

Сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

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

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

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

S.V. Nedogoda*, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachok, V.V. Tsoma, G.G. Mazina, A.S. Salasyuk, I.N. Barykina

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценка антигипертензивной эффективности и влияния на метаболические показатели периндоприла и эналаприла у больных артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (Ож).

Материал и методы. В слепое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (периндоприл vs эналаприла на протяжении 24 нед.) были включены 60 больных АГ и Ож.

Результаты. Выявлены достоверные различия в пользу периндоприла по антигипертензивной эффективности, кардио-, ангио-, нефропротекции и способности улучшать показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. Только периндоприл уменьшает проявления инсулинорезистентности, гиперлептинемии и воспаления у пациентов с АГ и Ож. Терапия периндоприлом в отличие от эналаприла оказывает выраженное положительное влияние на антропометрические показатели и размер жировых отложений.

Заключение. При сочетании АГ и Ож периндоприл имеет преимущества перед эналаприлом по своей антигипертензивной эффективности, органопротекции и влиянию на ключевые гуморальные факторы, влияющие на рост массы тела и повышение АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, периндоприл, эналаприл.

Aim. To assess the antihypertensive effectiveness of perindopril and enalapril, as well as their effects on metabolic parameters, in patients with arterial hypertension (AH) and obesity (O).

Material and methods. This blind, randomized, controlled, parallel comparative study included 60 patients with AH and O, who were administered perindopril or enalapril for 24 weeks.

Results. Perindopril demonstrated significantly better antihypertensive effectiveness, cardio-, angio-, and nephroprotection, as well as an improvement in lipid, carbohydrate, and purine metabolism parameters. In patients with AH and O, only perindopril had beneficial effects on insulin resistance, hyperleptinemia, and inflammation. In contrast to enalapril treatment, perindopril therapy was associated with a marked improvement in anthropometry parameters and a reduction in fat tissue deposits.

Conclusion. In patients with a combination of AH and O, perindopril was superior to enalapril in terms of antihypertensive effectiveness, organ protection, and the effects on key humoral factors determining body mass increase and blood pressure elevation.

Key words: Arterial hypertension, obesity, perindopril, enalapril.

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: nedogodasv@rambler.ru

[Недогода С.В. (*контактное лицо) — зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, Ледяева А.А. — аспирант кафедры, Чумачок Е.В. — аспирант кафедры, Цома В.В. — ассистент кафедры, Мазина Г.Г. — аспирант кафедры, Саласюк А.С. — аспирант кафедры, Барыкина И.Н. — ассистент кафедры].

В настоящее время число лиц с избыточной массой тела (ИзМТ) неуклонно растет. Однако, в существующих международных и национальных рекомендациях особенности антигипертензивной терапии (АГТ) при ожирении (Ож) не обсуждаются. Важно подчеркнуть, что АГТ при Ож и метаболическом синдроме (МС) может иметь достаточно существенные различия [35].

Известно, что при артериальной гипертензии (АГ) на фоне Ож выявляются выраженная дисфункция эндотелия сосудов — избыток вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров, прежде всего оксида азота (NO), повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadrenalной систем (САС) — высокий уровень лептина, спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса (СВ), усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона за счет гиперинсулинемии (ГИ) и сдавления почек жировой тканью, задержка жидкости и гиперволемия, повышенное содержание натрия и кальция в стенке сосудов, ночное obstructивное апное.

У подавляющего числа пациентов с АГ и Ож имеется инсулинорезистентность (ИР). У них наблюдаются раннее поражение органов-мишеней (ПОМ): гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящая к диастолической дисфункции миокарда, повышение ригидности крупных артерий, гипоперфузия в почках и микроальбуминурия (МАУ). Типичными метаболическими нарушениями при АГ являются нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышение уровня триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и мочевой кислоты (МК). Все эти особенности существенно влияют на выбор антигипертензивного препарата (АГП) для коррекции артериального давления (АД) у больных с Ож [4].

Сегодня ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартаны считают наиболее перспективными классами АГП для коррекции АГ у пациентов с Ож [5,6,22,24]. Однако имеющиеся немногочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ), проведенные у этой категории пациентов, выявили существенные различия между препаратами одного класса [10,12].

