, при этом снижается риск развития ночной гипотонии. Благодаря липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей периндоприл обладает длительным действием, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Он обеспечивает равномерный антигипертензивный эффект на протяжении суток, не изменяя естественного ритма колебаний АД, не вызывает постуральной гипотонии и компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Высокая афинность к тканям миокарда, эндотелию сосудов, почечным канальцам и клубочкам, обеспечивает органопротективное действие периндоприла [3]. В ходе Российской многоцентровой программы ПРИЗ (Изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике) были подтверждены высокие антигипертензивная эффективность и переносимость периндоприла, в т.ч. у больных сахарным диабетом и с ожирением [4].

Целесообразным является проведение исследования по изучению влияния терапии периндоприлом на инсулинорезистентность (ИР), метаболические процессы и состояние органов-мишеней, в частности миокарда и головного мозга (ГМ) у больных с метаболическим синдромом (МС).

Целью исследования являлась оценка антигипертензивного эффекта периндоприла (Престариум®, Лаборатории Сервье, Фран-

ция) и его влияния на показатели углеводного, липидного обмена, чувствительность к инсулину, структурное состояние миокарда и перфузию ГМ (ПГМ) у больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с МС.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ (18 женщин и 12 мужчин), средний возраст которых — $43,1 \pm 4,8$ лет. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, индекс массы тела (ИМТ) составлял в среднем $36,6 \pm 1,3$ кг/м², окружность талии (ОТ) — $114,7 \pm 2,2$ см, МТ — $98,3 \pm 5,4$ кг. До начала исследования и через 24 недели на фоне приема периндоприла пациентам выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определяли показатели углеводного, липидного обмена, чувствительности к инсулину, параметры функционально-структурного состояния миокарда, ПГМ.

Для СМАД использовали портативную автоматическую систему (монитор АВРМ-02, «Meditec» Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные.

Исходно, а также через 12 и 24 недели терапии периндоприлом определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак. До и спустя 6 месяцев терапии проводился стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) (оценивался уровень глюкозы в венозной крови натощак и через 2 часа после приема *per os* 75 г глюкозы). Концентрация ОХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом, используя наборы фирмы DIASYS на автоанализаторе HITACHI. Уровень ХС ЛВП определяли тем же методом, что и ОХС, после осаждения из сыворотки ЛНП фосфорновольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W, et al. 1972: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛВП})$. Содержание глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS. Чувствительность тканей к инсулину — индекс инсулинорезистентности (Si) оценивалась в ходе проведения внутривенного (в/в) инсулин-модифицированного ТТГ. Результаты обрабатывались по программе «MIN MOD» — (минимальная модель) Bergman N.

Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) изучалось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «Sonos-2000» (Hewlett Packard, США) с частотой датчика 2,7-3,5 МГц. Структурные изменения ЛЖ оценивались в В- и М-режимах с определением размера полости ЛЖ в систолу и диастолу, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ) в диастолу.

Ремоделирование ЛЖ анализировали по относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ — отношению суммы ТМЖП и ТЗС к конечно-диастолическому размеру (КДР) ЛЖ. За норму считали показатель $\text{ОТС} < 0,45$. Для исследования диастолической функции (ДФ) миокарда ЛЖ использовали метод доплер-кардиографии (ДпКГ) в импульсном режиме в 4-камерном сечении из апикального доступа. Определяли значения пиковых скоростей митрального потока (см/с): раннего (Е) и позднего (А) напол-

нения ЛЖ, рассчитывали их соотношение (Е/А). При оценке ДФ методом ДпКГ за норму считали соотношение $E/A > 1$.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) ГМ проводилась на двухдетекторной гамма-камере «Е-Sam» с параллельным коллиматором высокого разрешения. Томография осуществлялась по нециркулярной орбите на 360° в 128 проекциях. Матрица – 128×128 . Радиофармпрепарат (РФП) – $99m$ Tc-НМРАО вводился пациентам в/в за 10 мин до исследования активностью 25mCi (555MBq). Результаты обрабатывались по программе «Brain Quantification», позволяющей определять распределение активности РФП по отделам ГМ и вычислять межполушарную асимметрию. Оценка ПГМ производилась по зонам коры больших полушарий ГМ, в мозжечке и проекциях таламических ядер по сканиграммам в поперечной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Межполушарная асимметрия оценивалась на поперечных и фронтальных срезах по 7 секторам в каждом полушарии ГМ. Асимметрия до 12% включительно была принята за физиологическую норму.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий определяли по критерию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Больным, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли все антигипертензивные средства.

