

В.В. СКИБИЦКИЙ, С.В. СКИБИЦКАЯ, А.В. ФЕНДРИКОВА

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Дана оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор АПФ (иАПФ) или алискирен, на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией (АГ) и различными типами ожирения (абдоминальным и глютео-феморальным).

Ключевые слова: женщины, абдоминальное и глютео-феморальное ожирение, артериальная гипертензия, постменопауза, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

В настоящее время ожирение и артериальная гипертензия являются одними из самых распространенных заболеваний, выступая при этом ведущими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Хорошо известен факт достаточно частого сочетания ожирения и АГ у женщин старше 50 лет, т. е. в период менопаузы [3, 4]. Такое сочетание не только вносит весомый вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшение прогноза, но и может существенно затруднять у таких пациенток эффективную антигипертензивную терапию. Наряду с эффективным контролем артериального давления (АД) одной из главных задач в лечении больных с АГ и ожирением является органопroteкция, и в частности кардио-protectия. Согласно современным рекомендациям, препаратами первого ряда у данной категории больных являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые в полной мере соответствуют задачам терапии АГ, поскольку обладают выраженным антигипертензивным, органопroteктивным, в т. ч. кардио-protectивным, действием, а также метаболической нейтральностью и доказанной способностью улучшать прогноз, в т. ч. у пациентов с ожирением.

В то же время результаты антигипертензивной терапии, особенно при ожирении, при использовании различных представителей блокаторов РАС не всегда однозначны. Кроме того, до конца не ясно, зависят ли антигипертензивный и органопroteктивный эффекты препаратов, и в частности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), от типа ожирения (абдоминальное или глютео-феморальное), которое часто регистрируется у женщин с АГ в ранней постменопаузе. Еще менее изучена эффективность прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена при различных типах ожирения, в т. ч. в сравнении с ингибиторами АПФ, которые, как и алискирен, часто используются в клинической практике в комбинации с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии, включающей иАПФ или алискирен, на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у женщин в постменопаузе с АГ и различными типами ожирения (абдоминальным и глютео-феморальным).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 168 женщин с АГ и ожирением, находящихся в постменопаузе.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: артериальная гипертензия (гиперто-

ническая болезнь) 2-й степени; ожирение 1-й и 2-й степени абдоминального и глутео-феморального типов; отсутствие достижения целевого уровня артериального давления (АД) на фоне предшествующей (2–3 мес.) антигипертензивной терапии; период постменопаузы до 5 лет; наличие подписанного информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

В исследование не включались пациентки, имевшие хотя бы один из критериев исключения: манифестные формы ИБС; перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 мес.; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет I и II типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшие годы.

АГ 2-й степени (гипертензивная болезнь) диагностировалась в соответствии с критериями ВНОК (2008) [5]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализ крови, мочи, УЗИ почек, щитовидной железы, рентгенография и др.).

Диагностика ожирения основывалась на критериях ВОЗ (1997) с учетом показателей индекса массы тела (ИМТ), а также определения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса ОТ/ОБ.

Ожирение 1-й степени устанавливали при ИМТ = 30,0–34,9 кг/м², 2-й степени — при 35,0–39,9 кг/м². Абдоминальный тип ожирения (АО) диагностировался при ОТ >80 см и ОТ/ОБ ≥0,85; глутео-феморальный (ГФО) — при ОТ/ОБ <0,85.

На основании антропометрического обследования все женщины были распределены на 2 категории: 97 пациенток с абдоминальным ожирением (АО) и 71 — с глутео-феморальным ожирением (ГФО).

Для сравнительной оценки эффективности 2 вариантов комбинированной антигипертензивной терапии обе категории женщин (с АО и ГФО) с неконтролируемой АГ были рандомизированы методом «конвертов» в 2 группы лечения:

1) комбинация ингибитора АПФ спираприла в стартовой суточной дозе 3 мг и диуретика индапамида в суточной дозе 1,5 мг;

2) комбинация прямого ингибитора ренина алискирена в стартовой суточной дозе 150 мг и индапамида в суточной дозе 1,5 мг.