Для пациентов с АГ и Ож представляется принципиально важным оценить влияние АГП на адипокины, которые продуцируются жировой тканью, которая в настоящее время рассматривается уже не как энергетическое депо, а эндокринный и паракринный орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние на другие органы и системы организма. Среди более чем 50 адипокинов при Ож наибольшая роль в патогенезе как самого Ож, так и ассоциированных с ним заболеваний и состояний, отводится резистину, грелину, висфатину, апелину, адипонектину, фактору некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкину 6 (ИЛ-

6). Но, безусловно, наиболее изученным и важным адипокином при Ож 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 Ож 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 АГ и Ож: стимуляция САС, повышение скорости развития фиброза сердечной мышцы, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление ИР.

Представляется клинически важным найти препарат “лидер”, поскольку пациент с сочетанием АГ и Ож требует не только нормализации АД, но максимально возможной коррекции всех других модифицируемых факторов риска (ФР).

В этой связи было проведено сравнительное исследование антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), в т.ч. лептин, двух ИАПФ — периндоприла и эналаприла у пациентов с АГ и Ож.

Материал и методы

В клиническое исследование были включены 60 пациентов: 31 мужчина и 29 женщин, в возрасте 18–60 лет включительно и имеющие индекс МТ (ИМТ) $> 27 \text{ кг/м}^2$. НТГ определяли при ее уровне в плазме крови натощак $< 7 \text{ ммоль/л}$ и после приема per os 75 мг глюкозы $> 7,8$ и $< 11,1 \text{ ммоль/л}$. Систолическое АД (САД), определенное по методу Короткова, согласно критериям включения должно было быть в положении сидя $> 140 \text{ мм рт.ст.}$ и $< 160 \text{ мм рт.ст.}$ и/или диастолическое АД (ДАД) $> 90 \text{ мм рт.ст.}$ и $< 100 \text{ мм рт.ст.}$. В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших АГП, или после “отмывочного” периода сроком 2 нед. Дизайн простого, слепого, рандомизированного, сравнительного исследования в параллельных группах (гр.) представлен на рисунке 1. Пациенты были рандомизированы “методом конвертов” на 2 гр.: I гр. принимала периндоприл (ПРЕСТАРИУМ “А”, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 10 мг/сут., II гр. принимала эналаприл (РЕНИТЕК) в дозе 20 мг/сут. на протяжении 24 нед. Препараты пациенты получали на соответствующих визитах, и в процессе лечения оценивалась приверженность пациентов терапии. В каждой гр. пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению МТ: диета, повышение физической активности. Препараты для снижения веса ни в одной из гр. не использовались. Все пациенты, до включения в исследование подписывали информированное согласие.

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

Сравнительное исследование периндоприла и эналаприла при артериальной гипертензии и ожирении

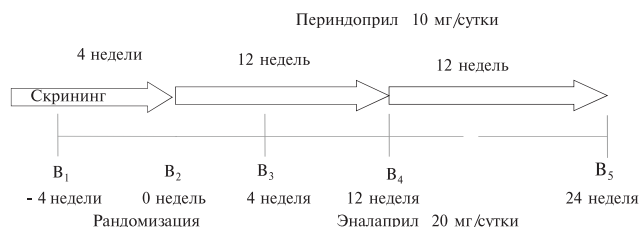


Рис. 1 Сравнительное исследование периндоприла и эналаприла при АГ и Ож.

СМАД выполняли 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 компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации (ИА) и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

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 методом. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли с использованием стандартных наборов СРБ-ИФА-Бест.

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически зна-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Периндоприл 10 мг/сут.	Эналаприл 20 мг/сут.
Число пациентов, n	30	30
Возраст, годы	49,7±8,2	47,8±8,1
Длительность АГ	6,9±3,2	6,2±3,1
Мужчины/женщины	16/14	15/15
Курят/не курят	16/14	14/16
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	17	19
ГХС	26	23
МАУ	18	16
ГЛЖ	29	28

