СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИНДОПРИЛА А И ЛОЗАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Мазина Г. Г., Саласюк А. С., Барыкина И. Н.

Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Материал и методы. В простое слепое, рандомизированное, сравнительное исследование в параллельных группах допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, составившего 2 недели. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы (по 30 пациентов в каждой группе): I группа принимала периндоприл (Престариум А, Сервье) в суточной дозе 10 мг, II группа – лозартан (Козаар, Merck Sharp Dohm) в суточной дозе 100 мг на протяжении 24 недель. СМАД проводили на аппарате "SpaceLabs 90207" (США). Измерение скорости Colson, индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Результаты. Снижение суточного САД и ДАД на периндоприле А составляло 15,2% и 18,1% против 7,8% ($p < 0,05$) и 14,9% на лозартане. Периндоприл А в большей степени уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем лозартан – соответственно на 5,3% и 14,3% против 1,2% и 5,5% ($p < 0,05$). Периндоприл А снижал скорость пульсовой волны на каротидно – феморальном участке (СПВ КФ) на 28,9% и на каротидно-радиальном (СПВ КР) – на 25,8% против 4,1% и 15,7% ($p < 0,05$) на лозартане. Индекс аугментации и центральное давление в аорте снижались на фоне терапии периндоприлом соответственно на 17,4% и 7,5%, а лозартаном – на 3,5% и 1,3% ($p < 0,05$). Принципиально важным для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом А на 29,7% против 6,9% на лозартане ($p < 0,05$).

Заключение. Периндоприл А в наибольшей степени подходит для лечения артериальной гипертензии при ожирении, так как не только более эффективно, чем лозартан, снижает АД, но и оказывает более благоприятное влияние

на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 63-69

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, лозартан.

Волгоградский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей (ФУВ ВолгГМУ), кафедра терапии и эндокринологии, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Ледяева А. А. – аспирант кафедры, Чумачек Е. В. – аспирант кафедры, Цома В. В. – к. м. н., ассистент кафедры, Мазина Г. Г. – аспирант кафедры, Саласюк А. С. – аспирант кафедры, Барыкина И. Н. – к. м. н., ассистент кафедры.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

ИАПФ – ингибитор ангиотензин -превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ – эхокардиография, ИМТ – индекс массы тела (индекс Кеттел), ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, СПВ – скорость распространения пульсовой волны, ФНО- альфа – фактор некроза опухоли альфа.

Рукопись получена 06.02.2012

Принята к публикации 15.02.2012

В настоящее время ингибиторы АПФ (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) считаются препаратами выбора для лечения пациентов с метаболическим синдромом и ожирением [1,2]. С учетом того, что у подавляющего числа пациентов с артериальной гипертензией и ожирением имеется инсулинорезистентность, эффективность этих двух классов препаратов все же может быть различной, поскольку имеются данные о том, что ИАПФ, в частности периндоприл А, в значительно большей степени уменьшает инсулинорезистентность, нежели АРА, в частности лозартан. Следствием этого могут быть существенные различия в органопротекции и во влиянии препаратов на показатели липидного обмена, так как известно, что снижение чувствительности к инсулину усугубляет как поражение органов-мишеней, так и метаболические нарушения.

Кроме этого для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением представляется принципиально важной способность гипотензивных препаратов влиять на адипокины, которые продуцируются жировой тканью, рассматриваемой ныне уже не как энергетическое депо, а эндокринный и паракринный

орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние на другие органы и системы организма. Среди более 50 адипокинов при ожирении наибольшая роль в патогенезе как самого ожирения, так и ассоциированных с ним заболеваний и состояний, отводится резистину, грелину, висфатину, апелину, адипонектину, ФНО-альфа и интерлейкину 6. Но, безусловно, наиболее изученным и важным адипокином при ожирении является лептин – гормон, продуцируемый жировыми клетками, и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Через влияние на специфические рецепторы гипоталамуса лептин изменяет экспрессию нейропептидов, регулирующих потребление и расход энергии в организме. При ожирении развивается компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина с развитием через механизм обратной связи лептинорезистентности (гиперлептинемии). Лептин обладает целым рядом эффектов, которые могут усугублять имеющиеся нарушения при артериальной гипертензии и ожирении (стимуляция симпато-адреналовой системы, повышение скорости фиброза сердечной мышцы, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление инсу-

линорезистентности). Данные о влиянии гипотензивных препаратов на адипокины крайне малочисленны.

