

## Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией

В.Б. Мычка, К.М. Мамырбаева, В.П. Масенко, В.Б. Сергиенко И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РК НПК Росздрава. Москва, Россия

## Fixed dose combination of perindopril with indapamide in primary prevention of cerebrovascular complications among patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

V.B. Mychka, K.M. Mamyrbayeva, V.P. Masenko, V.B. Sergienko, I.E. Chazova

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

---

**Цель.** Изучить влияние монотерапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом (Нолипрелом®) в течение 24 недель на показатели суточного мониторирования (СМ) артериального давления (АД), углеводного, липидного, пуринового обменов, чувствительности тканей к инсулину, состояние перфузии головного мозга у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ) и метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 26 пациентов с мягкой и умеренной АГ и МС. Всем больным назначали Нолипрел® или Нолипрел® форте по 1 таблетке утром. Исходно и через 24 недели терапии всем пациентам выполняли СМАД, ручное измерение АД, исследование углеводного и липидного обменов, а также определяли чувствительность периферических тканей к инсулину. Исходно и через 24 недели всем пациентам проводили скintiграфию головного мозга для оценки состояния его перфузии.

**Результаты.** На фоне терапии Нолипрелом® отмечено достижение целевого уровня АД у 84% пациентов, произошло достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД. Достоверно улучшились характеристики липидного обмена, снизился уровень гликемии, увеличился исходно пониженный индекс чувствительности к инсулину. У всех пациентов улучшились исходно выявленные значимые нарушения перфузии головного мозга обоих полушарий.

**Заключение.** Терапия Нолипрелом® у пациентов с АГ и МС сопровождалась не только снижением АД, но и улучшением функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, что привело к значимому улучшению перфузии головного мозга.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, метаболический синдром, цереброваскулярные осложнения, Нолипрел®.

**Aim.** To study 24-week Fixed dose combination of perindopril with indapamide (Noliprel®) therapy effects on parameters of 24-hour blood pressure monitoring (BPM), carbohydrate, lipid, and purine metabolism, tissue insulin sensitivity, and cerebral perfusion in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Twenty-six patients with mild to moderate AH and MS participated in the study. All patients were administered Noliprel® or Noliprel® Forte (one tablet per day, in the morning). At baseline and 24 weeks later, all patients underwent 24-hour BPM, manual BP measurement, carbohydrate and lipid metabolism, peripheral tissue insulin sensitivity assessment, as well as cerebral scintiography, for cerebral perfusion assessment.

**Results.** Noliprel® therapy was associated with target BP level achievement in 84% of the patients, and significant decrease in virtually all mean circadian BP profile parameters. Lipid metabolism parameters substantially improved, glycemia level decreased, initially reduced insulin sensitivity index increased. In all participants, bilateral cerebral perfusion, severely impaired at baseline, substantially improved.

---

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (095) 414-66-96

e-mail: mychka@moscow.portal.ru

**Conclusion.** Noliprel® therapy in patients with AH and MS was associated with BP reduction, together with endothelial function improvement, peripheral tissue insulin sensitivity increase, and positive metabolic effects, that resulted in substantial improvement of cerebral perfusion.

**Key words:** Arterial hypertension, metabolic syndrome, cerebrovascular complications, Noliprel.

У больных с метаболическим синдромом (МС) риск развития мозгового инсульта (МИ) в 7 раз выше, чем в популяции. Одной из наиболее частых причин развития МИ, особенно при отсутствии гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий является хроническое снижение мозгового кровотока (МК) вследствие реакции микроциркуляторного русла головного мозга на повышение артериального давления (АД). У больных АГ мозговой кровоток понижен. Хроническое повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга. Высокая степень риска МИ обусловлена также наличием таких симптомов как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, каждый из которых является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. В связи с этим актуальным является поиск эффективных средств первичной медикаментозной профилактики МИ. В настоящее время недостаточно изучено влияние различных классов антигипертензивных препаратов на МК.

