

Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией

С.В. Недогода[✉], В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, А.С. Саласюк

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Цель. Оценка возможности монотерапии периндоприлом после перевода с комбинированной терапии лозартаном и гидрохлоротиазидом (ГХТ) в отношении коррекции антропометрических, метаболических параметров, преждевременного сосудистого старения и сосудистой эластичности у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое исследование 50 пациентов с МС (International Diabetes Federation – IDF, 2005), достигших артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст. на протяжении 3 мес на терапии лозартаном (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) с переводом на монотерапию периндоприлом 10 мг в течение 12 нед. Пациенты имели одинаковые антропометрические и метаболические параметры, уровень адипокинов, показатели сосудистой эластичности и возраста на момент перевода с тиазидсодержащей комбинации на монотерапию периндоприлом и через 12 нед после этого.

Результаты. Результаты проведенного исследования продемонстрировали возможность перевода с комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии на монотерапию периндоприлом пациентов с МС, что способствует замедлению сосудистого старения, улучшает эластичность сосудов, уменьшает воспаление и оказывает благоприятное влияние на адипокины.

Заключение. При достижении АД < 140/90 мм рт. ст. на комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии возможен перевод пациентов с МС на монотерапию периндоприлом с последующим улучшением эластичности сосудов и адипокинов.

Ключевые слова: метаболический синдром, периндоприл, гидрохлоротиазид, адипокины, сосудистая эластичность.

[✉]nedogodasv@rambler.ru

Для цитирования: Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 30–33.

The possibility of perindopril in angioprotective in patients with metabolic syndrome after combination therapy with a thiazide diuretic

S.V.Nedogoda[✉], V.O.Smirnova, V.Yu.Khrapaeva, R.V.Palashkin, A.A.Ledyaeva, E.V.Chumachok, A.S.Salasyuk

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

Aim. To assess the possibility of monotherapy with perindopril after transferring from combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide with respect to correction of the anthropometric, metabolic parameters, premature vascular aging and vascular elasticity in patients with metabolic syndrome.

Material and methods. Held open prospective controlled study of 50 patients with metabolic syndrome (IDF, 2005), which reached BP < 140/90 mm Hg during three months of therapy with losartan (50 mg) + hydrochlorothiazide (12.5 mg) with conversion to monotherapy with perindopril 10 mg for 12 weeks. Patients were evaluated anthropometric and metabolic parameters, levels of adipokines, and indices of vascular elasticity and age was estimated on the date of the transfer with combination therapy monotherapy with perindopril and after 12 weeks thereafter.

Results. The results of the study demonstrated the possibility of a transfer with combination antihypertensive therapy monotherapy perindopril patients with metabolic syndrome that contributes to slow vascular aging, improve the elasticity of blood vessels, reduces inflammation and has a beneficial impact on adipokines.

Conclusion. When achieved BP < 140/90 mm Hg on combination with a thiazide diuretic possible in patients with MS monotherapy perindopril with consequent improvement in elasticity of blood vessels and of adipokines.

Key words: metabolic syndrome, perindopril, hydrochlorothiazide, adipokines, vascular elasticity.

[✉]nedogodasv@rambler.ru

For citation: Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Khrapaeva V.Yu. et al. The possibility of perindopril in angioprotective in patients with metabolic syndrome after combination therapy with a thiazide diuretic. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 30–33.

Известно, что при метаболическом синдроме (МС) и ожирении имеет место повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и уровня провоспалительных цитокинов (высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ, интерлейкины) [1, 2]. вчСРБ и артериальное давление (АД) взаимосвязаны в отношении повышения риска сосудистых катастроф у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3, 4]. Более того, показано, что СРБ способен усиливать регуляцию рецепторов ангиотензина I. Блокаторы РААС снижают содержание биомаркеров воспаления в плазме и риск развития сахарного диабета типа 2 и рассматриваются как препараты выбора при лечении АГ у пациентов с МС [5], в то время как применение тиазидных диуретиков даже в малых дозах считается менее оправданным. При этом имеются данные, что тиазидсодержащие комбинации могут усиливать неинфекционное воспаление при АГ. Так, в рандомизированном исследовании Val-MARC (Valsartan Managing BP Aggressively and Evaluating Reductions in hsCRP) было выявлено, что монотерапия валсартаном обеспечивает значительное снижение плазменных уровней вчСРБ независимо от степени снижения АД, и этот эффект отсутствует у пациентов, получавших

комбинированную терапию валсартаном/гидрохлоротиазидом (ГХТ) [6].

В настоящее время становится все более популярной стратегия антигипертензивной терапии (АГТ) с ранним началом использования комбинированной терапии, особенно у больных из группы с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [5], и при этом удается достичь быстрого контроля АД. Однако дальнейшая тактика остается не вполне ясной, особенно возможность применения down-титрации препаратов после достижения стабильного контроля АД и его целевого уровня. В этой связи было проведено исследование, целью которого явилась как оценка самой возможности такого подхода, так и его последствий для эластичности сосудов и воспаления.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование были включены 50 человек (27 женщин и 23 мужчины; средний возраст 48,1±4,7 года), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями International Diabetes Federation (IDF, 2005) было выявлено наличие МС, диагностирована АГ, и на гипотензивной терапии фиксированной комби-

нацией лозартан (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) на протяжении последних 3 мес было достигнуто АД<140/90 мм рт. ст., и после этого они были переведены на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) 10 мг в течение 12 нед.