Через 4 нед. терапии пациенток, достигших целевого уровня АД (14 женщин с АО и 6 с ГФО), вывели из исследования и не включали в последующий анализ по оценке антигипертензивного и органопротективного эффектов при более длительном, 24-недельном, лечении.

■ В настоящее время ожирение и артериальная гипертензия являются одними из самых распространенных заболеваний, выступая при этом ведущими факторами риска развития кардиоваскулярных осложнений

У оставшихся 83 женщин с АО и 65 с ГФО, у которых через 4 нед. лечения наблюдалось снижение АД, но без достижения целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.), стартовые дозы блокаторов РАС увеличивали: спираприла до 6 мг/сут, алискирена до 300 мг/сут.

Еще через 4 нед. (8 нед. от начала лечения) в случаях недостижения целевого уровня АД (у 11 женщин с АО и у 5 с ГФО) к проводимой терапии добавлялся третий антигипертензивный препарат — дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут с последующей промежуточной оценкой эффективности лечения через 4 нед.

Исследование являлось проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Дизайн представлен на рисунке 1.

Всем включенным в исследование пациенткам исходно и через 6 мес. терапии проводилось общеклиническое обследование, в т. ч. антропометрическое с определением индекса массы тела и окружности талии, а также эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) при помощи ультразвукового аппарата «Siemens Sonoline Q 10». Оценивали основные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ,

в т. ч. конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР), фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ $>110 \text{ г/м}^2$. По результатам ЭхоКГ выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ).

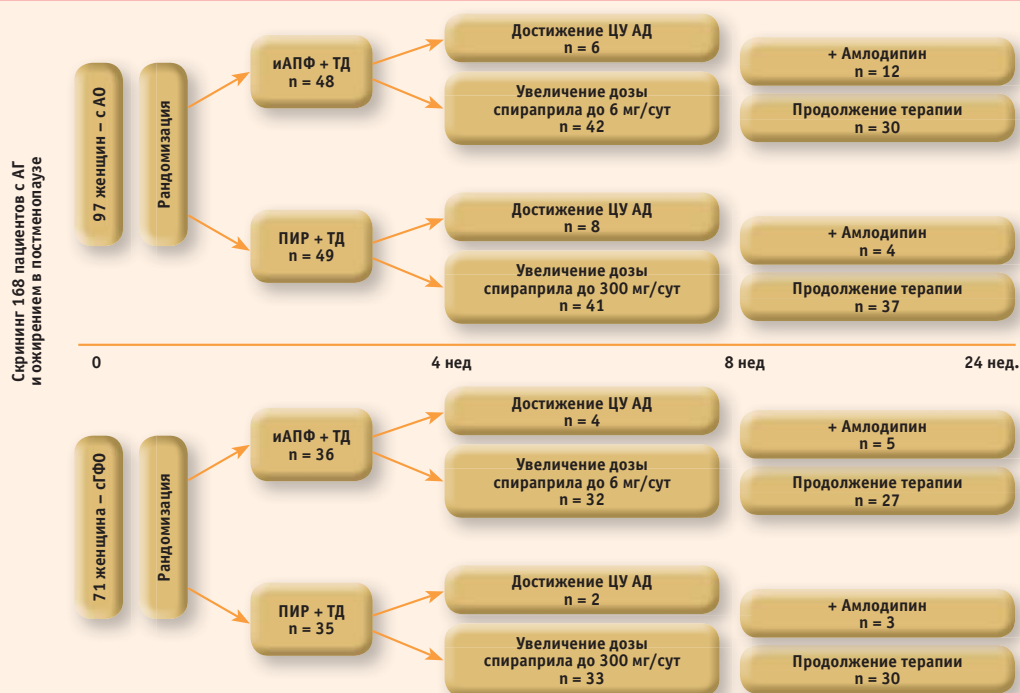
Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT).