Поэтому представляется клинически важным найти препарат «лидер», поскольку пациент с сочетанием артериальной гипертензии и ожирения требует не только нормализации АД, но максимально возможной коррекции всех других факторов риска.

В этой связи было проведено сравнительное исследование антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (в том числе, лептина) ИАПФ – периндоприла и АРА – лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Материал и методы

В клиническое исследование было включено 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет включительно, имеющих ИМТ $>27 \text{ кг/м}^2$. Нарушение толерантности глюкозы определяли при ее уровне в плазме крови натощак $<7 \text{ ммоль/л}$ и после перорального приема 75 мг глюкозы – $\geq 7,8$ и $<11,1 \text{ ммоль/л}$. Систолическое АД, определенное методом Короткова, согласно критериям включения должно было быть в положении сидя $\geq 140 \text{ мм рт.ст.}$ и $<160 \text{ мм рт.ст.}$ и/или диастолическое АД (ДАД) $\geq 90 \text{ мм рт.ст.}$ и $< 100 \text{ мм рт.ст.}$ В простое слепое, рандомизированное, сравнительное исследование в параллельные группы исследования допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, составлявшего 2 недели. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы: I группа принимала периндоприл (Престариум А, Сервье) в суточной дозе 10 мг , II группа – лозартан (Козаар, Merck Sharp Dohm) в суточной дозе 100 мг на протяжении 24 недель. В каждой группе пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению массы тела (диета, повы-

шение физической активности). Препараты для снижения веса ни в одной из групп не использовались. Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие, а сам протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ЭхоКГ, исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин , в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 мин . Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютерного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Уровень лептина в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) иммуноферментным анализом. Уровень С-реактивного белка определяли с использованием стандартных наборов СРБ-ИФА-Бест (высококчувствительный)

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ VMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, будет использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$ (далее этот параметр используется при сравнении группы периндоприла А с другими вариантами лечения). Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett’s test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Периндоприл А 10 мг	Лозартан 100 мг
Число пациентов	30	30
Возраст, годы	49,7±8,2	46,7±8,2
Длительность АГ	6,9±3,2	5,9±3,1
Мужчины/женщины	16/14	15/15
Курят/не курят	16/14	12/18
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	17	16
Гиперхолестеринемия	26	26
Микроальбуминурия	18	15
ГЛЖ	29	29

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
САДс, мм рт.ст.	155,9±11,9/132,2±8,1	152,3±11,9/140,3±9,4
ДАДс, мм рт.ст.	98,9±9,1/81,1±6,2	96,6±9,1/82,2±7,3
ЧССс, мм рт.ст.	76,1±7,2/70,1±7,1	73,1±6,1/70,2±6,1
САДд, мм рт.ст.	164,8±13,6/135,2±11,5	155,9±12,4/140,8±12,3
ДАДд, мм рт.ст.	100,7±8,4/90,3±8,1	97,6±8,2/86,3±8,1
ЧССд, мм рт.ст.	78,6±6,9/71,5±6,6	73,4±6,1/72,5±5,9
САДн, мм рт.ст.	143,4±9,7/133,5±9,6	138,7±8,9/132,7±8,8
ДАДн, мм рт.ст.	91,5±6,9/85,7±6,8	87,1±6,2/83,8±6,1
ЧССн, мм рт.ст.	70,5±6,2/66,1±6,1	68,9±5,9/68,1±5,7
СУП САД, мм рт.ст./ч	18,7±2,6/14,7±2,3	17,9±3,1/15,6±2,9
СУПДАД, мм рт.ст./ч	14,9±2,3/12,1±2,2	13,3±2,4/12,1±2,3
Найт-пикер,%	10/0	15/0
Нон-диппер,%	40/10	40/10
Диппер,%	40/85	25/85
Овер-диппер,%	10/5	20/5