Несколько лет назад считалось необходимым начинать лечение АГ с назначения одного препарата, и, лишь при неэффективности монотерапии, решался вопрос о назначении дополнительного антигипертензивного лекарства. В последние годы взгляд на комбинированную терапию АГ существенно изменился, и сейчас назначают 2 препарата уже на первом этапе медикаментозного лечения [1]. Одной из групп пациентов с АГ, которым можно назначить комбинированную терапию сразу после установления повышенного АД, являются больные с МС и сахарный диабет типа 2. Известно, что течение АГ у этого контингента больных отличается большой «рефрактерностью» к проводимой антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней; назначение только одного антигипертензивного средства у таких пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

Таким образом, рациональная, комбинированная терапия позволяет получить хороший антигипертензивный эффект, который сочетается с отличной переносимостью и абсолютной безопасностью лечения.

Комбинированная терапия АГ становится все более распространенной; в последние годы был создан целый ряд фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, содержащих в одной таблетке два лекарства. К преимуществам таких лекарственных форм относятся:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению;
- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинированную лекарственную форму;
- увеличение числа пациентов, «отвечающих» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов;
- уменьшение частоты побочных эффектов как за счет того, что дозы, входящие в состав препарата, невелики, так и за счет взаимной нейтрализации побочных эффектов;
- уменьшение стоимости лечения, т.к. цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость их компонентов, выписываемых отдельно.

Одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций для лечения больных с МС является комбинация диуретика и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ способен в той или иной мере нивелировать негативные эффекты мочегонных препаратов. Наиболее удачной комбинацией является фиксированный препарат – Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция), сочетающий ИАПФ периндоприл и метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик индапамид. Нолипрел® оказывает плавный антигипертензивный эффект, обладает выраженными кардио-, нефро- и ангиопротективными свойствами. Однако недостаточно изучены метаболические эффекты Нолипрела® и его влияние на МК у больных с МС. Это послужило основанием для исследования, цель которого состояла в изучении влияния терапии Нолипрелом® и Нолипрелом® форте (периндоприл 2-4 мг и индапамид 0,625-1,25 мг) на протяжении 24 недель на показатели суточно-

го мониторингирования (СМ) АД, углеводного, липидного, пуринового обменов, чувствительности тканей к инсулину, состояния перфузии головного мозга у больных мягкой и умеренной АГ с МС.

## Материал и методы

В исследовании участвовали 26 человек (11 мужчин и 15 женщин). У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу разной степени выраженности. Средняя масса тела (МТ) составляла  $98,6 \pm 11,1$  кг, индекс МТ (ИМТ) —  $37,4 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии (ОТ) —  $102,3 \pm 2,2$  см. У 15 пациентов было выявлено НТГ, у остальных гипергликемия натощак. Все пациенты страдали мягкой или умеренной АГ. За 7 дней до лечения была отменена предыдущая антигипертензивная терапия. Исходно Нолипрел® назначали в дозе 1 таблетка утром. При необходимости для достижения целевого уровня АД Нолипрел® заменяли на Нолипрел® форте.

СМАД выполнено всем больным до лечения и через 24 недели терапии Нолипрелом®. На 2, 4 неделях приема препарата производили трехкратное рутинное измерение АД с интервалом в 3–5 минут.

До начала исследования и через 24 недели всем больным определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), печеночных ферментов, проводили тест толерантности к глюкозе (ТТГ) и инсулин-модифицированный внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ) для определения чувствительности периферических тканей к инсулину с применением минимальной модели Бергмана. Исходно и через 24 недели всем пациентам проводили сцинтиграфию головного мозга для оценки состояния его перфузии.

АД определялось методом СМАД портативной автоматической системой (монитор АВРМ-02, «Medites» Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин. в дневные часы и 30 мин. в ночные часы. Анализировались следующие показатели: среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) за сутки, день и ночь.

Концентрации ОХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы DIASYS на автоанализаторе HITACHI. Уровень ХС ЛВП определяли тем же методом, что и уровень ОХС после осаждения из сыворотки ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфорно-вольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W, et al. 1972:

$$ХС\ ЛНП = ХС - (ТГ : 2,2 + ХС\ ЛВП).$$

Уровень глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS.

