

ВОЗМОЖНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ АНГИОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛ+ИНДАПАМИД ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А.

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации периндоприл+индапамид (Нолипрел Би Форте) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления (АД) на фоне предшествующей комбинированной антигипертензивной терапии лозартан+гидрохлортиазид (ГХТЗ).

Материал и методы. В открытом наблюдательном исследовании длительно — 12 нед. было включено 25 пациентов, получавших ранее терапию лозартан+ГХТЗ 100/12,5 мг.

Результаты. В ходе исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД, апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторные тесты (липидный спектр, глюкоза натощак, индекс НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), определение сосудистого возраста).

После перевода пациентов с терапии лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид дополнительное снижение систолического АД составило 3,9%, диастолического АД — 5,4% ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение индекса аугментации на 9,4% и сосудистого возраста на 6,0% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 14,4%, вЧСРБ на 11,0%, повышение адипонектина на 9,9% ($p < 0,05$).

Заключение. Фиксированная комбинация периндоприл+индапамид обладает преимуществами перед комбинацией лозартан+ГХТЗ в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, способствует снижению индекса массы тела, инсулинорезистентности и неинфекционного воспаления.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 67–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-67-74>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, центральное АД, индекс аугментации, комбинированная антигипертензивная терапия, периндоприл, индапамид, адипокины.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, Ледяева А. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Чумачек Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Цома В. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Смирнова В. О. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Хрипаева В. Ю. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Палашкин Р. В. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Попова Е. А. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГХТЗ — гидрохлортиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХ — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, СПВ — скорость пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ЧСС — частота сердечных сокращений, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Рукопись получена 13.03.2018
Рецензия получена 16.03.2018
Принята к публикации 23.03.2018

ADDITIONAL ANGIOPROTECTION AND METABOLIC DISORDERS CORRECTION IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS REACHED TARGET BLOOD PRESSURE LEVELS, WITH FIXED COMBINATION OF PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE

Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Khripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A.

Aim. Evaluation of the ability of fixed combination of perindopril and indapamide (Noliprel Bi Forte) to achieve additional angioprotection in patients with arterial hypertension already reached target blood pressure (BP) at previous antihypertension therapy with losartan and hydrochlorothiazide (HCT).

Material and methods. To open observational study, lasting 12 weeks, 25 patients included, those who had been taking losartan+HCT 100/12,5 mg.

Results. During the study, all patients underwent 24 hour BP monitoring, applanation tonometry (augmentation index assessment and of central BP), measurement of pulse wave velocity (PWV), laboratory tests (lipids, fasting glucose, HOMA index, homocystein, leptin, adiponectin, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), vascular age assessment).

After shifting the therapy with losartan and HCT to combination perindopril and indapamide, BP decreased additionally by 3,9%, and diastolic BP — 5,4% ($p < 0,05$). There was decrease of augmentation index by 9,4% and vascular age by 6,0%

($p < 0,05$). There was also decrease of leptin level by 14,5%, hsCRP by 11,0%, and increase of adiponectin by 9,9% ($p < 0,05$).

Conclusion. The fixed combination perindopril and indapamide does have advantages for losartan and HCT combination in BP control, vascular elasticity improvement, and facilitates the decrease of body mass index, insulin resistance and non-infectious inflammation.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 67–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-67-74>

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central BP, augmentation index, combination antihypertension therapy, perindopril, indapamide, adipokines.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Volgograd, Russia.

Достижение целевого артериального давления (АД) остается главной задачей антигипертензивной терапии (АГТ), причем в последнее время рассматриваются все более низкие значения [1]. Вместе с тем, органопротекция остается важным аспектом при лечении артериальной гипертензии (АГ). В последнее время все большую значимость приобретает необходимость коррекции центрального АД, улучшения эластичности сосудов и влияния на так называемые “новые” факторы риска (С-реактивный белок (СРБ), гомоцистеин, лептин и адипонектин) [2-5]. Выявлены существенные различия между классами антигипертензивных препаратов и их отдельными представителями по влиянию на показатели эластичности сосудов различного калибра [6-13]. В исследованиях CAFÉ [14], EXPLOR [15], J-CORE [16] убедительно доказано более значимое снижение центрального АД при назначении комбинаций периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин и олмесартан+азелнидипин, чем ателолол+гидрохлортиазид, ателолол+амлодипин и олмесартан+гидрохлортиазид. Более того, в исследовании ASCOT меньшая частота развития первичной конечной точки при использовании комбинации периндоприл+амлодипин по сравнению с ателолол+гидрохлортиазид в значительной мере связана с их различным влиянием на показатели эластичности (индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) крупных сосудов [17, 18]. Приобретают новое значение результаты исследования о снижении смертности пациентов с АГ при улучшении у них эластичности артерий (оценивался показатель скорости пульсовой волны (СПВ)) при одинаковом достигнутом уровне АД [18].