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США), применялись методы параметрической статистики. Статистические данные в работе представлены в виде $M \pm m$. Множественные сопоставления проводились между качественными признаками по критерию хи-квадрат с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика включенных в исследование женщин представлена в *таблице 1*, из которой следует, что по основным изученным клинико-анамнестическим и физиологическим параметрам сформированные группы статистически значимо между собой не различались.

Рисунок 1. Дизайн исследования



АО – абдоминальное ожирение; ГФО – глутео-фemorальное ожирение; ЛАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ПАР – прямой ингибитор ренина; ТД – тиазидоподобный диуретик; ЦУ АД – целевой уровень артериального давления

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с АГ и различными типами ожирения до начала комбинированной антигипертензивной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Абдоминальное ожирение		Глютео-фemorальное ожирение	
	«иАПФ + ТД» n = 48	«Пир + ТД» n = 49	«иАПФ + ТД» n = 36	«Пир + ТД» n = 35
Возраст, годы	54,8 ± 3,2	55,2 ± 3,4	55,7 ± 4,1	54,1 ± 3,9
ИМТ, кг/м ²	33,2 ± 1,4	34,1 ± 1,2	32,9 ± 1,1	33,2 ± 1,3
ОТ/ОБ	0,94 ± 0,04	0,96 ± 0,05	0,81 ± 0,03	0,82 ± 0,02
ЧСС, уд/мин	72,2 ± 5,1	73,2 ± 4,3	69,8 ± 6,1	74,5 ± 4,4
САД, мм рт.ст.	166,1 ± 4,1	168,2 ± 2,3	165,3 ± 3,5	167,4 ± 5,3
ДАД, мм рт.ст.	101,3 ± 3,4	103,4 ± 2,8	100,5 ± 2,6	102,5 ± 3,3
Степень ожирения				
1-я, абс. (%)	31(64,6%)	30(61,2%)	23(63,9%)	24(68,5%)
2-я, абс. (%)	17(35,4%)	19(38,8%)	13(36,1%)	11(31,5%)
Длительность АГ, годы	3,8 ± 1,9	4,0 ± 2,3	5,7 ± 2,8	5,3 ± 3,0
Длительность менопаузы, месяцы	28,5 ± 6,4	30,6 ± 5,9	26,8 ± 7,2	27,9 ± 6,1

Примечание. ЧСС – число сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия.

Антигипертензивная эффективность лечения оценивалась по результатам измерения офисного АД и анализу данных самоконтроля АД.

Применение стартовой дозы иАПФ в составе двухкомпонентной комбинированной терапии привело к достижению целевых значений АД у 6 (12,5%) пациенток с АО и у 4 (11,1%) — с ГФО. Комбинация алискирена в дозе 150 мг/сут и индапамида обеспечивала снижение АД до целевого уровня у 8 (16,3%) женщин с АО и у 2 (5,7%) — с ГФО. В соответствии с протоколом исследования данная категория женщин исключалась из последующего анализа. Остальным пациенткам дозы блокаторов РАС были удвоены.

Через 4 нед. лечения с использованием максимальной дозы спираприла целевого уровня АД достигли 30 из 42 (71,4%) женщин с АО и 27 из 32 (84,4%) с ГФО, а применение максимальной дозы ПИР привело к достижению целевого уровня АД у 37 из 41 (90,2%) женщины с АО и у 30 из 33 (90,9%) с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция.

Через 6 мес. терапии во всех группах больных отмечалась положительная, но неравнозначная динамика основных показателей, характеризую-

щих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ (табл. 2, 3).

Так, применение комбинации спираприла и индапамида у пациенток с АО и ГФО сопровождалось достоверным уменьшением исходно увеличенных значений ТМЖП в среднем на 8,5 и 10,6%, ТЗСЛЖ — на 6,7 и 8,3%, ММЛЖ — на 10,3 и 14,0%, ИММЛЖ — на 10,8 и 14,6% соответственно (табл. 2). Менее существенными оказались при обоих типах ожирения изменения таких показателей, как КДР, КСР и ФВ.