Концентрации инсулина и С-пептида определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов INSULIN IRMA и C-PEPTIDE RIA фирмы «LABODIA» (Швейцария). Расчет результатов производили на «Гамма-счетчике 1272» (Россия). Чувствительность тканей к инсулину (Si) оценивалась в ходе проведения ВГТТ. Полученные результаты обрабатывались с помощью программы «MIN MOD» Bergman N.

Перфузия головного мозга исследовалась методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием двухдетекторной гамма-камеры «E-Sam» с параллельным коллиматором высокого разрешения. Томография осуществлялась по нециркулярной орбите на

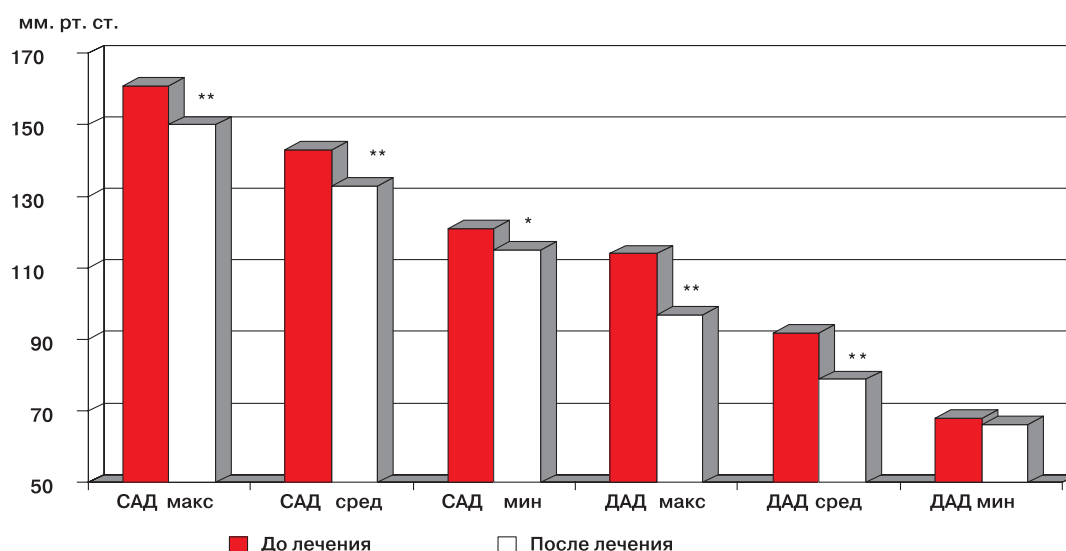
360 градусов в 128 проекциях. Матрица — 128x128. Радиофармпрепарат (РФП) — <sup>99m</sup>Tc — НМРАО вводили пациентам внутривенно за 10 мин. до исследования активностью 25mCi (555MBq). Результаты обрабатывались по программе «Brain Quantification», позволяющей определять распределение активности РФП по отделам головного мозга и вычислять межполушарную асимметрию. Оценка перфузии производилась по зонам коры больших полушарий головного мозга, в мозжечке и проекциях таламических ядер по сцинтиграммам в поперечной, фронтальной и сагитальной проекциях. Межполушарная асимметрия оценивалась на поперечных и фронтальных срезах по 7 секторам в каждом полушарии головного мозга. 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 оценивали по критерию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При офисном измерении АД отмечено достижение целевого уровня ( $< 140/90$  мм рт.ст.) у 22 пациентов (84%), принимавших Нолипрел®. Результаты СМАД также продемонстрировали достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД (рисунок 1). Достоверно снизились показатели максимального САД со  $160,9 \pm 9,7$  до  $150 \pm 7,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и ДАД со  $114,6 \pm 13,6$  до  $97,4 \pm 5,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), средних САД со  $143,3 \pm 10,1$  до  $133,8 \pm 6,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и ДАД с  $91,9 \pm 9,7$  до  $78,9 \pm 3,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и минимального САД со  $121,9 \pm 11$  до  $115,4 \pm 12,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Показатели суточного индекса (СИ) до начала терапии отражали недостаточную степень ночного снижения АД. Через 24 недели на фоне терапии Нолипрелом® отмечалось достоверное повышение показателей СИ до нормальных значений (рисунок 2): СИ САД с  $5,9 \pm 4,8\%$  до  $12,1 \pm 3,6\%$  ( $p < 0,001$ ) и СИ ДАД с  $8,3 \pm 6,3\%$  до  $12,3 \pm 5\%$  ( $p < 0,001$ ). В назначении Нолипрела® форте нуждалось 12 человек; 14 пациентам достаточно было приема Нолипрела® для достижения целевого уровня АД.

