

Комбинированная терапия лизиноприлом и карведилолом у пациентов с ожирением: влияние на эндотелиальную функцию

Ожирение и артериальная гипертензия (АГ) часто сосуществуют, при этом каждое состояние независимо связано с эндотелиальной дисфункцией. Дисфункция эндотелия рассматривается как один из самых ранних обнаруживаемых признаков атеросклеротического поражения, и ее наличие является независимым предиктором развития атеросклероза и будущих кардиоваскулярных событий.

Здоровые эндотелиальные клетки сосудов контролируют артериальный тонус, продуцируя вазодилататоры, такие как оксид азота – свободный радикал, выступающий для гладкомышечных клеток сосудов релаксирующим фактором. Оксид азота помогает предотвратить атеросклероз путем снижения адгезии моноцитов к артериальной стенке, ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток и уменьшения агрегации тромбоцитов. Нарушение биодоступности оксида азота (снижение продукции и/или увеличение инактивации) часто проявляется в виде эндотелиальной дисфункции. В контексте АГ и ожирения основной причиной снижения биодоступности оксида азота и нарушения функции эндотелия считается окислительный стресс.

При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением предпочтение следует отдавать препаратам, улучшающим функцию эндотелия. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) улучшают эндотелиальную функцию, вероятно, посредством повышения содержания брадикинина в артериальной стенке и уменьшения окислительного стресса. Традиционно блокаторы β-адренергических рецепторов (β-блокаторы) не рассматривались в качестве первой линии антигипертензивных средств у пациентов с ожирением, особенно у больных с предиабетом или сахарным диабетом, так как было показано, что β-блокаторы I и II поколения ухудшают гликемический контроль. Тем не менее на сегодня появляется все больше доказательств того, что β-блокаторы III поколения, такие как карведилол, не оказывают негативного влияния на метаболизм глюкозы. Кроме того, в исследованиях сообщалось о благоприятном воздействии этих препаратов на функцию эндотелия, при этом в качестве возможного механизма предполагалось уменьшение окислительного стресса.

Поскольку β-блокаторы III поколения и ингибиторы АПФ независимо уменьшают окислительный стресс и способствуют поддержанию эндотелиальной функции, можно предположить, что при использовании в качестве комбинированной антигипертензивной терапии эти препараты могут действовать комбинированно, улучшая здоровье сосудов. Целью настоящего рандомизированного контролируемого клинического исследования было подтвердить, что у пациентов с ожирением и гипертензией/прегипертензией

комбинация лизиноприл + карведилол улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает окислительный стресс в большей степени, чем комбинация лизиноприл + гидрохлортиазид. Следует отметить, что эти сочетания препаратов были выбраны для изучения как наиболее широко используемые в клинической практике.

Методы

В исследование включали пациентов с гипертензией/прегипертензией (систолическое артериальное давление – АД – ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. либо текущий прием антигипертензивных препаратов) и абдоминальным ожирением (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин). Критерии АГ основывались на значениях, соответствующих гипертензивному компоненту метаболического синдрома. Критериями исключения были наличие противопоказаний к приему β-блокаторов или ингибиторов АПФ, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии или сердечной недостаточности. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Пациентов рандомизировали на 2 группы для получения лизиноприла/карведилола или лизиноприла/гидрохлортиазида в течение 3 мес. Затем после периода вымывания (1 мес), на протяжении которого все антигипертензивные препараты отменялись, следовал второй период терапии длительностью 3 мес, в ходе которого пациенты, изначально принимавшие лизиноприл/карведилол, получали лизиноприл/гидрохлортиазид, и наоборот (перекрестный дизайн). Таким образом, общая длительность исследования составила 7 мес. Пациентов обследовали при включении, затем через 3, 4 и 7 мес. Все клинико-лабораторные исследования проводили утром натощак.

Лечение лизиноприлом и карведилолом начинали с доз 10 и 20 мг соответственно. Если после 1 нед терапии АД не контролировалось (систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст.), дозы препаратов повышали до 20 и 40 мг соответственно. Аналогичным образом стартовые дозы лизиноприла и гидрохлортиазида (10 и 12,5 мг) при неадекватности снижения АД могли быть повышены до 20 и 25 мг соответственно.

Пациенты и исследователи не имели доступа к информации относительно рандомизации по группам терапии.

На каждом визите у пациентов определяли вес, индекс массы тела, окружность талии, АД в положении сидя (на одной и той же руке после 10-минутного отдыха, трехкратно с интервалами 3 мин и вычислением средних значений), уровни липидов, глюкозы и инсулина в крови натощак.

Окислительный стресс оценивали по уровням циркулирующего окисленного липопротеина низкой плотности, 8-изопростана и асимметричного диметиларгинина, определяемых с помощью иммуноферментного анализа. Эндотелиальную функцию оценивали неинвазивно, измеряя пальцевую реактивную гиперемию – NO-зависимый показатель, выступающий предиктором коронарного артериального кровотока и различных факторов кардиоваскулярного риска.