Сокращения: САДс – среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАДс – среднесуточное диастолическое артериальное давление, ЧССс – среднесуточная частота сердечных сокращений, САДд – среднее систолическое артериальное давление в дневные часы, ДАДд – среднее диастолическое артериальное давление в дневные часы, ЧССд – средняя частота сердечных сокращений в дневные часы, САДн – среднее систолическое артериальное давление в ночные часы, ДАДн – среднее диастолическое артериальное давление в ночные часы, ЧССн – средняя частота сердечных сокращений в ночные часы, СУП САД – скорость утреннего подъема систолического артериального давления, СУП ДАД – скорость утреннего подъема диастолического артериального давления.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой. В таблице 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на различных вариантах лечения.

Оказалось, что периндоприл А наиболее эффективно снижал величину суточного, дневного и ночного систолического и диастолического АД, нежели лозартан. Так, снижение САДс и ДАДс на периндоприле А составляло 15,2% и 18,1% против 7,8% ($p<0,05$) и 14,9% на лозартане. Снижение САДд и ДАДд составило соответственно 17,9% и 15,3% против 9,6% ($p<0,05$) и 11,5% на лозартане. Снижение САДн и ДАДн составило соответственно 6,9% и 6,3% против 4,3% и 3,7% ($p<0,05$) на лозартане. Обращает на себя внимание, что, по данным СМАД, на терапии периндоприлом А во все исследуемые промежутки времени имело место достоверное уменьшение ЧСС, которое было достоверно большим, чем при терапии лозартаном. Кроме того, периндоприл А достоверно больше снижал скорость утреннего подъема САД и ДАД по сравнению с лозартаном.

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ-показателей при терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
ФВ,%	61,2±2,9/68,5±3,8	64,4±5,3/68,1±5,9
УИ, мл/м ²	40,1±2,7/44,1±2,9	40,9±3,1/42,9±3,2
СИ, л/мин/м ²	2,2±0,4/2,5±0,4	2,2±0,4/2,4±0,4
КДР, мм	46,3±2,1/45,1±2,1	47,8±2,3/46,4±2,2
КСР, мм	31,7±1,9/31,1±1,8	30,2±1,7/31,9±1,8
МЖП, мм	10,8±0,3/10,5±0,3	10,7±0,3/10,6±0,3
ЗСЛЖ, мм	10,53±0,41/9,97±0,39	10,12±0,39/9,99±0,38
ИММЛЖ, г/м ²	139,1±15,8/119,2±11,3	132,3±12,9/124,9±12,8
Е/А	0,84±0,04/0,95±0,04	0,88±0,04/0,92±0,05
ВИР, мсек	86,4±3,9/89,1±4,1	87,2±3,9/89,1±4,1
ДТ, мсек	201,9±13,8/208,9±13,9	201,1±13,4/205,9±13,6
Норма,%	15/30	15/30
КРЛЖ,%	25/20	25/20
КГЛЖ,%	35/30	35/30
ЭГЛЖ,%	25/20	25/20

Сокращения: ФВ – фракция выброса левого желудочка, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – отношение пика Е к пику А, ВИР – время изоволюмического расслабления левого желудочка, ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

В таблице 3 представлена динамика изменений эхокардиографических показателей функции сердца.

Периндоприл А в большей степени уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем лозартан – соответственно на 5,3% и 14,3% против 1,2% и 5,5% ($p<0,05$). Кроме того, на периндоприле было отмечено наиболее значительное улучшение показателя Е/А, характеризующего выраженность диастолической дисфункции, чем при терапии лозартаном.

В таблице 4 представлена динамика изменений, характеризующих состояние сосудов эластичного, мышечного типа и амортизирующих сосудов.

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии периндоприлом А, который снижал скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВ КФ) на 28,9% и на каротидно-радиальном (СПВ КР) – на 25,8% против 4,1% и 15,7% ($p<0,05$) на лозартане. Еще большие различия наблюдались во влиянии препаратов на индекс аугментации и центральное давление в аорте, которые снижались на фоне терапии периндоприлом А соответственно на 17,4% и 7,5%, а на лозартане – на 3,5% и 1,3% ($p<0,05$). Периндоприл А также оказывал наиболее выраженное положительное влияние на комплекс толщины интима медиа по сравнению с лозартаном.