На фоне терапии Нолипрелом® содержание глюкозы натощак снизилось достоверно с  $6,7 \pm 1,3$  ммоль/л до  $6,2 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) через 6 месяцев (рисунок 3). Уровень глюкозы через 2 часа на фоне ТТГ также достоверно снизился с  $8,9 \pm 1,7$  ммоль/л до  $7,7 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) через 6 месяцев лечения. Концентрация мочевой кислоты существенно не изменилась на фоне проводимого лечения. Достоверной динамики в содержании ОХС и ТГ на фоне терапии Нолипрелом® не было: концентрация

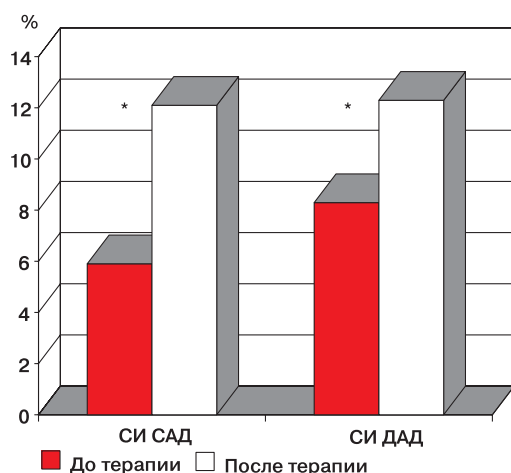


Примечание: \* –  $<0,05$ , \*\* –  $<0,001$ .

Рис. 1 Динамика показателей СМАД на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.

ОХС до лечения составляла  $6,2 \pm 0,8$  ммоль/л, после –  $6,1 \pm 0,8$  ммоль/л, ТГ –  $2,4 \pm 1,0$  ммоль/л и  $2,3 \pm 0,9$  ммоль/л соответственно. Уровень ХС ЛНП снизился достоверно с  $4,5 \pm 0,6$  до  $4,2 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) соответственно, а концентрация ХС ЛВП увеличилась достоверно с  $1,2 \pm 0,3$  до  $1,3 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) через 6 месяцев (рисунок 4). Исходно сниженный Si увеличился достоверно с  $0,2 \pm 0,4 \cdot 10^{-4}$  до  $1,1 \pm 0,1 \cdot 10^{-4} \text{ мин}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$  ( $p < 0,05$ ), что указывает на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину (рисунок 5).

Переносимость лечения была хорошей, у всех пациентов отсутствовали нежелательные явления, а также клинически значимые изменения уровней  $K^+$  и  $Na^+$  в крови.

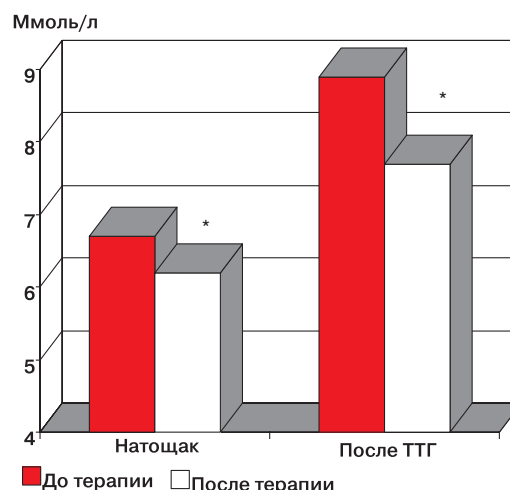


Примечание: \* –  $<0,0001$ .

Рис. 2 Динамика СИ на фоне терапии Нолипрелом® в течение 24 недель.