После проведения первичного обследования всем пациентам был назначен ИАПФ периндоприл в качестве монотерапии в дозе 4 мг/сут. ежедневно утром. При необходимости для достижения целевого уровня АД дозу периндоприла увеличивали до 8 мг/сут.

Результаты

Динамика СМАД на фоне терапии периндоприлом

На фоне терапии периндоприлом достоверно снизились показатели систолического АД (САД) в дневное время суток: среднее со $141,2 \pm 4,0$ до $127,4 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($\Delta = -13,7 \pm 2,5$ мм рт.ст., $p < 0,0001$), максимальное со $153,1 \pm 3,8$ до $140,7 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($\Delta = -12,6 \pm 1,4$ мм рт.ст., $p < 0,01$), минимальное со $129,8 \pm 4,3$ до $120,3 \pm 2,7$ мм рт.ст. ($\Delta = -9,6 \pm 2,1$ мм рт.ст., $p < 0,05$). В ночные часы так же значимо снизилось САД: среднее со $128,9 \pm 4,7$ до $118,5 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($\Delta = -10,3 \pm 5,7$ мм рт.ст., $p < 0,01$), максимальное со $142,9 \pm 2,8$ до $130,6 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($\Delta = -12,3 \pm 0,9$ мм рт.ст.), минимальное со $114,8 \pm 3,4$ до $104,5 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($\Delta = -10,3 \pm 0,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$).

Все показатели диастолического АД (ДАД) в дневные часы понизились: среднее с $91,6 \pm 2,7$ до $79,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($\Delta = -11,7 \pm 2,0$ мм рт.ст., $p < 0,001$), максимальное с $98,8 \pm 6,1$ до $84,7 \pm 3,6$

мм рт.ст. ($\Delta = -14,1 \pm 3,5$ мм рт.ст., $p < 0,01$), минимальное с $84,3 \pm 3,5$ до $78,1 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($\Delta = -6,2 \pm 2,12$ мм рт.ст., $p < 0,05$); в ночные часы среднее ДАД снизилось с $78,3 \pm 2,9$ до $72,02 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($\Delta = -6,28 \pm 3,33$ мм рт.ст., $p < 0,01$), максимальное с $94,7 \pm 3,7$ до $76,8 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($\Delta = -8,1 \pm 1,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$), минимальное с $60,4 \pm 3,6$ до $56,9 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($\Delta = -4,5 \pm 0,5$ мм рт.ст., $p < 0,05$).

Терапия периндоприлом привела к уменьшению показателей «нагрузки давлением» САД и ДАД в дневные часы: индекс времени (ИВ) САД ($\Delta = -32,6 \pm 7,5\%$, $p < 0,001$), индекс площади (ИП) САД ($\Delta = -6,1 \pm 2,1$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$), ИВ ДАД ($\Delta = -47,0 \pm 7,9\%$, $p < 0,0001$), ИП ДАД ($\Delta = -5,4 \pm 1,4$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$), ИВ СрАД ($\Delta = -43,3 \pm 8,5\%$, $p < 0,001$), ИП СрАД ($\Delta = -5,2 \pm 1,8$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$). В ночные часы достоверно снизились все показатели нагрузки давлением: ИВ САД ($\Delta = -16,9 \pm 6,43\%$, $p < 0,01$), ИП САД ($\Delta = -8,9 \pm 6,4$ мм рт.ст./ч, $p < 0,001$), ИВ ДАД ($\Delta = -25 \pm 2,14\%$, $p < 0,001$), ИП ДАД ($\Delta = -3,9 \pm 7,1$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$), ИВ СрАД ($\Delta = -25,8 \pm 2,9\%$, $p < 0,005$), ИП СрАД ($\Delta = -5,3 \pm 3,1$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$).

В результате монотерапии периндоприлом достоверно уменьшилась вариабельность САД и ДАД в дневные часы: САД ($\Delta = -2,9 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$), ДАД ($\Delta = -3,5 \pm 1,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$), СрАД ($\Delta = -3,4 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,01$) и в ночные часы: САД ($\Delta = -4,8 \pm 9,8$ мм рт.ст., $p < 0,001$), ДАД ($\Delta = -4,8 \pm 5,5$ мм рт.ст., $p < 0,001$), СрАД ($\Delta = -4,8 \pm 8,9$ мм рт.ст., $p < 0,001$).