Примечание: ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
САД ₂₄ , мм рт.ст.	155,9±11,9/132,2±8,1*	153,1±11,2/141,9±8,3
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	98,9±9,1/81,1±6,2*	97,4±7,9/85,1±7,9
ЧСС ₂₄ , мм рт.ст.	76,1±7,2/70,1±7,1*	77,9±6,7/76,8±6,9
САД _д , мм рт.ст.	164,8±13,6/135,2±11,5*	158,6±12,3/142,1±10,9
ДАД _д , мм рт.ст.	100,7±8,4/90,3±8,1*	99,3±9,1/93,4±8,8
ЧСС _д , мм рт.ст.	78,6±6,9/71,5±6,6*	78,3±6,7/77,9±6,5
САД _н , мм рт.ст.	143,4±9,7/133,5±9,6*	141,1±10,3/134,2±9,1
ДАД _н , мм рт.ст.	91,5±6,9/85,7±6,8*	90,6±7,1/88,4±6,9
ЧСС _н , мм рт.ст.	70,5±6,2/66,1±6,1*	69,1±6,1/68,4±6,1
СУП САД, мм рт.ст./ч	18,7±2,6/14,7±2,3*	17,3±2,1/15,4±2,1
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,9±2,3/12,1±2,2*	13,2±2,4/12,6±2,2
Night-peaker, %	10/0	5/0
Non-dipper, %	40/10	40/20
Dipper, %	40/85	40/65
Over-dipper, %	10/5	15/15

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между гр.

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ показателей при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
ФВ, %	61,2±2,9/68,5±3,8*	63,4±3,1/66,7±4,1
УИ, мл/м ²	40,1±2,7/44,1±2,9	42,3±2,9/43,9±3,1
СИ, л/мин/м ²	2,2±0,4/2,5±0,4	2,4±0,3/2,6±0,3
КДР, мм	46,3±2,1/45,1±2,1	47,7±2,2/46,9±2,3
КСР, мм	31,7±1,9/31,1±1,8	30,9±1,7/30,1±1,6
МЖП, мм	10,8±0,3/10,5±0,3	10,7±0,3/10,5±0,3
ЗСЛЖ, мм	10,53±0,41/9,97±0,39*	10,11±0,39/9,99±0,37
ИММЛЖ, г/м ²	139,1±15,8/119,2±11,3*	131,4±13,1/127,7±12,6
Е/А	0,84±0,04/0,95±0,04*	0,88±0,04/0,93±0,05
ВИР, мсек	86,4±3,9/89,1±4,1	87,9±4,1/89,2±4,3
ДТ, мсек	201,9±13,8/208,9±13,9	203,6±13,4/209,7±14,3
Норма, %	15/30	20/30
КРЛЖ, %	25/20	20/20
КГЛЖ, %	35/30	35/30
ЭГЛЖ, %	25/20	25/20

Примечание: УИ — ударный индекс, СИ — сердечный индекс, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ДТ — раннее диастолическое наполнение, ВИР — время изоволюмического расслабления, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, * — $p<0,05$ при сравнении между гр.

Таблица 4

Изменение эластичности различных сосудов при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
СПВ КФ, м/с	12,8±1,7/9,1±1,6*	12,1±1,5/11,7±1,5
СПВ КР, м/с	12,4±1,6/9,2±1,5*	11,9±1,5/11,2±1,4
Индекс аугментации, %	44,9±5,3/37,1±5,1*	41,4±5,2/39,9±4,9
Центральное давление в аорте, мм рт.ст.	141,8±5,5/131,1±5,3*	136,1±5,3/135,6±5,3
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,95±0,02*	1,02±0,03/1,02±0,03
КИМ, слева, мм	1,04±0,03/0,97±0,02*	1,03±0,03/1,02±0,02

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении между группами.

чимыми считали различия при значении $p<0,05$. 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 ($\alpha=5\%$).

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. По основным показателям сравниваемые гр. достоверно не различались между собой.

В таблице 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД при различных вариантах лечения.

Оказалось, что периндоприл гораздо эффективнее снижал величину суточного (24), дневного (д) и ночного (н) САД и ДАД, чем эналаприл. Снижение САД₂₄ и ДАД₂₄ на периндоприле составляло 15,2 % и 18,1 % vs 7,3 % и 12,6 % на эналаприле ($p<0,05$), снижение САД_д и ДАД_д составило 17,9 % и 10,3 % vs 10,4 % и 5,2 %, соответственно

($p<0,05$), снижение САД_н и ДАД_н составило 6,9 % и 6,3 % vs 4,9 % и 2,4 %, соответственно ($p<0,05$). Обращает на себя внимание, что по данным СМАД при лечении периндоприлом во все исследуемые промежутки времени имело место достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое также было достоверно большим, чем при терапии эналаприлом. Кроме этого периндоприл достоверно больше снижал вариабельность (Var.) АД и скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД по сравнению с эналаприлом — на 21,4 % и 18,8 % vs 11,1 % и 4,5 %, соответственно ($p<0,05$).