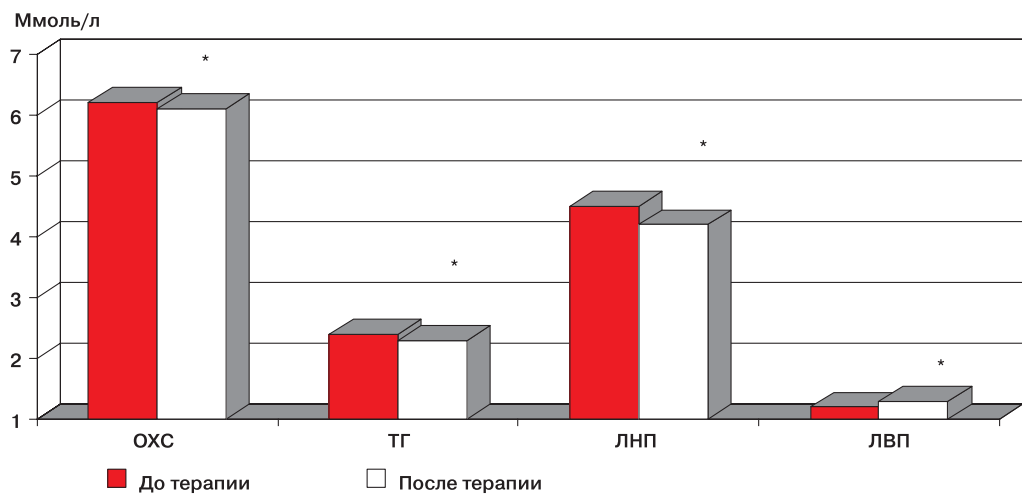
Исходно, у всех обследуемых имели место значимые нарушения перфузии головного мозга обоих полушарий, наиболее выраженные в затылочно-теменных отделах справа и слева (рисунок 6).

Через 24 недели терапии Нолипрелом® на фоне значительного снижения уровня АД, улучшения показателей липидного и углеводного обмена у всех пациентов отмечалось повышение уровня накопления РФП в зонах с дефектами перфузии, что указывало на улучшение микроциркуляции головного мозга. Достоверно увеличились показатели перфузии в затылочно-теменных, теменных, височно-теменных, лобно-височно-теменных и лобно-теменных областях слева. Исходно повышенный показа-



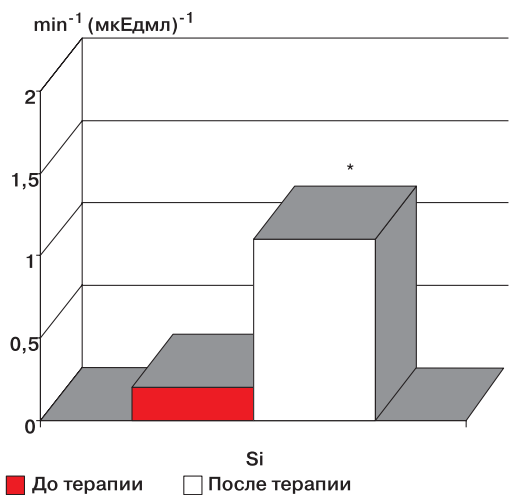
Примечание: \* –  $<0,01$ .

Рис. 3 Динамика уровня глюкозы крови на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.



Примечание: \* — <0,01.

Рис. 4 Динамика уровня липидов на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.



Примечание: \* — <0,05.

Рис. 5 Динамика ИР на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.

тель межполушарной асимметрии на фоне терапии Нолипрелом® снизился до нормального значения (таблица 1).

### Обсуждение

Терапия Нолипрелом® (фиксированной, комбинацией ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида) оказала наряду с выраженным антигипертензивным эффектом положительное влияние на показатели метаболизма углеводов, липидов и чувствительности периферических тканей к инсулину, а также на состояние перфузии головного мозга. Такие позитивные эффекты Нолипрела® обусловлены присутствием в комбинации ИАПФ периндоприла, который, как показали ранее проведенные исследования, способен улучшать углеводный, липидный обмены, повышать чувствительность тканей к инсулину и позитивно влиять на МК [2,3]. Результаты исследования PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) продемонстрировали значительное снижение риска МИ у больных, принимавших периндоприл и пе-