Целевого уровня АД достигли 70% пациентов, получавших периндоприл: 9 из них принимали 4 мг/сут. и 21 – 8 мг/сут. (рисунок 1).

Динамика показателей углеводного и липидного обменов в результате антигипертензивной терапии периндоприлом больных с МС

На фоне терапии периндоприлом содержание глюкозы натощак снизилось достоверно с $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) уже через 3 месяца и через 6 месяцев до $5,7 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация глюкозы через 2 часа после нагрузки снизилась также достоверно с $10,8 \pm 0,7$ ммоль/л до $9,1 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) через 3 и 6 месяцев до $8,0 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рисунок 2). Концентрация инсулина натощак значимо не менялась, а постпрандиальный уровень его снизился достоверно с $86,3 \pm 12,1$ мкМЕ/мл до $63,7 \pm 17,3$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$). Si достоверно увеличился с $0,5 \times 10^{-4}$

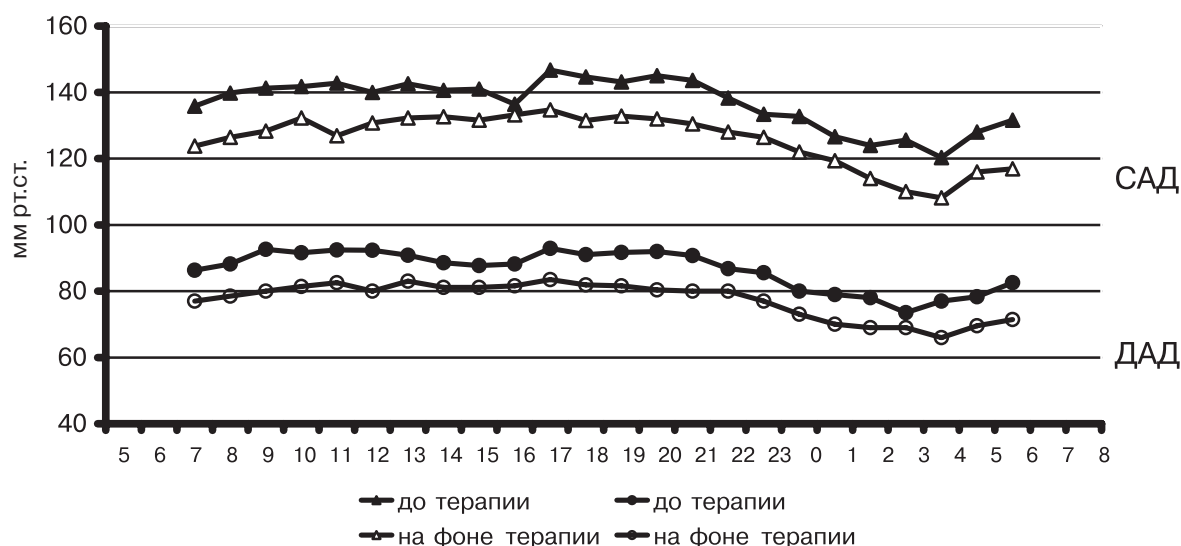


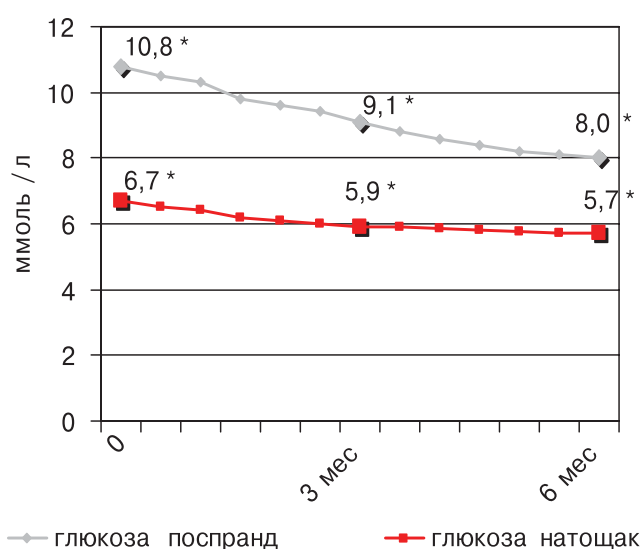
Рис. 1 Динамика АД на фоне лечения Престариумом®

$\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ до $1,3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ ($p < 0,05$) на фоне терапии периндоприлом (рисунок 3); уровень мочевой кислоты существенно не изменялся.