Результаты

В исследование включили 25 пациентов (14 женщин и 11 мужчин в возрасте $54,4 \pm 7,3$ года) с абдоминальным ожирением (окружность талии $123,7 \pm 15,7$ см) и гипертензией/прегипертензией (САД/ДАД $138 \pm 13/85 \pm 11$ мм рт. ст.). По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались. Для достижения целевого АД более высокие дозы требовались 52% пациентов при лечении лизиноприлом/карведилолом и 41% больных при использовании лизиноприла/гидрохлортиазида (разница статистически незначима).

По сравнению с лизиноприлом/гидрохлортиазидом комбинация лизиноприл/карведилол ассоциировалась с достоверно более высоким индексом реактивной гиперемии с поправкой на САД и период терапии ($p=0,008$).

Поскольку АД может оказывать существенное влияние на эндотелиальную функцию и наблюдалась статистически незначимая ($p=0,20$) разница в пользу комбинации лизиноприл/гидрохлортиазид, был проведен дополнительный анализ с поправкой на достигнутый уровень САД. Этот анализ также показал, что комбинация лизиноприл/карведилол обладает преимуществами в отношении влияния на индекс реактивности гиперемии ($p=0,015$).

По динамике индекса массы тела, САД, ДАД, частоты сердечных сокращений, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА и маркеров окислительного стресса группы терапии статистически не различались.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают данные предшествующих испытаний, продемонстрировавших благоприятное влияние β-блокаторов III поколения и ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию. В предыдущем исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа карведилол по сравнению с метопрололом значительно улучшал потокзависимую дилатацию плечевой артерии – маркер эндотелиальной функции магистральных артерий. В настоящем исследовании комбинация лизиноприл/карведилол улучшала эндотелиальную функцию резистивных артерий (пальцевую реактивную гиперемию), что свидетельствует о благоприятном системном эффекте у пациентов с ожирением и гипертензией/прегипертензией. Наблюдалось улучшение эндотелиальной функции при лечении лизиноприлом/карведилолом, несмотря на то что эта комбинация снижала АД в меньшей степени по сравнению с комбинацией лизиноприл/гидрохлортиазид, а также невзирая на тот факт, что исходное АД в изученной популяции пациентов было относительно низким ($136/84$ мм рт. ст.).

Эффектом, обеспечивавшим улучшение эндотелиальной функции в группе лизиноприла/карведилола, по-видимому, является не уменьшение окислительного стресса, а снижение резистентности периферических сосудов. В отличие от других β-блокаторов, не снижающих этот показатель, карведилол обладает β₁-блокирующим действием, повышая биодоступность оксида азота и дилатацию периферических артерий.

Выводы

В настоящем исследовании было доказано, что у пациентов с абдоминальным ожирением и гипертензией/прегипертензией комбинированная антигипертензивная терапия лизиноприлом и карведилолом значительно улучшает эндотелиальную функцию резистивных артерий. С клинической точки зрения лечение АГ β-блокаторами III поколения и ингибиторами АПФ может быть предпочтительной стратегией первой линии, поскольку появляется все больше доказательств того, что препараты этих классов ассоциируются с благоприятным влиянием на сосуды.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Kelly A.S., Gonzalez-Campoy J.M., Rudser K.D. et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012 Feb; 14 (2): 85-91.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Лизиноприл КРКА (лизиноприл таблетки 5, 10 и 20 мг), Лизиноприл 10 НЛ КРКА (10 мг лизиноприла+12,5 гидрохлортиазида) и 20 НЛ КРКА (20 мг лизиноприла+12,5 гидрохлортиазида)

Лизиноприл КРКА с успехом применяется в лечении эссенциальной гипертензии (как монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами); хронической сердечной недостаточности (в составе комплексной терапии); острого инфаркта миокарда у пациентов со стабильной гемодинамикой без проявлений кардиогенного шока; поражения почек, вызванного сахарным диабетом. Возможно использование препарата с целью

снижения альбуминурии у инсулиннезависимых больных с АГ.

Важно, что на фоне терапии лизиноприлом нет необходимости в коррекции дозы в популяции пациентов пожилого возраста, а также у больных, имеющих печеночную недостаточность.

Высокая эффективность и хорошая переносимость лизиноприла многократно доказаны в клинических испытаниях (в частности, научное досье

лизиноприла признано одним из наиболее обширных среди ингибиторов АПФ). Кроме того, препарат Лизиноприл КРКА характеризуется доступной стоимостью, что имеет большое значение для пациентов в аспекте нынешних сложных экономических реалий.

С учетом этого оправданным является назначение препарата Лизиноприл КРКА широкому кругу больных кардиологического профиля.