Представляется практически важным найти оптимальную комбинацию антигипертензивных препаратов для обеспечения наилучшей ангиопротекции и влияния на факторы риска у пациентов с АГ.

Целью проведенного исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации периндоприл+индапамид (Нолипрел Би Форте) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ, достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне предшествующей комбинированной АГТ лозартан+гидрохлортиазид (ГХТЗ). Задачей исследования была оценка изменений показателей, характе-

ризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс отраженной волны (аугментации), центральное АД, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), поток-зависимая вазодилатация), метаболических параметров углеводного и липидного обмена, адипокинов, маркеров воспаления при переводе пациентов с комбинации лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид. Исследование было открытым неконтролируемым наблюдательным.

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие всем следующим критериям:

- возраст от 18 до 60 лет.
- предшествующая комбинированная АГТ комбинацией лозартан 100 мг+ГХТЗ 12,5 мг продолжительностью не менее 3 мес.
- достигнутая на предшествующей терапии медикаментозная коррекция АГ (АД <140/90 мм рт.ст.)
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли включаться пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев:

- повышенная чувствительность к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина, индапамиду и гидрохлортиазиду.
- нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее месяца, клинически значимый аортальный стеноз.
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- АГ 3 степени (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.), требующая тройной комбинированной терапии.
- тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе психические.
- злоупотребление алкоголем.
- серьезные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше верхней границы нормы).
- серьезные нарушения функции печени (АЛТ и АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы).
- злокачественные новообразования.
- беременность или лактация.
- неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование было включено 25 пациентов на предшествующей комбинированной АГТ лозартан+ГХТЗ (рис. 1).

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу:

- В1 — визит включения.
- В2 — первый контрольный визит через 4 нед. после визита включения.
- В3 — третий контрольный визит через 12 нед. после визита включения.

На визите включения (В1) пациенту вместо комбинации лозартан 100 мг+ГХТЗ 12,5 мг назначалась

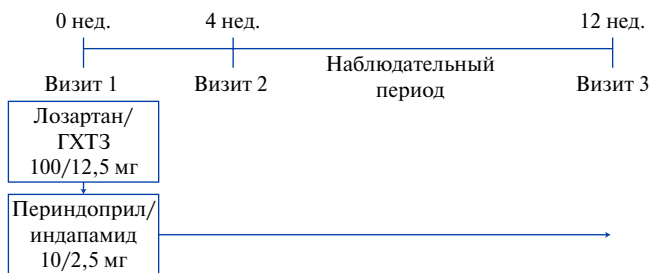


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

| Показатель | Пациенты, исходно на терапии Лозартан+ГХТЗ (n=25) |
|---------------------------------|---|
| Возраст, годы | 54,8±6,6 |
| Пол (М/Ж) | 12/13 |
| Рост, см | 172,8±5,4 |
| Вес, кг | 91,3±11,5 |
| ИМТ, кг/м ² | 32,5±3,2 |
| ОТ, см | 101,5±10,0 |
| % жировой ткани | 34,2±5,7 |
| САД офисное, мм рт.ст. | 134,3±4,1 |
| ДАД офисное, мм рт.ст. | 85,8±4,8 |
| ЧСС, уд./мин | 70,9±7,2 |
| СПВ, м/с | 9,3±2,8 |
| ОХ, ммоль/л | 5,8±1,3 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 5,4±0,7 |

Сокращения: ОТ — окружность талии.

фиксированная комбинация периндоприл 10 мг+индапамид 2,5 мг. Продолжительность лечения фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид (Нолипрел Би форте) для каждого пациента составляла 12 нед.

Материал и методы

В исследование было включено 25 пациентов (12 мужчин и 13 женщин) средний возраст которых составил 54,8±6,6 года и индексом массы тела (ИМТ) 32,5±3,2 кг/м².

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось физикальное обследование с определением содержания жировой ткани (импедансный метод), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование сосудистой эластичности (СПВ; аппланационная тонометрия с определением центрального САД и пульсового давления (ПД), индекса аугментации; поток-зависимой вазодилатации), эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (с определением ТИМ — толщины интимамедиа каротидной артерии, мм) 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 СПВ проведено с помощью компьютеризированного 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 [19, 20].

Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediasign Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл) и BCM Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С. Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Mercodia AB, Швеция). Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле : HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США). Для определения уровня гомоцистеина использован иммуноферментный метод (Axis-Shield).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета 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, был 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 $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, у 87% пациентов, исходно достигших целевого уровня АД на терапии лозартан+ГХТЗ, фиксированная комбинация периндоприл+индапамид обеспечила дополнительное снижение систолического АД (САД) на 3,9%, диастолического (ДАД) — на 5,4% и частоты сердечных сокращений (ЧСС) — на 4,4% (везде $p < 0,05$).

Данные СМАД свидетельствуют, что применение фиксированной комбинации периндоприл+индапамид приводит к дополнительному снижению среднего уровня САД на 7,4% ДАД на 13,3% (везде $p < 0,05$), уменьшению нагрузки повышенным САД и ДАД и вариабельности АД (табл. 3).

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние сосудов эластического, мышечного типа и амортизирующих сосудов в процессе исследования. После перевода пациентов

Таблица 2

Офисные показатели АД и ЧСС исходно и через 12 нед. лечения

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|----------------|---|-----------|-------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| САД, мм рт.ст. | 134,3±4,1 | 129,1±4,8 | -3,9* |
| ДАД, мм рт.ст. | 85,8±4,8 | 81,2±10,0 | -5,4* |
| ЧСС, в мин | 70,9±7,2 | 67,8±5,1 | -4,4* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД через 12 нед. терапии исследования

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|----------------------------|---|------------|--------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| САД день, мм рт.ст. | 146,1±7,3 | 141,7±5,2 | -3,0 |
| ДАД день, мм рт.ст. | 90,4±6,8 | 89,5±5,7 | -1,0 |
| ЧСС день, в мин | 72,6±5,8 | 71,0±4,4 | -2,3 |
| Индекс времени САД день, % | 61,0±19,0 | 52,7±14,3 | -13,7* |
| Индекс времени ДАД день, % | 51,9±25,6 | 47,0±22,2 | -9,4* |
| САД ночь, мм рт.ст. | 130,6±13,7 | 120,9±11,1 | -7,4* |
| ДАД ночь, мм рт.ст. | 80,0±10,8 | 75,4±8,4 | -13,3* |
| ЧСС ночь, в мин | 68,8±6,6 | 67,4±5,7 | -2,0 |
| Индекс времени САД ночь, % | 58,7±30,2 | 50,9±21,5 | -13,3* |
| Индекс времени ДАД ночь, % | 59,7±31,6 | 49,4±24,2 | -17,3* |
| Индекс времени САД сут., % | 59,8±20,3 | 51,8±14,1 | -13,4* |
| Индекс времени ДАД сут., % | 55,8±23,8 | 48,2±17,6 | -13,6* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 4

Динамика показателей эластичности сосудов

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|--------------------------|---|------------|-------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| ТИМ, мм | 0,80±0,18 | 0,79±0,18 | -0,3 |
| ПЗВД, % | 6,2±2,1 | 6,8±1,6 | 8,8* |
| СПВ, м/с | 9,3±2,8 | 9,1±2,8 | -2,2 |
| цСАД, мм рт.ст. | 133,0±12,0 | 130,2±10,2 | -2,1 |
| цПАД, мм рт.ст. | 47,4±8,7 | 46,4±8,7 | -2,1 |
| Индекс аугментации, % | 18,7±9,1 | 16,9±8,1 | -9,4* |
| Сосудистый возраст, годы | 54,9±10,3 | 51,6±8,6 | -6,0* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, цСАД — центральное аортальное систолическое АД, цПАД — центральное аортальное пульсовое АД.

на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид наблюдалось снижение СПВ на 2,2%, индекса аугментации на 9,4% ($p < 0,05$) и сосудистого возраста на 6,0% ($p < 0,05$). Улучшились и показатели центральной гемодинамики: цСАД и цПАД уменьшились на 2,1% ($p < 0,05$).

После перевода пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид наблюдалась позитивная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня триглицеридов (ТГ) на 13,5% ($p < 0,05$) и повышение липопротеидов высокой плот-

ности (ЛПВП) на 9,6% ($p < 0,05$). Стоит отметить и наметившуюся тенденцию к улучшению показателей общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), мочевой кислоты, креатинина (табл. 5). Обращают на себя внимание положительные изменения показателей углеводного обмена при использовании фиксированной комбинации периндоприл+индапамид. Уровень гликемии натощак, инсулинемии, индекса НОМА достоверно уменьшились на 4,9% ($p < 0,05$), 6,0% ($p < 0,05$) и 10,3% ($p < 0,05$), соответственно (табл. 6).