В таблице 3 представлена динамика изменений ЭхоКГ показателей функции сердца.

Периндоприл в большей степени, чем эналаприл повышал фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — на 11,9 %, 5,3 % и 14,3 % vs 5,2 %, 1,2 % и 2,8 %, соответственно ($p<0,05$). При периндоприле было отмечено значительно большее улучшение показателя Е/А, характеризующего выраженность диастолической дис-

Таблица 5

Динамика биохимических показателей крови при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
ОХС, ммоль/л	6,8±2,2/6,2±2,1	6,7±2,3/6,5±2,1
ЛНП, ммоль/л	3,2±1,5/2,8±0,9	3,1±1,4/2,9±0,9
ТГ, ммоль/л	3,3±1,5/2,8±0,9	2,9±1,4/2,8±0,9
ЛВП, ммоль/л	0,81±0,21/0,99±0,26	0,84±0,22/0,86±0,23
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2±1,3/6,8±1,2	7,1±1,2/7,0±1,1
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	11,1±1,7/10,6±1,5	10,9±1,6/10,7±1,4
НВА _{1с} , %	6,9±0,3/6,5±0,2	6,9±0,3/6,8±0,3
С-пептид натощак, нг/мл	2,93±0,61/1,96±0,27	2,88±0,59/2,82±0,57
С-пептид постпр., нг/мл	3,61±0,73/2,91±0,43	3,52±0,62/3,37±0,51
Лептин, нг/мл	27,3±4,3/19,2±3,6	25,1±4,1/24,7±3,8
ИРИ мЕд/мл	23,8±3,1/20,9±2,9	21,9±2,9/21,1±2,8
МК, ммоль/л	442±41/331±32	431±39/414±29
Кр, ммоль/л	144,4±27,2/85,1±14,9	132,1±22,3/99,8±18,2

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между гр.

Таблица 6

Динамика антропометрических показателей при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
ИМТ (кг/м ²)	31,1±2,9/29,1±2,7	30,9±2,2/30,1±1,9
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,91±0,05	0,98±0,06/0,93±0,05
% жировых отложений	56,9±7,1/46,8±6,6	53,1±7,1/51,4±6,9

функции, чем при терапии эналаприлом — на 13,1 % и 25,1 % vs 5,2 % и 5,7 %, соответственно ($p < 0,05$).

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

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии периндоприлом, который снижал скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-феморальном участке (СПВ КФ) на 28,9 % и на каротидно-радиальном (СПВ КР) на 25,8 % vs 3,3 % и 5,9 % на эналаприле ($p < 0,05$). Еще больше различия наблюдались по влиянию препаратов на ИА и центральное давление в аорте, которые снижались на фоне терапии периндоприлом на 17,4 % и 7,5 %. На терапии эналаприлом достоверного снижения этих показателей даже по сравнению с исходным уровнем в гр. не было. Также эналаприл не оказывал достоверного влияния на толщину КИМ, в отличие от периндоприла, который снижал их на 7,8 % и 6,7 % ($p < 0,05$).

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 (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) на 8,8 % (3 % на эналаприле), 12,5 % (6,5 % на эналаприле) и 15,2 % (3,4 % на эналаприле)

на фоне повышения липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 22,2 % (2,4 % на эналаприле), соответственно.

Терапия периндоприлом достоверно больше снижала уровень глюкозы натощак и после нагрузки, уровень гликированного гемоглобина (НВА_{1с}, %), С-пептида натощак и после нагрузки, иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 5,6 % (1,4 % на эналаприле), 4,5 % (1,8 % на эналаприле), 5,8 % (2,1 % на эналаприле), 33,1 % (2,1 % на эналаприле), 19,4 % (4,3 % на эналаприле), 12,2 % (3,7 % на эналаприле), соответственно.

На терапии периндоприлом имело место снижение уровня МК на 25,1 % vs 3,9 % на эналаприле ($p < 0,05$) и уровня креатинина (Кр) на 41,1 % vs 24,5 % на эналаприле ($p < 0,05$). При этом количество пациентов, у которых исчезла МАУ, было в 4 раза больше в гр. периндоприла.