Наряду с выявленными нами признаками регресса гипертрофии миокарда ЛЖ комбинированная фармакотерапия иАПФ и диуретиком сопровождалась улучшением его диастолической функции, что проявлялось статистически значимым увеличением исходно сниженного показателя трансмитрального кровотока Е/А на 23,5% при АО и на 30,1% при ГФО. Кроме того, у больных как с АО, так и с ГФО зарегистрировано укорочение IVRT на 10,2 и 11% соответственно (табл. 2). В то же время изменения времени замедления раннего диастолического заполнения у обеих категорий больных не достигли статистической значимости.

На фоне терапии алискиреном в комбинации с диуретиком также отмечался регресс гипертрофии

ЛЖ, что проявлялось достоверным уменьшением в группах больных с АО и ГФО средних значений ТМЖП на 19,1 и 16,8%, ТЗСЛЖ на 9,1 и 7,3%, ММЛЖ на 22,6 и 17,9%, ИММЛЖ на 23,1 и 18,8% соответственно (табл. 3). Показатели КДР, КСР и ФВ не претерпели статистически значимых изменений в обеих группах обследованных больных.

Следует отметить, что независимо от типа ожирения применение прямого ингибитора ренина и диуретика сопровождалось достоверной позитивной динамикой всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ (табл. 3).

Улучшение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ на фоне

Таблица 2. Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин на фоне комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ и диуретиком в зависимости от типа ожирения ($M \pm m$)

Тип ожирения	Абдоминальный				Глютео-фemorальный			
Показатель	До лечения (n = 42)	Через 24 нед. лечения (n = 42)	$\Delta\%$	P	До лечения (n = 32)	Через 24 нед. лечения (n = 32)	$\Delta\%$	P
КДР, мм	54,1 $\pm$ 2,8	52,8 $\pm$ 2,4	2,4	нд	52,8 $\pm$ 3,2	51,2 $\pm$ 3,2	3,0	нд
КСР, мм	32,8 $\pm$ 2,2	31,9 $\pm$ 3,0	2,7	нд	32,2 $\pm$ 2,2	31,1 $\pm$ 2,6	3,4	нд
ТМЖП, мм	12,9 $\pm$ 0,09	11,8 $\pm$ 0,08	8,5	0,001	11,3 $\pm$ 0,1	10,1 $\pm$ 0,09	10,6	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	11,9 $\pm$ 0,13	11,1 $\pm$ 0,11	6,7	0,001	10,9 $\pm$ 0,08	10,0 $\pm$ 0,07	8,3	0,0001
ФВ, %	60,8 $\pm$ 4,7	61,3 $\pm$ 4,1	1,0	нд	57,9 $\pm$ 5,2	58,8 $\pm$ 4,7	1,6	нд
ММЛЖ, г	296,5 $\pm$ 5,9	265,9 $\pm$ 5,2	10,3	0,01	251,8 $\pm$ 5,3	216,5 $\pm$ 4,8	14,0	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	157,7 $\pm$ 4,4	140,7 $\pm$ 4,7	10,8	0,01	134,9 $\pm$ 5,9	115,2 $\pm$ 4,9	14,6	0,013
Е/А	0,81 $\pm$ 0,04	1,0 $\pm$ 0,02	23,5	0,001	0,83 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,03	30,1	0,0001
DT, мс	218,5 $\pm$ 6,9	201,1 $\pm$ 7,1	8,0	нд	240,3 $\pm$ 8,1	218,4 $\pm$ 7,8	9,1	нд
IVRT, мс	129,3 $\pm$ 4,9	116,1 $\pm$ 3,1	10,2	0,025	112,6 $\pm$ 3,8	100,2 $\pm$ 2,9	11,0	0,032

Примечание. Здесь и далее: $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения; P – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

Таблица 3. Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин на фоне комбинированной антигипертензивной терапии прямым ингибитором ренина и диуретиком в зависимости от типа ожирения ($M \pm m$)