Таблица 5

Динамика изменений биохимических показателей

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|--|---|------------|--------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| ОХ, ммоль/л | 5,8±1,3 | 5,7±1,2 | -3,3 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,9±0,2 | 1,0±0,1 | 9,6* |
| ТГ, ммоль/л | 2,4±1,2 | 2,1±1,3 | -13,5* |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,0±1,1 | 3,8±1,1 | -6,0 |
| АлАТ, мЕ/л | 31,2±13,4 | 27,6±9,3 | -11,6 |
| АсАТ, мЕ/л | 24,8±8,6 | 23,3±8,1 | -6,0 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 368,6±57,7 | 345,1±40,0 | -6,4 |
| Креатинин, мкмоль/л | 84,4±16,0 | 82,7±13,2 | -2,1 |
| СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² | 92,3±13,2 | 93,6±11,4 | 1,4 |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 6

Динамика показателей углеводного обмена

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|---------------------------------|---|----------|--------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 5,4±0,7 | 5,2±0,7 | -4,9* |
| HbA _{1c} , % | 5,7±0,5 | 5,5±0,4 | -3,7 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 12,4±4,0 | 11,7±4,9 | -6,0* |
| Индекс НОМА | 3,2±1,2 | 2,9±1,4 | -10,3* |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 7

Динамика показателей адипокинового статуса

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|-----------------------|---|-----------|--------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| Лептин, нг/мл | 44,5±20,0 | 38,1±12,3 | -14,4* |
| Адипонектин, мкг/мл | 7,0±2,8 | 7,7±2,7 | 9,9* |
| вЧСРБ, мг/л | 4,9±1,80 | 4,36±2,75 | -11,0* |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 10,9±3,5 | 10,3±2,8 | -6,0 |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 8

Динамика антропометрических показателей

| Показатель | Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25) | | |
|------------------------|---|------------|-------|
| | Исходно | 12 нед. | Δ % |
| Вес, кг | 91,3±11,5 | 85,8±12,3 | -6,0* |
| ИМТ, кг/м ² | 31,0±3,4 | 30,6±3,8 | -1,2 |
| ОТ, см | 101,5±10,0 | 99,6±10,0 | -1,9 |
| ОБ, см | 109,8±11,3 | 108,6±10,5 | -1,1 |
| ОТ/ОБ | 1,02±0,06 | 1,01±0,07 | -0,63 |
| % жировой ткани | 34,2±5,7 | 33,4±5,9 | -2,4 |

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер.

Применение фиксированной комбинации периндоприл+индапамид позволяет значительно улучшить состояние адипокинового статуса, снизить интенсивность неинфекционного воспаления. В ходе исследования подтверждено снижение уровня леп-

тина на 14,4% ($p < 0,05$), вЧСРБ на 11,0% ($p < 0,05$), повышение адипонектина на 9,9% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Клинически важными результатами представляются уменьшение ИМТ и тенденция к улучшению ряда других антропометрических показателей после

перевода пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид (табл. 8).

Обсуждение

Достижение целевого АД и обеспечение ангиопротекции у пациентов с АГ являются важнейшими задачами АГТ [3], что подтверждается началом крупного исследования Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial (The LOW CBP study). К настоящему времени доказано, что иАПФ оказывают лучшее влияние на индекс аугментации, центральное систолическое АД, аортальную жесткость, чем сартаны и антагонисты кальция, которые, в свою очередь, оказываются более эффективными, чем бета-адреноблокаторы и диуретики [21]. Установлено, что комбинации периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин, олемсартан+азелнидипин оказывают лучшее влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол+ГХТЗ, атенолол+амлодипин, олемсартан+ГХТЗ, соответственно [14-16]. В то же время, в исследовании REASON [22] была продемонстрирована принципиальная возможность положительного влияния индапамида и его комбинации с периндоприлом на показатели эластичности крупных сосудов. В связи с этим, представлялось актуальным оценить возможность дополнительной ангиопротекции при использовании фиксированной комбинации периндоприл+индапамид у пациентов с АГ, достигших на двухкомпонентной АГТ лозартан+ГХТЗ целевое АД. Важно было получить информацию и о влиянии различных комбинаций на параметры углеводного, липидного обмена, воспаление и адипокины, поскольку они являются не только факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и обуславливают раннее сосудистое старение.

Прежде всего, стоит отметить, что перевод с комбинации лозартан+ГХТЗ, на терапии которой пациенты находились не менее 3 мес. перед включением в исследование, на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид обеспечил дополнительное снижение АД, что важно в связи с имеющейся тенденцией к определению более низкого (<120/80 мм рт.ст.) уровня целевого АД.