Содержание ОХС, ХС ЛНП и ТГ на фоне терапии периндоприлом не изменилось: концентрация ОХС до лечения составляла $6,4 \pm 0,2$ ммоль/л, после — $6,3 \pm 0,2$ ммоль/л, ТГ $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л и $2,5 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; ХС ЛНП $3,7 \pm 0,4$ и $3,5 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно, однако уровень ХС ЛВП достоверно увеличился с $0,98 \pm 0,06$ до $1,1 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) через 3 месяца и до $1,2 \pm 0,08$ ммоль/л через 6 месяцев от начала терапии ($p < 0,05$) (рисунок 4).

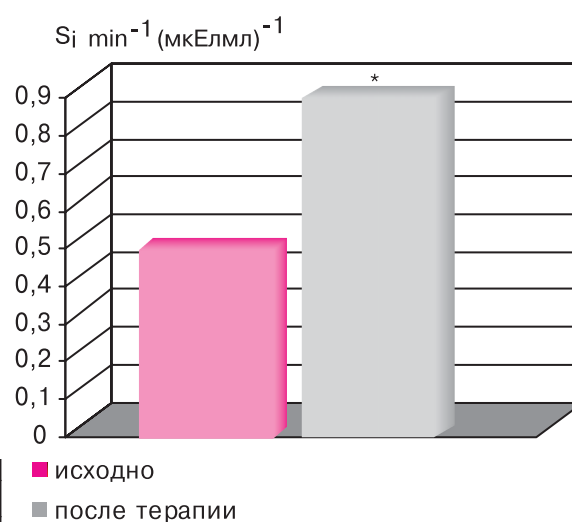
Динамика показателей ПГМ на фоне терапии периндоприлом у больных с МС

15 пациентам проводили исследование состояния ПГМ исходно и через 24 недели лечения периндоприлом. Исходно у всех 15 пациентов обнаружено снижение перфузии в затылочно-теменных областях больших полушарий ГМ слева и справа. В левых теменных отделах уровень перфузии был снижен у 13 пациентов, в правых теменных отделах — у 10. Височно-затылочные отделы слева были поражены у 5 больных. В височных отделах слева сниженный уровень мозговой перфузии отмечен у 7 пациентов, справа — у 9. Височно-теменные отделы слева и справа были поражены у 5 боль-



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 2 Динамика содержания глюкозы при ТТГ на фоне терапии периндоприлом.



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 3 Динамика показателя чувствительности к инсулину на фоне терапии периндоприлом у пациентов с МС.

Таблица 1

Показатели ПГМ у пациентов с МС исходно и после 24-недельной терапии периндоприлом (%)

	Слева			Справа		
	До	После	р	До	После	р
Затылочно-теменные	66,58±7,08	76,26±7,96	<0,05	65,00±5,53	74,42±6,7	<0,05
Теменные	76,74±12,11	80,79±12,05	<0,05	77,21±13,93	86,05±15,33	<0,05
Височно-затылочные	98,95±4,59	99,47±2,29	нд	100,00	100,00	-
Височные	91,58±15,28	95,26±9,64	<0,05	87,63±16,02	94,74±10,86	<0,05
Височно-теменные	92,37±11,83	94,79±9,62	нд	91,32±11,37	92,63±11,47	нд
Лобно-височно-теменные	95,53±11,17	99,68±1,38	<0,05	98,68±5,74	100,00	нд
Лобно-теменные	79,21±13,77	83,42±4,82	<0,05	79,47±13,32	83,68±14,61	<0,05
Межполушарная асимметрия		До			После	
		23,4±3,28			11±1,8	<0,05

Примечание: нд — недостоверно.

ных. В лобно-височно-теменных отделах слева и справа уровень перфузии был снижен у 3 пациентов. Межполушарная асимметрия больше принятой нормы (12%) наблюдалась у всех пациентов и в среднем была равна 23,4±3,28%. Таким образом, у всех пациентов обнаружены значимые изменения ПГМ, наиболее выраженные в затылочно-теменных и лобно-теменных отделах обоих полушарий, однако в последних по уровню недостоверно ниже, чем в затылочно-теменных отделах (таблица 1).