Тип ожирения	Абдоминальный				Глютео-фemorальный			
Показатель	До лечения (n = 41)	Через 24 нед. лечения (n = 41)	$\Delta\%$	P	До лечения (n = 33)	Через 24 нед. лечения (n = 33)	$\Delta\%$	P
КДР, мм	54,7 $\pm$ 2,8	52,5 $\pm$ 2,9	4,0	нд	52,4 $\pm$ 2,6	50,9 $\pm$ 2,4	2,9	нд
КСР, мм	32,9 $\pm$ 2,3	31,8 $\pm$ 2,9	3,3	нд	32,4 $\pm$ 2,8	31,8 $\pm$ 2,2	1,9	нд
ТМЖП, мм	13,1 $\pm$ 0,08	10,6 $\pm$ 0,07	19,1	0,001	11,9 $\pm$ 0,09	9,9 $\pm$ 0,08	16,8	0,001
ТЗСЛЖ, мм	12,1 $\pm$ 0,09	11,0 $\pm$ 0,08	9,1	0,001	11,0 $\pm$ 0,08	10,2 $\pm$ 0,07	7,3	0,002
ФВ, %	60,4 $\pm$ 3,1	61,3 $\pm$ 3,5	1,5	нд	58,8 $\pm$ 5,1	59,9 $\pm$ 5,6	1,9	нд
ММЛЖ, г	311,2 $\pm$ 4,8	240,9 $\pm$ 4,1	22,6	0,0001	249,4 $\pm$ 5,1	204,7 $\pm$ 3,9	17,9	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	164,7 $\pm$ 4,5	126,7 $\pm$ 4,2	23,1	0,0001	134,1 $\pm$ 5,0	108,9 $\pm$ 3,7	18,8	0,0001
Е/А	0,80 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,03	48,8	0,001	0,82 $\pm$ 0,04	1,19 $\pm$ 0,03	45,1	0,001
DT, мс	228,4 $\pm$ 3,1	183,3 $\pm$ 2,9	19,7	0,0001	239,6 $\pm$ 3,7	198,8 $\pm$ 2,8	17,0	0,0001
IVRT, мс	132,5 $\pm$ 4,0	101,1 $\pm$ 2,7	23,7	0,0001	110,7 $\pm$ 4,3	90,3 $\pm$ 3,7	18,4	0,001

Таблица 4. Количество женщин с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Тип ожирения	Абдоминальный				Глютео-фemorальный			
Вариант терапии	Комбинация «иАПФ + ТД» (n = 42)		Комбинация «ПИР + ТД» (n = 41)		Комбинация «иАПФ + ТД» (n = 32)		Комбинация «ПИР + ТД» (n = 33)	
Вариант ремоделирования	До лечения	Через 24 нед. лечения	До лечения	Через 24 нед. лечения	До лечения	Через 24 нед. лечения	До лечения	Через 24 нед. лечения
Нормальная геометрия	6	17*	3	22*	10	18	9	18
КРЛЖ	7	5	5	3	8	5	9	6
КГЛЖ	21	15	26	10*	11	7	10	6
ЭГЛЖ	8	5	7	6	3	2	5	3

Примечание. КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; *p < 0,05 — достоверность различий показателей до и через 24 нед. лечения.

Таблица 5. Степень изменения основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (% от исходных значений, принятых за 100%) у женщин с АО и ГФО через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Тип ожирения	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями до лечения (Δ%)			
Показатель	Абдоминальный		Глютео-фemorальный	
Показатель	Комбинация «иАПФ + ТД» (n = 42)	Комбинация «ПИР + ТД» (n = 41)	Комбинация «иАПФ + ТД» (n = 32)	Комбинация «ПИР + ТД» (n = 33)
КДР, мм	-2,4	-4,0	-3,0	-2,9
КСР, мм	-2,7	3,3	-3,4	-1,9
ТМЖП, мм	-8,5	-19,1*	-10,6	-16,8
ТЗСЛЖ, мм	-6,7	-9,1	-8,3	-7,3
ФВ, %	+1,0	+1,5	+1,6	+1,9
ММЛЖ, г	-10,3	-22,6*	-14,0	-17,9
ИММЛЖ, г/м ²	-10,8	-23,1*	-14,6	-18,8
Е/А	+23,5	+48,8*	+30,1	+45,1
DT, мс	-8,0	-19,7*	-9,1	-17,0
IVRT, мс	-10,2	-23,7*	-11,0	-18,4

Примечание. *p < 0,05 — достоверность различия степени изменения показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин с АО через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов.