Улучшение контроля АД на фиксированной комбинации периндоприл+индапамид сопровождалось выраженными положительными изменениями показателей, характеризующих сосудистую эластичность (снижение индекса аугментации).

Перевод пациентов с комбинации лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид благоприятно влиял на показатели углеводного, липидного (ТГ и ЛПВП) и пуринового обмена. Все эти изменения происходили на фоне уменьшения неинфекционного воспаления и инсулинорезистентности.

Необходимо также отметить снижение ИМТ и тенденцию к улучшению других антропометрических показателей на комбинации периндоприл+индапамид, что может быть объяснено ее положительным влиянием на уровень лептина и адипонектина.

По-видимому, именно сочетание периндоприла и индапамида в составе фиксированной комбинации обеспечивает ее большую антигипертензивную активность [23-25], ангиопротекцию [26-31], положительное влияние на инсулинорезистентность и воспаление по сравнению с тиазидсодержащей комбинацией.

Периндоприл положительно влияет на уровень адипонектина и лептина, превосходя при этом другие средства, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что является важным не только с позиции улучшения жирового обмена, но и служит дополнительным фактором ангиопротекции [25-27].

Максимальная среди всех иАПФ липофильность периндоприла обеспечивает в наибольшей степени подавление гиперактивации РААС, снижение продукции атерогенных адипокинов и воспаления [27, 28].

Совокупность всех указанных изменений позволяет на терапии периндоприл+индапамид добиться дополнительного снижения сосудистого возраста.

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с комбинации лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид позволяет обеспечить не только улучшение контроля АД, но и усилить ангиопротекцию, уменьшить воспаление и инсулинорезистентность, оказать положительное влияние на углеводный, липидный обмен и адипокины.

Заключение

Перевод пациентов, достигших целевого АД, на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид с комбинации лозартан+ГХТЗ обеспечивает дополнительное снижение АД, улучшение показателей эластичности сосудов, способствует снижению ИМТ, уровня лептина и повышению — адипонектина, уменьшает инсулинорезистентность и неинфекционное воспаление.

Литература

- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group Control A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J med* 2015; 373: 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- Adel M, ELSheikh A, Sameer S, et al. Arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Saudi Heart Assoc.* 2016; 28 (4): 249-56. DOI: 10.1016/j.jsha.2015.12.005.
- Nemcsik J, Cseppek O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2016. DOI: 10.1007/5584_2016_78.
- Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson PM. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens.* 2011; 29: 1847-53. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f.
- Peter MN. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *European Endocrinology.* 2015; 11 (1): 26-31.
- Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015; 7 (12): 2339-47. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409-13.
- Elliott WJ, Childers WK. Should beta blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 507-16. DOI: 10.1007/s11886-011-0216-z.
- Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551-6.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
- Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-9.
- Mahmud A, Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 541-6.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314-22.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis* 2011; 215: 184-8.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54: 724-30.
- Doupis J, Papanas N, Cohen A, et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J.* 2016; 31; 10: 188-95.
- Van Bortel LM, De Backer T, Segers P. Standardization of Arterial Stiffness Measurements Make Them Ready for Use in Clinical Practice. *Am J Hypertens* 2016; 5.
- McEniery CM. Antihypertensive drugs and central blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 253-9.
- Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and indapamide: efficacy on blood pressure and target-organ damage. *J Hypertens Suppl.* 2003 Jun; 21 (3): S11-8.
- London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-9.
- Karpov YuA, Deev AD; Participants of the PRIVILEGIYA Study. PRIVILEGIYA (Privilege) Study — Prestarium in the treatment of arterial hypertension: antihypertensive efficacy and safety in comparison with enalapril. *Kardiologiya* 2007; 47: 35-40. (In Russ.) Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — Престариум в лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология* 2007; 47: 35-40.
- Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (12): 767-76.
- Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (8): S30-2.
- Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): PI 41-5.
- Nedogoda S, 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: 553-61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9.
- The Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study on behalf of the EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT—perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 83-91.
- Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial Pressure-Independent Reduction in Carotid Stiffness After Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80-6.
- Nedogoda SV, Smirnova VO, Hripaeva VJu, et al. Angioprotective possibilities of indapamide in patients with metabolic syndrome after thiazide-based combinations therapy. *Serdze: zhurnal dlja praktikujuschih vrachei* 2016; 15 (3): 193-7. (In Russ.) Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин В.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В. и др. Возможности индапамида в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15 (3): 193-7.