Через 24 недели терапии периндоприлом на фоне изменений показателей суточного профиля (СП) АД, состояния углеводного и липидного метаболизма произошли значимые изменения ПГМ у всех пациентов (таблица 1); у 5 — картина перфузии стала соответствовать физиологической норме. У остальных пациентов достоверно увеличилась перфузия в левых и правых затылочно-теменных отделах. У 9 больных уровень перфузии в левых теменных отделах стал нормальным, у остальных, по сравнению с исходным, сниженным. В теменных отделах справа уровень перфузии стал нормальным у 5 пациентов, у остальных кровоснабжение этих отделов достоверно увеличи-

лось. В височно-затылочных отделах справа и слева у всех пациентов уровень ПГМ стал близок к норме и только у 2 пациентов был < 100%. У 6 пациентов в височных отделах слева и у 5 пациентов справа перфузия стала достоверно выше по сравнению с исходной. Достоверно возрос уровень перфузии в левых и правых лобно-височно-теменных отделах у всех 3 пациентов с исходным его снижением; после применения периндоприла кровоток стал определяться на уровне нормы. В лобно-теменных отделах слева и справа уровень перфузии достоверно увеличился у 10 больных. Из приведенных результатов следует, что наиболее подвержены патологическим изменениям затылочно-теменные и лобно-теменные отделы обоих полушарий ГМ (рисунок 5). Из них большая степень выраженности дефекта перфузии наблюдается в затылочно-теменных отделах, однако в этих отделах была получена более заметная положительная динамика в ответ на терапию периндоприлом.

Результаты влияния терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ

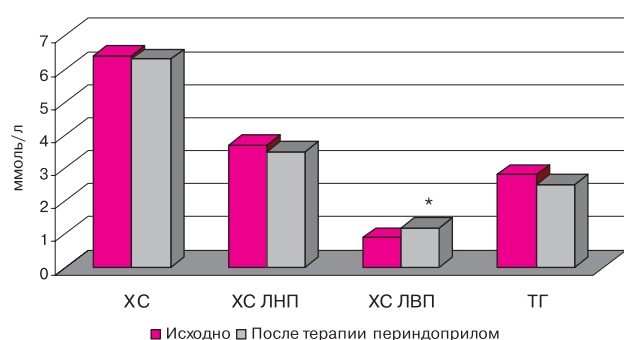
До начала терапии периндоприлом гиперт-

Таблица 2

Влияние терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных с МС (М±m)

Показатель	исходно	24 недели	Δ (%)	р
ТМЖП, см	1,09±0,02	1,0±0,02	- 8,2%	< 0,001
ТЗСЛЖ, см	1,08±0,03	1,0±0,03	- 7,4%	< 0,001
КДР, см	5,3±0,1	5,2±0,1	- 1,8%	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	125,0±5,9	107,0±4,9	- 14,4%	< 0,001
ОТС	0,40±0,01	0,39±0,01	- 2,5%	< 0,05
Е/А	0,86±0,04	1,21±0,03	40%	< 0,001
Тип ремоделирования (1/2/3/4)	2 / 8 / 5 / 0	1 / 5 / 8 / 1		

Примечание: 1 — концентрическая гипертрофия миокарда, 2 — эксцентрическая гипертрофия миокарда, 3 — норма, 4 — концентрическое ремоделирование.



Примечание: * - $p < 0,05$.

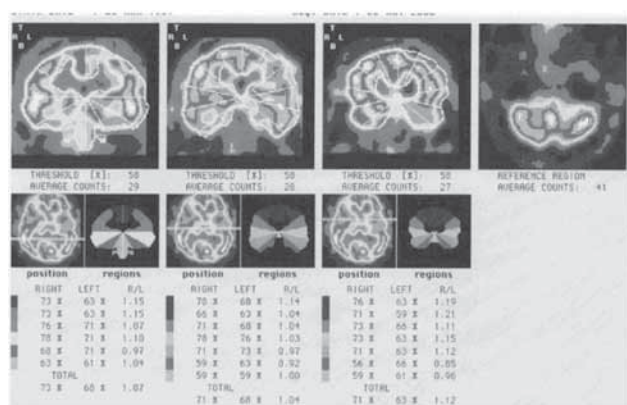
Рис. 4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии периндоприлом.

рофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностирована у 10 пациентов (70%), при этом у 2 больных – концентрическая ГЛЖ, у 8 – эксцентрическая ГЛЖ. При анализе показателей ДФ ее нарушение было выявлено по критерию $E/A < 1$ у всех больных (таблица 2). Терапия периндоприлом привела к статистически достоверному уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – $\Delta = -14,4\%$ ($p < 0,001$), ТМЖП – $\Delta = -8,2\%$ ($p < 0,001$), ТЗСЛЖ – $\Delta = -7,4\%$ ($p < 0,001$), КДР ЛЖ – $\Delta = -1,8\%$ ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением ОТС ЛЖ – $\Delta = -2,5\%$ ($p < 0,05$) и улучшением геометрии ЛЖ. Индивидуальный анализ показал, что терапия периндоприлом снизила степень выраженности ГЛЖ у всех пациентов: у 5 произошла нормализация ИММЛЖ и у 3 – нормализация геометрии ЛЖ (рисунок 6). У 1 пациента концентрическая ГЛЖ перешла в концентрическое ремоделирование, а у 6 тип ремоделирования миокарда остался без изменений. В результате терапии периндоприлом отмечено улучшение ДФ миокарда ЛЖ у всех больных – $\Delta E/A = 40\%$ ($p < 0,001$).

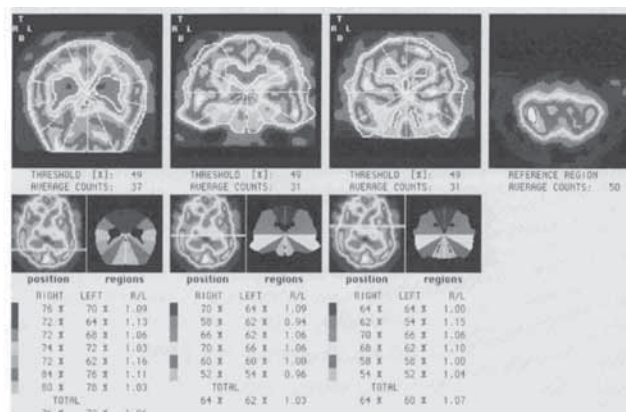
Обсуждение

Результаты настоящей работы еще раз подтверждают высокую антигипертензивную активность ИАПФ периндоприла. Целевой уровень АД был достигнут в 70% случаев на фоне терапии этим препаратом. Под влиянием периндоприла происходят улучшение СП АД и достаточное снижение АД в ночные часы, которого не было до начала терапии ИАПФ. Известно, что отсутствие достаточного снижения АД в ночное время является дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска.

Хороший антигипертензивный эффект периндоприла сопровождается улучшением показателей углеводного обмена в виде достоверного снижения концентрации глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после ТТГ на 12% и 21% соответственно. Очень важным является результат исследования, показавший улучшение чувствительности тканей к инсулину, т.к. это, по мнению большинства ученых, лежит в основе патогенеза МС. Снижение ИР, возможно, связано с прямым действием ИАПФ – уменьшать концентрацию ангиотензина и повышать уровень кининов [5]. Ангиотензин, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина; кинины, повышая стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют окисление глюкозы и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина [6]. Возможно, что за счет достаточно выраженного антигипертензивного эффекта периндоприла, происходит нормализация периферического кровообращения и повышается чувствительность тканей к инсулину.



До



После терапии

Рис. 5 Динамика ПГМ на фоне терапии Престариумом® (4-8 мг).

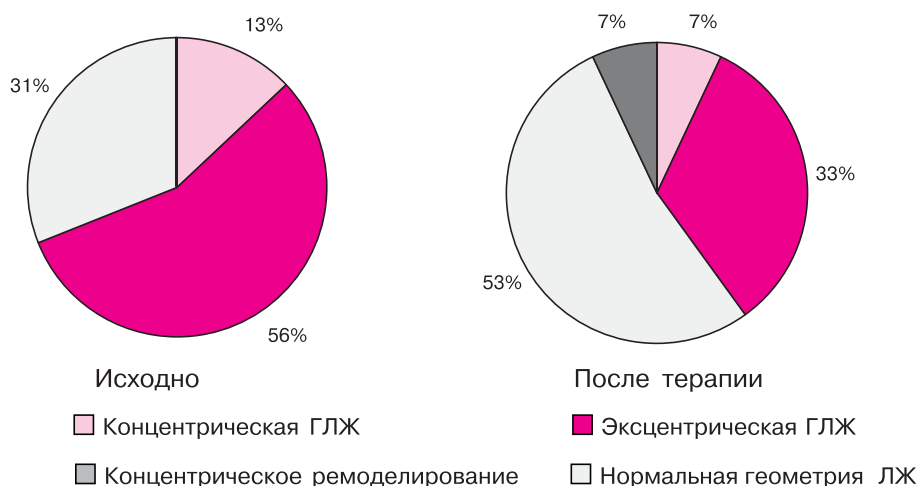


Рис. 6 Влияние монотерапии периндоприлом на геометрию ЛЖ у больных с МС.