Принципиально важным для пациентов с АГ и Ож является снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом на 29,7 % vs 1,6 % на эналаприле ($p < 0,05$).

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

Только периндоприл улучшал эти показатели. Так при его применении снижение ИМТ составило 6,4 % vs 2,6 % в гр. эналаприла, ОТ/ОБ уменьшился на 8,1 % vs 5,1 % и процент жировых отложений — на 17,8 % vs 3,2 %, соответственно (везде $p < 0,05$).

Обсуждение

Ож и ассоциированные с ним заболевания стали одной из наиболее важных проблем начала XXI века. Однако до настоящего времени, к сожалению, многие практические аспекты ведения этой весьма распространенной категории пациентов остаются за рамками существующих рекомендаций, в т.ч. по АГ. В качестве аргумента, что этот явный пробел реально существует, ссылаются на отсутствие крупных РКИ по этой тематике. Однако, “как и глобальное потепление, эпидемия Ож — разрастающийся кризис, который требует действия до того, как получены все научные данные” [19]. Вместе с тем к АГ на фоне Ож в полной мере можно отнести слова академика Б.Е. Вотчала, который утверждал, что при лечении повышенного АД “мы ставим перед собой три задачи: этиологическую, патогенетическую и симптоматическую” [33]. С этих позиций уже сегодня вполне можно выработать оптимальную стратегию фармакотерапии АГ на фоне Ож.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с Ож являются ИАПФ, поскольку они обладают наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены, а также снижать риск развития сахарного диабета (СД). Результаты выполненного исследования позволяют сделать однозначный вывод о том, что речь может идти не обо всех ИАПФ, а, прежде всего, о периндоприле. В том, что терапия периндоприлом позволила достичь значительно лучшего контроля АД нет ничего удивительного, т. к. известно, что в дозе 10 мг/сут. он является наиболее эффективным ИАПФ у пациентов, не отвечающих на терапию другими ИАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) [12]. Высокая эффективность периндоприла была подтверждена в российском исследовании ПРЕМИЯ (Улучшенная форма Периндоприла — пРЕстариуМ А — в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях), где у 70 % пациентов имелась ИзМТ и в исследовании во Франции, где у трети пациентов диагностировано Ож [23]. Важным клиническим аспектом является то, что при терапии периндоприлом не происходит активации САС. Более того, данные спектрального анализа [29] ритма сердца указывают на нормализацию симпатической активности. Подтверждением того, что препарат, уменьшая ИР, способен снизить ЧСС (показатель, который в условиях реальной клинической практики является косвенным маркером гиперактивации САС), являются результаты исследования ПРЕМИЯ, в котором на терапии периндоприлом было отмечено урежение ЧСС на 6,1 уд/мин. Похожие данные были получены в настоящем исследовании.

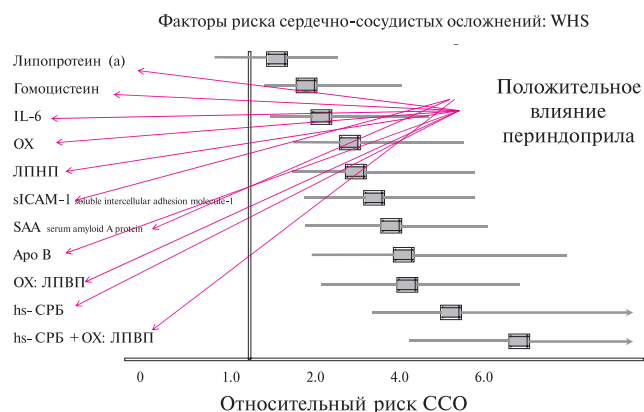
Кардио-, ангио- и нефропротективный эффект периндоприла хорошо известен и его преимущест-

ва перед эналаприлом в проведенном исследовании очевидны, но они лишь отчасти могут быть связаны с лучшим контролем АД при лечении периндоприлом. Значительный вклад в органопroteкцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлептинемия) служит мощным ФР сосудистых поражений.