Таблица 4
Изменение эластичности различных сосудов при терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
СПВ КФ, м/с	12,8±1,7/9,1±1,6*	12,1±1,9/11,6±1,6
СПВ КР, м/с	12,4±1,6/9,2±1,5*	12,1±2,2/10,2±1,3
Индекс аугментации, %	44,9±5,3/37,1±5,1*	39,8±4,1/38,4±4,0
Центральное давление в аорте, мм рт.ст.	141,8±5,5/131,1±5,3*	135,9±5,2/134,1±5,1
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,95±0,02*	1,02±0,03/0,97±0,02
КИМ, слева, мм	1,04±0,03/0,97±0,02*	1,04±0,03/0,98±0,02

Сокращения: СПВ – скорость пульсовой волны, КФ – каротидно-фemorальный сегмент, КР- каротидно-радиальный сегмент, КИМ – толщина комплекса «интима-медиа».

Таблица 5
Динамика биохимических показателей крови при терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
ОХ, ммоль/л	6,8±2,2/6,2±1,1	6,6±1,6/6,3±1,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,5/2,8±0,9	3,0±1,2/2,9±0,8
ТГ, ммоль/л	3,3±1,5/2,8±0,9	2,8±1,1/2,6±0,8
ЛПВП, ммоль/л	0,81±0,21/0,99±0,26	0,85±0,24/0,87±0,25
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2±1,3/6,8±1,2	7,2±1,1/7,0±0,8
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	11,1±1,7/10,6±1,5	10,9±1,8/10,7±1,1
НВ _{А1с.%}	6,9±0,3/6,5±0,2	6,7±0,3/6,7±0,2
С-пептид натощак, нг/мл	2,93±0,61/1,96±0,27	2,84±0,61/2,83±0,59
С-пептид постпр., нг/мл	3,61±0,73/2,91±0,43	3,17±0,59/2,97±0,51
Лептин, нг/мл	27,3±4,3/19,2±3,6	25,9±4,2/24,1±3,7
ИРИ мЕд/мл	23,8±3,1/20,9±2,9	22,1±2,8/21,9±2,7
Мочевая кислота, ммоль/л	442±41/329±32	461±53/319±21
Креатинин, ммоль/л	144,4±27,2/85,1±14,9	106,1±11,3/92,1±10,9

Сокращения: ОХ – общий холестерин, ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ИРИ – индекс инсулинорезистентности.

Таблица 6
Динамика антропометрических показателей при терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
ИМТ (кг/м ²)	31,1±2,9/29,1±2,7	29,4±3,6/28,9±2,9
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,91±0,05	0,96±0,04/0,91±0,05
% жировых отложений	56,9±7,1/46,8±6,6	51,2±5,2/48,4±4,9

В таблице 5 представлена динамика изменений биохимических показателей.

Существенные различия между препаратами были выявлены по влиянию на показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. При терапии периндоприлом имело место достоверно большее снижение общего холестерина (ОХ) – на 8,8%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 12,5%, триглицеридов (ТГ) – на 15,2% (на лозартане соответственно на 4,5%, 3,3% и 7,1%; p<0,05) на фоне повышения липопротеидов высокой плотности на 22,2% (на лозартане – 2,3%, p<0,05). Кроме того, на терапии периндоприлом А имело место сопоставимое снижение уровня мочевой кислоты: на 25,1% на периндоприле А и на 30,8% на лозартане. Уменьшение уровня креатинина в группе терапии периндоприлом А составило 41,1% против 13,2% – лозартаном (p<0,05).

Проводимая терапия приводила к различному снижению уровня глюкозы натощак и после нагрузки (соответственно на 4,5% и 5,5% на периндоприле А и 2,7% и 1,8% на лозартане (p<0,05); уровня гликированного гемоглобина (НВ_{А1с.%}) – на 5,8% на периндоприле А и без изменений – на лозартане (p<0,05), С-пептида натощак и после нагрузки, иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 33,1%, 19,3% и 12,2% на периндоприле А и на 0,4%, 6,3% и 0,9% соответственно, на лозартане (p<0,05). Принципиально важным для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом А на 29,7% против 6,9% на лозартане (p<0,05).