Таблица 1

Показатели перфузии головного мозга до и через 24 недели после лечения Нолипрелом®

|                          | Слева     |           |       | Справа   |            |       |
|--------------------------|-----------|-----------|-------|----------|------------|-------|
|                          | До        | После     | р     | До       | После      | р     |
| Затыл-тем                | 64,8±7,9  | 69,2±4,4  | <0,01 | 63,7±8,2 | 68,5±2,9   | <0,01 |
| Теменные                 | 69,9±10,8 | 72,8±1,3  | <0,01 | 64,6±8,5 | 72,1±2,2   | <0,01 |
| Височные                 | 78,3±4,18 | 80,4±5,3  | Нд    | 74,5±4,7 | 76,1±5,3   | Нд    |
| Вис-теменные             | 66,7±8,1  | 77,3±5,12 | <0,01 | 75,4±9,5 | 78,1±10,61 | Нд    |
| Лоб-вис-теменн           | 66,7±9,7  | 69,1±9,7  | <0,05 | 70,5±1,3 | 79,9±3,11  | <0,05 |
| Лобно-теменные           | 68,6±9,5  | 74,3±5,11 | <0,05 | 74,2±5,8 | 76,9±7,2   | Нд    |
| Межполушарная асимметрия | До        |           |       | После    |            |       |
|                          | 14,9±3,6  |           |       | 9,7±0,6  |            |       |
|                          |           |           |       | <0,01    |            |       |

риндоприл в комбинации с индапамидом [4]. Положительное влияние периндоприла на показатели углеводного обмена вероятно связано с прямым действием ИАПФ – способностью снижать концентрацию ангиотензина (АТ) и повышать уровень кининов. АТ, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина. А кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют окисление глюкозы и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина [5,6] и улучшать состояние функции эндотелия (ФЭ) [7]. Известно, что АТ II влияет непосредственным образом на ФЭ путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). Наличие ИР, когда образование NO-синтазы понижено, может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Повышение чувствительности к инсулину и улучшение ФЭ сосудов улучшает показатели липидного обмена.

Достаточно удачно присутствие в Нолипреле® в качестве диуретика именно индапамида, т.к. он является единственным, абсолютно безопасным диуретиком для больных с МС. Доказано, что индапамид метаболически нейтрален в отличие от всех других известных тиазидоподобных диуретиков и диуретиков с другими механизмами действия, которые обладают диабетогенным, атерогенным влиянием и снижают чувствительность к инсулину.

Таким образом, значимое улучшение перфузии головного мозга на фоне терапии Нолипрелом®, вероятно, обусловлено не только снижением АД, но и улучшением ФЭ сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, присущими именно данной фиксированной, антигипертензивной комбинации.

## Выводы

Терапия Нолипрелом® у больных мягкой и умеренной АГ с МС имеет выраженный антигипертензивный эффект и улучшает суточный профиль АД.

Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне терапии Нолипрелом® достигли 84% больных мягкой и умеренной АГ с МС.

Применение Нолипрела® у больных с МС сопровождалось достоверным снижением содержания глюкозы в плазме крови натощак и ее постпрандиального уровня.

Лечение Нолипрелом® существенно влияет на показатели липидного обмена – ХС ЛНП, ХС ЛВП, у больных с МС.

На фоне терапии Нолипрелом® больных с МС уровень мочевой кислоты значимо не изменился.

В результате применения Нолипрела® у больных с МС не произошло достоверных изменений в концентрации  $K^+$  и  $Na^+$  в крови.

Терапия Нолипрелом® значительно улучшила МК, что нашло отражение в повышении перфузии глубинных отделов головного мозга у больных АГ с МС.

## Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Москва 2004.
2. Мычка В.Б., Масенко В.Б., Творогова М.Г. и др. Применение периндоприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артер гипертензия 2002; 8(1): 178-81.
3. Чазова, И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. Cons med 2003; 5(2): 61-4.
4. PROGRESS Management Committee. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in March 1997. J Hum Hypertens 1998; 12: 627-9.
5. Giverts MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. Circulation 2001; 104(5): 14-8.
6. Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADH oxydase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 1994; 74(6): 1141-8.
7. Bossaller C, Auch-Schweik W, Grafe M. Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelial-dependent vascular relaxation. Agents Actions 1992; 38: 171-7.

Поступила 08/12-2005