обоих вариантов терапии сопровождалось изменением соотношения количества регистрируемых до и после лечения случаев различных типов ремоделирования и доли пациенток с нормальной геометрией (табл. 4). Терапия сопровождалась нормализацией геометрии ЛЖ у женщин во всех группах, однако выраженность этих изменений была различной и определялась как вариантом используемой комбинации препаратов, так и типом ожирения. Увеличение количества больных с нормальной геометрией ЛЖ, очевидно, происходило благодаря регрессу гипертрофии ЛЖ, а следовательно, и уменьшению доли лиц прежде всего с КГЛЖ и частично — с КРЛЖ и ЭГЛЖ. Особенно отчетливо

эта тенденция прослеживалась у женщин с АО, получавших алискирен и диуретик: у 53,7% пациенток зарегистрирована нормализация геометрии ЛЖ. Кроме того, только в этой группе уменьшение числа больных с КГЛЖ достигло статистической значимости (табл. 4).

Сравнительный анализ кардиопротективного действия комбинации диуретика с иАПФ или ПИР показал, что при наличии АО достоверно более значимый регресс гипертрофии ЛЖ, улучшение его диастолической функции и увеличение числа лиц с нормализовавшейся геометрией ЛЖ наблюдались на фоне применения алискирена и индапамида (табл. 5). В то же время у пациенток с ГФО кардио-

протективные эффекты обоих вариантов бинарной комбинации оказались сопоставимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи АГ и ожирения, как глутео-фemorального, так и абдоминального [6, 7]. Вместе с тем нельзя не учитывать, что у женщин с АГ и ожирением чаще, чем у мужчин, встречается абдоминальный тип распределения жировой ткани, особенно в возрастной категории старше 50 лет, т. е. в период наступления менопаузы и сопутствующей ей гипопэстрогении [8].

■ При ожирении необходима комбинированная антигипертензивная терапия, основным компонентом которой являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

Сочетание АГ и ожирения, в т. ч. в постменопаузе, сопровождается структурной и функциональной перестройкой сердца: развитием гипертрофии ЛЖ и нарушением его диастолической функции. В развитии этих изменений важная роль принадлежит перегрузке давлением, объемом крови и повышению ее вязкости [9–11]. Между тем хорошо известно, что вышеописанные механизмы могут быть следствием гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, а также чрезмерной задержки натрия и жидкости в организме [12]. В связи с этим при ожирении необходима комбинированная антигипертензивная терапия, основным компонентом которой являются блокаторы РАС. Эффективность ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и ожирением показана во многих исследованиях [13–15], а возможность применения прямого ингибитора ренина у данной категории больных изучается [16, 17]. Вместе с тем результативность дифференцированного подхода к применению блокаторов РАС в лечении АГ с учетом типа ожирения практически не изучена.

В нашем исследовании была предпринята попытка оценить не только антигипертензивную, но и кардиопротективную эффективность двух вариантов комбинированной терапии, включающих диуретик с ингибитором АПФ или прямым ингибитором ренина, у пациенток с АГ и различными типами ожирения — абдоминальным и глутео-фemorальным.

Результаты нашего сравнительного исследования показали достаточно высокую эффективность как ИАПФ, так и ПИР в составе бинарных комбинаций по достижению целевого уровня (ЦУ) АД у женщин с АО и ГФО [18]. К тому же через 8 нед. лечения максимальными дозами препаратов (спираприл 6 мг/сут, алискирен 300 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут) количество пациенток с АО, достигших ЦУ АД на фоне терапии ИАПФ, оказалось на 13% меньшим, чем женщин с ГФО (71,4 против 84,4% соответственно). В то же время применение в составе комбинации алискирена обеспечивало одинаковую частоту достижения ЦУ АД как при АО (у 90,2% больных), так и при ГФО (90,9% пациенток).