В таблице 6 представлена динамика изменений ИМТ, показателя объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений на различных вариантах лечения.

При терапии периндоприлом А было отмечено снижение ИМТ на 6,4% против 3,7% в группе лозартана (p<0,05); ОТ/ОБ уменьшился на терапии периндоприлом и лозартаном соответственно на 8,1% и 5,2%, а процент жировых отложений – на 17,8% и 5,4% (p<0,05).

Обсуждение результатов

Препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с ожирением являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и сартаны, поскольку они обладают наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены, а также снижать риск развития сахарного диабета. Результаты проведенного исследования позволяют сделать однозначный вывод о том, что имеются существенные различия между антигипертензивными препаратами как внутри одного класса, так и между этими классами. Причем эти различия касаются всего спектра фармакодинамических эффектов – от степени снижения АД до органопротекции и метаболических

эффектов. В том, что терапия периндоприлом А позволила достичь значительно лучшего контроля АД нет ничего удивительного, так как известно, что в суточной дозе 10 мг он является наиболее эффективным ингибитором АПФ у пациентов, не отвечающих на терапию другими ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина [3]. Кроме того, высокая эффективность периндоприла А была подтверждена в российском исследовании ПРЕМИЯ, где у 70% пациентов имелась избыточная масса тела, и исследовании во Франции, где у трети пациентов имелось ожирение [4]. Важным клиническим аспектом является то, что при терапии периндоприлом не происходит активации САС.

Мощный кардио-, ангио- и нефропротективный эффект периндоприла А хорошо доказан и его преимущества перед лозартаном в проведенном исследовании очевидны, но они лишь отчасти могут быть связаны с лучшим контролем АД при его применении. Значительный вклад в органопротекцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлептинемия) является мощным фактором риска сосудистых поражений.

Положительное влияние периндоприла А на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину связано не только с прямым действием ингибиторов АПФ – снижением концентрации ангиотензина II, но и с повышением уровня в крови кининов (что особенно важно). Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, а кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. Ингибиторы АПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Ангиотензин II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению тонуса сосуда и развитию пролиферативных процессов в стенке сосуда. Ингибиторы АПФ способны улучшать состояние функции эндотелия. Следовательно, уменьшение инсулинорезистентности благоприятно сказывается на липидном обмене.

Как известно, сартаны практически не влияют на кинины, что снижает риск развития кашля, но при этом они лишаются целого ряда положительных эффектов, присущих ИАПФ, именно благодаря их воздействию на эту систему. Существенное влияние, помимо ангиотензина-I, АПФ оказывает на функциональную активность калликреин-кининовой системы. Эффекторные пептиды калликреин-кининовой системы обладают вазоконстрикторными и натрий-уретическими свойствами и воздействуют на отдаленные органы-

мишени. Основными компонентами калликреин-кининовой системы являются калликреины, кининогены, кинин-превращающий фермент, брадикинин и специфические рецепторы для брадикинина на клеточных мембранах. Два фермента кининаза I и кининаза II (АПФ) – расщепляют брадикинин и другие кинины до неактивных пептидов. Биологическое действие брадикинина и остальных кининов проявляется при непосредственном влиянии на ткани, они стимулируют или тормозят высвобождение простагландинов E₂ и J₂, оксида азота, норадреналина, гистамина, ацетилхолина, субстанции P и т.д. Чрезвычайно важная роль отводится брадикинину в блокировании гипертрофии кардиомиоцитов, регрессе кардиофиброза, повышении натрий – и диуреза.

Проведенное исследование подтвердило и тот факт, что периндоприл А обладает способностью положительно влиять на пуриновый обмен. Ранее было показано, что по способности снижать уровень мочевой кислоты он не уступает лозартану (уместно напомнить, что именно этот класс антигипертензивных препаратов считается эталоном урикозурического действия) [5].