Пациенты включались в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и условии подписания ими информированного согласия.

Из исследования исключались больные, имеющие непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ГХТ, лозартана, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, с клинически значимыми изменениями электрокардиограммы, требующими терапии); с заболеваниями, нарушающими кишечную проходимость и/или абсорбцию; сахарным диабетом типа 2; вторичными гипертензиями, хронической почечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции печени.

В момент перевода с тиазидсодержащей комбинации на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) и через 12 нед ее проведения проводилась оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела), окружности талии – ОТ, окружности бедер – ОБ, соотношение ОТ/ОБ), определение количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRONBF 508-E), измерение АД (аппарат OMRON 750 IT), регистрация электрокардиограммы (электрокардиограф Kenz-Cardico 1207). Для оценки сосудистой эластичности проводились исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, уровня центрального АД, пульсового давления (ПД) и аугментационного индекса (Alx) в аорте методом апplanationной тонометрии.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе Hitachi 912, использовались стандартные наборы фирмы Roche (Швейцария).

вЧСРБ определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высококочувствительный метод). Определение гомоцистеина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Axis-Shield Гомоцистеин». Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы «Mediagnost Лептин» высококочувствительный (0,05–5 нг/мл) и «BCMDiagnostics Адипонектин».

Базальный уровень инсулина определяли методом радиоиммунологического анализа с помощью тест-систем «Immunotech RIA» (Чехия). Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса HOMA-IR по формуле (D.Matthews, 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}.$$

Значение индекса, превышавшее 2,27, рассматривалось как наличие инсулинорезистентности.

По модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска проводилось вычисление сосудистого возраста (СВ) с учетом пола, возраста, статуса курения, уровня офисного систолического АД (САД) и общего холестерина (ОХС) сыворотки крови [6].

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий применялся метод Пирсона. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количествен-

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
Масса тела, кг	99,1±14,3	96,2±13,5*
ОТ, см	107,2±11,9	105,1±11,4
ОБ, см	108,2±9,9	106,4±9,3
Жировая масса, %	37,1±5,2	33,5±5,1*

Здесь и в табл. 2–4: * $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,1	3,1±0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,4±0,3*
ТГ, ммоль/л	1,7±0,7	1,3±0,5*
ОХС, ммоль/л	5,6±1,1	5,2±0,9
ГПН, ммоль/л	5,9±0,9	5,3±0,7
Индекс НОМА-IR	11,2±2,4	8,3±1,8*

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Таблица 3. Динамика маркеров ожирения

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
Лептин, нг/мл	56,6±18,1	41,4±14,7*
Адипонектин, мкг/мл	6,9±3,1	8,8±3,2*
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,9±3,1	10,1±2,9
вЧСРБ, мг/л	3,1±0,11	1,6±0,11*

Таблица 4. Динамика показателей АД и эластичности сосудов

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
САД, мм рт. ст. (СМАД)	139,8±4,1	137,1±4,1
ДАД, мм рт. ст. (СМАД)	87,3±3,3	85,1±3,1
ЧСС, мин	74,9±7,2	70,1±5,1*
СПВ, м/с	12,3±2,3	9,6±2,1*
Центральное САД, мм рт. ст.	139,9±8,8	122,9±7,4*
Центральное ПД, мм рт. ст.	47,3±6,7	37,8±5,8*
ПЗВД, %	5,1±1,6	6,5±1,4*
Alx	27,8±9,1	19,3±8,5*
СВ, годы	48,2±6,8	46,7±6,6*

Примечание. СМАД – суточное мониторирование АД.

ных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Комиссии по экспертизе клинических исследований Регионального исследовательского этического комитета.

Результаты

Динамика антропометрических показателей отражена в табл. 1.

После перевода пациентов с тиазидсодержащей комбинации на периндоприл (Престариум А – оригинальный

препарат) через 12 нед терапии масса тела уменьшилась в среднем на 2,9% ($p < 0,05$) на фоне тенденции к уменьшению ОТ и ОБ на 1,9 и 1,6% соответственно. При анализе данных импедансометрии обнаружено снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 9,7% ($p < 0,05$) после 12 нед терапии периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат).

Наряду с улучшением антропометрических параметров через 12 нед после перевода пациентов с тиазидсодержащей комбинации на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) были отмечены позитивные сдвиги в метаболическом профиле исследуемых групп больных (табл. 2).

Отмечено снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 6,1% и триглицеридов (ТГ), на 23,5% ($p < 0,05$) на фоне повышения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 27% ($p < 0,05$).

Расчетный индекс НОМА-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов на комбинированной тиазидсодержащей АГТ. Через 12 нед после перевода на периндоприл (Престариум А – оригинальный препарат) этот параметр достоверно снизился на 25,9% ($p < 0,05$).