Анализ результатов эхокардиографического исследования показал значимую позитивную динамику основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ независимо от типа ожирения при использовании обоих вариантов комбинированной терапии. Вместе с тем терапия, включавшая алискирен, сопровождалась достоверной динамикой всех показателей диастолической функции ЛЖ как при АО, так и при ГФО. Применение же комбинации ИАПФ и диуретика независимо от типа ожирения обеспечивало значимое изменение соотношения Е/А, времени изоволюмического расслабления, однако не оказывало существенного влияния на время замедления DT. Важно и то, что у пациенток с ГФО выраженность регресса гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ оказалась сопоставимой при назначении как спираприла, так и алискирена в составе комбинированной терапии. В группе больных с АО бинарная комбинация, включающая алискирен, показала преимущества перед терапией ИАПФ в отношении улучшения структурно-функ-

ционального состояния миокарда ЛЖ, а также увеличения числа пациенток с нормализовавшейся геометрией ЛЖ.

Более значимый кардиопротективный эффект алискирена в сравнении с иАПФ, возможно, объясняется особенностями механизма действия ПИР. Во-первых, как известно, алискирен блокирует активный сайт молекулы ренина и предотвращает его связывание с ангиотензиногеном, а следовательно, способствует уменьшению образования ангиотензина II и устранению негативных эффектов РАС. Во-вторых, ПИР блокируют связывание ренина и проренина с тканевыми прорениновыми рецепторами, высокая аффинность которых в значительной степени определяет выраженность повреждения органов-мишеней [19]. Вдобавок кардиопротективный эффект ПИР именно при АО может быть обусловлен и другим его дополнительным действием. Так, хорошо известно, что при АО под влиянием значительного числа стимулирующих агентов (инсулина, свободных жирных кислот, ФНО- α , эстрогенов и др.) значительно увеличивается продукция адипоцитами лептина [20]. В свою очередь, в экспериментальных исследованиях пока-

зано, что лептин индуцирует гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов, вызывает ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса и определяет развитие структурно-функциональных изменений миокарда [21]. В немногочисленных исследованиях показана способность алискирена уменьшать концентрацию плазменного лептина и подавлять его активность [22]. Возможно, это также имеет значение при реализации кардиопротективного действия данного препарата при АО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование терапии, включавшей тиазидоподобный диуретик в комбинации с иАПФ спираприлом или прямым ингибитором ренина алискиреном, обеспечивало значимый кардиопротективный эффект независимо от типа ожирения. Вместе с тем у пациенток с АО при применении алискирена в комбинации с индапамидом регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ были более выраженными, чем при терапии спираприлом и диуретиком.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bramlage P, Pittrow D., Wittchen H.U. et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled // Am. J. Hypertens. 2004. №17(10). P. 904–10.
2. Assman G., Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM): prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary artery disease // Am. Heart J. 1989. №1116. P. 1713–1724.
3. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: МИА, 2001. 685 с.
4. Скибицкий В.В., Медведова Ю.Н., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза // Проблемы женского здоровья. 2007. №2(3). С. 21–8.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. №7(6). Приложение 2.
6. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation. 2006. №113. P. 898–918.
7. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.I., Sowers J.R. Hypertension and obesity // Recent. Progr. Horm. Res. 2004. №59. P. 169–205.
8. Rosano G.M., Vitale C., Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women // Climacteric. 2006. №9 (Suppl.1). P. 19–27.
9. Ganau A., Devereux R.B., Pickering T.G. et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension // Circulation. 1990. №81. P. 25–36.
10. Alexander J.K. Obesity and the circulation // Mod. Concepts. Cardiovasc. Dis. 1963. №32. P. 799–803.
11. De Simone G., Devereux R.B. Hemorheologic abnormalities in obesity: hemodynamic and prognostic implications // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1992. №2. P. 185–190.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.