Данные о способности периндоприла А уменьшать инсулинорезистентность однозначны [6]. В прямом сравнительном исследовании [7] были показаны его преимущества перед лозартаном по улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Схожие результаты были получены и в российском исследовании у пациентов с избыточной массой тела, где было отмечено снижение уровня как ИРИ, так и С-реактивного пептида натошак ($22,8 \pm 2,9$ и $19,7 \pm 2,3$ мЕд/мл; $3,3 \pm 0,6$ и $1,96 \pm 0,2$ нг/мл), так и – особенно – их концентраций в ответ на стимуляцию глюкозой во время проведения нагрузочного теста с глюкозой ($108,1 \pm 26,9$ и $83,3 \pm 28,8$ мЕд/л; $8,0 \pm 2$ и $3,96 \pm 0,7$ нг/мл соответственно) после терапии периндоприлом А. Через 6 мес приема препарата отношение содержания инсулина к концентрации глюкозы в крови как интегральный показатель чувствительности организма к инсулину натошак и после нагрузки глюкозой уменьшилось (натошак – $3,97 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,4$; после нагрузки – $17,96 \pm 4,06$ и $8,91 \pm 2,05$).

Хорошо известно, что жировая ткань способна сама, за счет выработки активных субстанций (адипокинов), вызывать выраженные кардиометаболические эффекты. Поэтому для антигипертензивного препарата, применяемого для коррекции АД на фоне ожирения, чрезвычайно важно оказывать положительное влияние на эти субстанции. В нашем исследовании только периндоприл А оказал положительное влияние на ключевой в патогенезе ожирения адипокин – лептин. Ранее также было показано положительное влияние периндоприла не только на лептин, но и на резистин и адипонектин [1,8]. Более того, периндоприл А благоприятно влияет и на так называемые «новые»

факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [9–14]. Причем считается, что многие из них обусловлены влиянием препарата на активность калликреин-кининовой системы, и поэтому аналогичных эффектов при использовании сартанов добиться практически невозможно. К этому еще необходимо добавить принципиально важный факт, что при терапии периндоприлом А уменьшается уровень лептина, а при терапии лозартаном — нет.

По данным мета-анализа [2] ИАПФ способны снижать вес пациента от 0,3 до 5,3 кг. У пациентов с избыточной массой тела доказано отсутствие негативного влияния периндоприла А на индекс массы тела пациента [15]. При этом необходимо отметить, что это были пациенты с ожирением 2 степени (ИМТ составлял $37,1 \pm 1,1$ кг/м², а отношение ОТ/ОБ — $0,96 \pm 0,02$). В нашем исследовании на терапии периндоприлом А было достигнуто достоверное улучшение антропометрических показателей и уменьшение процента жировых отложений, что может быть объяснено более низкой степенью ожирения в нашем исследовании. Клинически важным представляется тот факт, что периндоприл А также оказывает положительное влияние на риск развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни, снижая его в 2 раза [16,17].

Все вышеизложенное позволяет сделать практически однозначный вывод о том, что именно дополнительные свойства периндоприла А определяют его высокую клиническую эффективность при артериальной гипертензии и ожирении. Что же принципиально отличает периндоприл А от эналаприла и позволяет именно ему добиться максимального положительного эффекта? На наш взгляд, это большая продолжительность антигипертензивного эффекта, максимальная среди всех ИАПФ липофильность и наличие антиате-

росклеротического эффекта, подтвержденного в том числе исследованием EUROPE.

В настоящее время становится все более очевидным, что так называемый «класс-специфический» эффект антигипертензивных препаратов является препятствием для их дифференцированного применения, так как нивелирует существенные и, что самое главное, важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы.

Проведенное исследование показывает, что именно периндоприл А в наибольшей степени подходит для лечения артериальной гипертензии при ожирении, так как не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Заключение

1. Терапия периндоприлом А больных с артериальной гипертензией и ожирением позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании лозартана.

2. Кардио-, ангио- и нефропротекция при терапии периндоприлом А значительно более выражена, чем при лечении лозартаном пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

3. Периндоприл А в большей степени, чем лозартан, улучшает показатели липидного, углеводного обмена, уменьшает инсулинорезистентность и воспаление у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

4. Периндоприл А в наибольшей степени, нежели лозартан, оказывает положительное влияние на один из ключевых адипокинов при ожирении — лептин.