Оценка изменений уровней маркеров ожирения (табл. 3) обнаружила статистически значимое снижение уровней лептина, вЧСРБ после перехода на терапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат).

Уровень лептина, вЧСРБ снизился на 26,9 и 48,4% ($p < 0,05$) соответственно. При этом были отмечены достоверное повышение адипонектина на 27,5% ($p < 0,05$) и тенденция к снижению гомоцистеина на 15,1%.

Анализ изменений гемодинамических параметров (табл. 4) выявил отсутствие достоверных изменений САД и диастолического АД (ДАД) через 12 нед после перехода с комбинированной тиазидсодержащей терапии на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат).

При этом отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Среди показателей эластичности сосудов также произошли статистически значимые изменения. СПВ уменьшилась на 22%, центральное АД – на 12,5%, центральное ПД – на 20,1%, Alx – на 30,6%, а ПЗВД увеличилась на 27,5% (для всех показателей $p < 0,05$).

Средний СВ пациентов через 12 нед после перехода на терапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) снизился на 3,1% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают возможность применения down-титрации препаратов после достижения стабильного контроля АД и его целевого уровня, что согласуется с рядом других российских исследований [7]. В исследовании Val-MARC установлен тот факт, что отсутствие снижения уровня вЧСРБ, наличие инсулинорезистентности, повышение уровня лептина на фоне снижения адипонектина у пациентов, получавших комбинированное лечение, свидетельствуют о том, что ГХТ оказывает негативное влияние на эти показатели, несмотря на достижение стабильного контроля АД. Ранее было показано, что у больных на ГХТ не наблюдалось снижения концентрации растворимой молекулы-1 адгезии к сосудистым клеткам или макрофагальному хемоаттрактантному протеину-1, тогда как прослеживалось значимое снижение указанных маркеров воспаления у пациентов на терапии блокаторами РААС [8, 9]. Все это свидетельствует о том, что у больных с МС и ожирением при определенных условиях любая терапия с использованием ГХТ может приводить к неблагоприятным метаболическим изменениям, повышению уровней ингибитора-1 активатора плазминогена, коррелирующим с возрастанием уровней вЧСРБ.

Необходимо отметить тот факт, что снижение уровня вЧСРБ не связано с изменениями АД, а это доказывает тот факт, что сосудистое воспаление в значительной мере ре-

гулируется активностью РААС независимо от уровня АД, а значит, блокада РААС может модулировать атеросклеротический процесс, что в проведенном исследовании подтверждается улучшением показателей эластичности крупных сосудов и уменьшением СВ. В исследовании все указанные нами положительные эффекты были получены на периндоприле (Престариум А – оригинальный препарат), что не позволяет их экстраполировать на другие ИАПФ [10–11].

Выводы

1. Перевод с комбинированной терапии лозартаном 50 мг и ГХТ 12,5 мг после достижения стабильного

контроля АД на периндоприл 10 мг (Престариум А – оригинальный препарат) не сопровождается повышением АД.

2. Перевод с комбинированной тиазидсодержащей АГТ на монотерапию ИАПФ периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению уровня лептина и повышению уровня адипонектина.

3. Перевод с комбинированной тиазидсодержащей АГТ на монотерапию ИАПФ периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) приводит к уменьшению уровня вЧСРБ, улучшению показателей эластичности крупных сосудов и снижению СВ.

Литература/References

1. Niskanen LDE, Nyssönen K, Punnonen et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44 (6): 859–65.
2. Brasier AR, Recinos A, Mohsen SE. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22 (8): 1257–66.
3. Blake GJ, Rifai N, Buring JE et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108 (24): 2993–9.
4. Sesso HD, Buring JE, Rifai N et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290 (22): 2945–51.
5. Giuseppe MG, Robert F, Narkiewicz K. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
6. Ridker PM, Danielson E, Rifai N et al. Valsartan, blood pressure reduction, and c-reactive protein primary report of the Val-MARC Trial. *Hypertension* 2006; 48 (1): 73–9.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Рубанова А.А. Эффективность и переносимость стратегии «stepdown», основанной на телмисартане, в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (5). / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Rubanova A.A. Effektivnost' i perenosimost' strategii «stepdown», osnovannoi na telmisartane, v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei s metabolicheskim sindromom. *Arterial'naya gipertenzii*. 2011; 17 (5). [in Russian]
8. Rahman ST, Lauten WB, Khan et al. Effects of eprosartan versus hydrochlorothiazide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxidation, and inflammation). *Am J Cardiol* 2002; 89 (6): 686–90.
9. Fonseca FAH, Ihara SSM, Izar MCO et al. Hydrochlorothiazide abolishes the anti atherosclerotic effect of quinapril. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 2003; 30 (10): 779–85.
10. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (8): 553–61.
11. 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. *Endokrynol Pol* 2010; 61 (6): 683–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Палашкин Роман Витальевич – аспирант каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Ледяева Алла Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Чумачок Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