Улучшение липидного спектра крови и особенно ТГ нельзя считать случайным артефактом, т. к. и в других исследованиях было отмечено повышение ЛВП на 0,16 ммоль/л ($p < 0,05$) при односторонней терапии пациентов с АГ и СД-2 [13] и снижение ТГ на 0,6 ммоль/л ($p < 0,05$) при терапии пациентов с АГ по результатам двойного слепого РКИ [1]. Уменьшение гипертриглицеридемии может объяснять благоприятное влияние периндоприла на процент жировых отложений и снижение уровня МК. Интересен и тот факт, что выраженность положительного влияния на показатели липидного обмена в этом исследовании практически совпадает с результатами уже упомянутого выше российского исследования ПРЕМИЯ.

Проведенное исследование подтвердило тот факт, что периндоприл является единственным из ИАПФ положительно влияющим на пуриновый обмен. Ранее было показано, что по способности снижать уровень МК он не уступает валсартану (уместно напомнить, что именно этот класс АГП считается эталоном урикозурического действия) [27].

Данные о способности периндоприла уменьшать ИР однозначны [2]. В прямом сравнительном исследовании [8] были показаны его преимущества перед лозартаном по улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению ИР у пациентов с Ож. Аналогичные результаты были получены в российском исследовании у пациентов с ИзМТ, где было отмечено снижение уровня как ИРИ и СРБ натощак ($22,8 \pm 2,9$ и $19,7 \pm 2,3$ мЕд/мл; $3,3 \pm 0,6$ и $1,96 \pm 0,2$ нг/



Примечание: ApoB — аполипопротеин В, ЛПНП — липопротеин высокой плотности.

Рис. 2 Влияние периндоприла на “новые” ФР.

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. Через 6 мес. приема препарата отношение содержания инсулина к концентрации глюкозы в крови как интегральный показатель чувствительности организма к инсулину натощак и после нагрузки глюкозой уменьшилось (натощак $3,97 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,4$; после нагрузки $17,96 \pm 4,06$ и $8,91 \pm 2,05$) [34].

Хорошо известно, жировая ткань сама способна за счет выработки активных субстанций (адипокинов) вызывать выраженные кардиометаболические эффекты. Поэтому для АГП, применяемого для коррекции АД на фоне Ож, чрезвычайно важно оказывать положительное влияние на эти субстанции. В представленном исследовании только периндоприл оказал положительное влияние на ключевой в патогенезе ожирения адипокин — лептин. Ранее было показано положительное влияние периндоприла не только на лептин, но и на резистин и адипонектин [21,22]. Более того, периндоприл благоприятно влияет и на так называемые “новые” факторы риска [3,8,9,11,17,20,26,28,30] ССО (рисунок 2). Причем считают, что многие из них обусловлены влиянием препарата на активность каллекреин-кининовой системы, и поэтому аналогичных эффектов при использовании сартанов добиться практически не возможно. К этому еще необходимо добавить принципиально важный факт, что при терапии периндоприлом уменьшается уровень лептина, а при терапии эналаприлом — нет [7,15,16], что еще раз было обнаружено в ходе проведенного исследования.

По данным мета-анализа [24] ИАПФ способны снижать вес пациента на 0,3–5,3 кг. У пациентов с ИзМТ доказано отсутствие негативного влияния периндоприла на ИМТ [34]. При этом необходимо отметить, что это были пациенты с Ож 2 ст. (ИМТ — $37,1 \pm 1,1$ кг/м², а ОТ/ОБ — $0,96 \pm 0,02$). В настоящем исследовании при лечении периндоприлом было достигнуто достоверное улучшение антропометрических показателей и уменьшение процента жировых отложений, что может быть объяснено более низкой ст. Ож в исследовании. Клинически важным представляется обратить внимание на то, что периндоприл также оказывает положительное

влияние на риск развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени, снижая его как ИАПФ в 2 раза [18,31,32].

Все вышеизложенное позволяет сделать практически однозначный вывод о том, что именно дополнительные свойства периндоприла определяют его высокую клиническую эффективность при АГ и Ож. Что же принципиально отличает периндоприл от эналаприла и позволяет именно ему добиться максимального положительного эффекта? Вероятно, это большая продолжительность антигипертензивного эффекта, максимальная среди всех ИАПФ липофильность и наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного в т.ч. исследованием EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease).

В настоящее время все более очевидно, что так называемый “класс-специфический” эффект АГП становится препятствием для их дифференцированного применения, т. к. нивелирует существенные, а самое главное, важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы.