Литература

- Poggil, Renucci JF, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* (1994) 10 (Suppl. D):21D–24D.
- van Zwieten P.A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences. *Neth Heart J*. 2006; 14 (11):381–387.
- Guo W, Turlapaty P, Shen Y, et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther*. 2004; 11:199–205.
- Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19:667–674.
- Ying Li., Song Yaoming et al. Effects of perindopril and candesartan on left ventricular remodeling and serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels in patients with chronic heart failure. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae* 2011; 06:127–131.
- B hlen L, Bienz R, Doser M, et al. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (6):770–6.
- Fogari R et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15:316–320.
- Mathai M. Find all citations by this author (default).
- Naik S. et al Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats *International Journal of Obesity* 2008; 32:1576–1584.
- Brasier A., Recinos A., Eledrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor *Principles of Molecular Cardiology*. Contemporary Cardiology 2005; VI:577–604.
- Gabbani S. et al. Effects of perindopril on carbohydrate and lipoprotein metabolism in essential hypertension. *The American Journal of Medicine* 1992; 4 (2):95–97.
- Li 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 Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2004; 02:112–116.
- Madej A, Buldak L, et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11):686–94.
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34:745–750.
- Mychka V.B., Chazova I.E. The use of perindopril in patients with mild moderate arterial hypertension and metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2002; 8:36–41. Russian (Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия* 2002; 8:36–41).
- Yoshiji, H., Kuriyama, S., Kawata, M. et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin. Cancer Res*. 2001; 7:1073–1078.
- Lubel J. Liver Disease and the Renin-angiotensin System: Recent Discoveries and Clinical Implications. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 (9):1327–1338.

Comparative effectiveness of perindopril and losartan in patients with arterial hypertension and obesity

Nedogoda S. V., Ledyayeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Mazina G. G., Salasyuk A. S., Barykina I. N.

Aim. To assess the antihypertensive effectiveness of perindopril A and losartan and their influence on the main cardiovascular risk factors among patients with arterial hypertension and obesity.

Material and methods. This single-blind, randomised, comparative parallel study included patients either untreated with antihypertensive medications or in the end of the two-week wash-out period. All patients were randomised (random envelope method) into 2 groups: Group I (n=30) received perindopril A (Prestarium A, Servier; 10 mg/d), while Group II (n=30) was administered losartan (Cozaar, Merck Sharp & Dohme; 100 mg/d) for 24 weeks. The examination included 24-hour blood pressure monitoring (SpaceLabs 90207, USA), the measurement of pulse wave velocity (PWV), augmentation index, and central aortal pressure (Sphygmocor), and standard echocardiography (EchoCG) (ALOKA prosound L7 premier).

Results. In the perindopril A group, 24-hour levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) decreased by 15,2% and 18,1%, respectively; in the losartan group, this reduction was 7,8% ($p<0,05$) and 14,9%, respectively. Perindopril A more effectively, compared to losartan, reduced left ventricular myocardial thickness and myocardial mass index – by 5,3% and 14,3%, respectively, vs. 1,2% and 5,5% ($p<0,05$). Perindopril A also reduced the carotid-femoral PWV (CF PWV) by 28,9% and the carotid-radial PWV (CR PWV) by 25,8%, compared to 4,1% and

15,7% ($p<0,05$) in the losartan group. Augmentation index and central aortal pressure decreased by 17,4% and 7,5%, respectively, in the perindopril A group. In the losartan group, the respective figures were 3,5% and 1,3% ($p<0,05$). An important finding for the patients with arterial hypertension and obesity was a reduction in blood leptin levels – by 29,7% vs. 6,9% in participants treated with perindopril A vs. losartan ($p<0,05$).

Conclusion. Perindopril A is more suitable for the arterial hypertension treatment in obese patients, since it not only more effectively, compared to losartan, reduced BP, but also demonstrated more beneficial effects on the cardiovascular risk factors in this clinical group (including normalisation of lipid and carbohydrate metabolism or improvement of anthropometric parameters).

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 63-69

Key words: Hyperuricemia, gout, arterial hypertension, pulse wave velocity, losartan.

Volgograd State Medical University, Post-Diploma Medical Education Faculty, Therapy and Endocrinology Department, Volgograd, Russia.