Данные литературы о влиянии ИАПФ на чувствительность к инсулину разноречивы, что, вероятно, может быть обусловлено особенностями, присущими отдельным представителям этого класса. Наиболее эффективными являются ИАПФ с высокой липофильностью, которая позволяет им легко и быстро проникать в ткани и оказывать непосредственное действие в органах и тканях.

Терапия периндоприлом привела к улучшению липидного профиля (ЛП). На фоне терапии периндоприлом уровень ХС ЛВП достоверно вырос на 9%. Несмотря на то, что литературные источники указывают на нейтральное действие ИАПФ на липидный обмен [7], такой позитивный эффект на ЛП, полученный в работе, можно объяснить повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением ГИ и гипергликемии, которые напрямую задействованы в липидном обмене.

Результаты настоящего исследования показали, что периндоприл, наряду с выраженным основным фармакологическим действием — антигипертензивным, обладает дополнительными эффектами, выражающимися в повышении чувствительности тканей к инсулину, улучшении показателей углеводного и липидного обменов. Таким образом, периндоприл влияет одновременно на несколько основных звеньев патогенеза МС, которые являются факторами сердечно-сосудистого риска. Известно, что АГ, дислипидемию и ги-

пергликемию рассматривают как основные факторы риска мозгового инсульта, инфаркта миокарда и преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая положительное влияние периндоприла на все эти факторы, его можно считать антигипертензивным средством выбора для лечения больных АГ в сочетании с нарушением углеводного обмена. Результаты исследования функционального состояния миокарда и ПГМ у больных с МС, принимавших в качестве антигипертензивной терапии периндоприл, подтверждают это. При терапии периндоприлом происходят уменьшение гипертрофии миокарда и улучшение его ДФ; достоверно улучшается микроциркуляция ГМ в областях с исходно нарушенными ее показателями. Несомненно, определенная роль в этом наряду с нормализацией АД, принадлежит позитивным метаболическим эффектам периндоприла. Известно, что ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции [8]. Установлено, что ангиотензин II влияет непосредственным образом на функцию эндотелия, путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. Выраженное органопротективное действие ИАПФ, превосходящее все остальные группы антигипертензивных препаратов, доказано результатами крупных, многоцентровых исследований [9,10-13].

Литература

1. Myers MG. A dose- response study of perindopril in hypertension: effect on blood pressure 6 and 24 hours after dosing. Can J Cardiol 1996; 12: 1191-6.
2. Stumpe K, Overlack A. Perindopril therapeutic safety study. Am J Cardiol 1993; 71: 32E-7.
3. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренскова Т.В. Оценка влияния периндоприла на величину АД, ремоделирование сосудов и микроциркуляцию при гипертонической болезни. Кардиология 2001; 6: 13-7.
4. Чазова И.Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Cons med 2002; 3(4): 125-9.
5. Papageorgiou A, Karayannis A, Athyros V, et al. A comparative study of the efficacy and safety of quinapril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. Drug invest 1994; 7(1): 396-404.
6. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al. A Double Blind Comparison of the Effect of Amlodipin and Enalapril on Insulin Sensitivity in Hypertensive Patients. Am J Hypertens 1999; 12: 298-303.
7. Богачев Р.С., Базика И.Б., Долгинцева С.А. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2000; 12: 61-3.
8. Zannad F, Matzinger A, Laeche J. Throug/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 1996; 9: 633-64.
9. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. «The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patient with non-insulin-dependent diabetes and hypertension». N Engl J Med 1998; 338: 645-52.
10. UK prospective diabetes study group «Efficiency of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes». BMG 1998; 317: 713-20.
11. Hansson L, Lindholm LH, Niscachen, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity in hypertension: the captopril prevention project. Lancet 1999; 353: 611-6.
12. UK prospective diabetes group «Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS-38». BMG 1998; 317: 703-13.
13. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes care 1998; 21: 597-603.

Поступила 22/12-2006

Принята к печати 27/12-2006