Проведенное исследование показывает, что именно периндоприл в наибольшей степени подходит для лечения АГ при Ож, т. к. не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр ФР ССО при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обменов до улучшения антропометрических показателей).

Выводы

Терапия периндоприлом больных АГ и Ож позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании эналаприла.

Кардио-, ангио- и нефропротекция при терапии периндоприлом значительно более выражена, чем при лечении эналаприлом пациентов с АГ и Ож.

Периндоприл в отличие от эналаприла позволяет существенно улучшить показатели липидного, углеводного, пуринового обменов и уменьшить ИР и воспаление у пациентов с АГ и Ож.

Периндоприл в отличие от эналаприла оказывает выраженное положительное влияние на один из ключевых адипокинов при Ож — лептин.

Литература

- Andrejak M, Santoni JP, Carre A, et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185–92.
- Bhlen 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.
- Brasier A, Recinos A, Eledrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor Principles of Molecular Cardiology. *Contemp Card* 2005; VI: 577–604
- Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007187.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
6. Derosa G, Cicero F, Ciccarelli L, et al. Perindopril and candesartan comparative efficacy and safety in type II diabetic hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2003; 17: 433-5.
 7. 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.
 8. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, 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: 316-20.
 9. Gabbani S, Giuntoli F, Natali A, et al. Effects of perindopril on carbohydrate and lipoprotein metabolism in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 4(2): 95-7.
 10. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281-6.
 11. Giuntoli F, Huang SS, Wu TC, et al. Combination of an ACE inhibitor and indapamide improves blood pressure control, but attenuates the beneficial effects of ACE inhibition on plasma adiponectin in patients with essential hypertension. *Circ J* 2009; 73: 2282-7.
 12. 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.
 13. Jandrain B, Herbaut C, Depoorter J-C, et al. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91-4.
 14. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, 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.
 15. Krysiak R, Sierant M, Marek B, 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.
 16. Krysiak R, Sierant M, Marek B, et al. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (6): 683-90.
 17. LI Yuan, WANG Xiao-ming, Yuan-Hong Chen, et al. Effects of perindopril on sICAM-1 and Fas/Apo-1 in peripheral blood of elderly patients with congestive heart failure. *Ch J Geriatr Cardiovasc and Cerebrovasc Disease* 2004; 02: 112-6.
 18. Lubel J. Liver Disease and the Renin-angiotensin System: Recent Discoveries and Clinical Implications. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(9): 1327-38.
 19. Ludwig DS. Childhood Obesity — The Shape of Things to Come. *N Engl J Med* 2007; 357: 2325.
 20. Madej A, Buldak L, Basiak M, 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.
 21. Mathai M, Naik S, Sinclair AJ, et al. Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats. *International J Obesity* 2008; 32: 1576-84.
 22. Naik S, Nakamura T, Kawachi K, et al. Effects of ARB or ACE-Inhibitor Administration on Plasma Levels of Aldosterone and Adiponectin in Hypertension. *International Heart J* 2009; 50: 501-12.
 23. Poggi L, 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-24.
 24. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19: 667-74.
 25. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE inhibitor perindopril. *Blood Press* 1995; 4: 241-8.
 26. Toblli J, Cao G. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor 1 in obese Zucker rats by perindopril. *Heart* 2005; 91: 80-6.
 27. Tykarski A, Mastej M, Niklas A, et al. Comparison of the effects of the angiotensin II antagonists and ACE inhibitors on renal handling of uric acid in hypertensive patients. *Nephrol Dial transplant* 1999; 14: A62.
 28. Wang XM, Li Y, Li HF, et al. Effects of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure. *Heart* 2002; 88: 417.
 29. Yasuda G, K Hasegawa K, Kuji T, et al. Perindopril effects on ambulatory blood pressure: relation to sympathetic nervous activity. *Am J Hypertens* 2004; 17: 14-20.
 30. Ying Li, Song Yaoming, Huang Lan, 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 Acad Med Milit Tert* 2011; 06: 127-31.
 31. 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: 745-50.
 32. 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: 1073-8.
 33. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. Государственное издательство медицинской литературы. Москва 1963; С. 89
 34. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артер гипертенз* 2002; 8: 36-41.
 35. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваск тер профил* 2009; 1: 88-98.

Поступила 28/09-2011