

Оптимизация антигипертензивной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе

О.Н. Порывкина¹, Т.В. Адашева^{1*}, В.С. Задионченко¹, О.Ю. Демичева², Т.М. Терехова¹, З.О. Гринева¹

¹ ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава; ² ГКБ № 11 Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Optimizing antihypertensive therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome

O.N. Poryvkina¹, T.V. Adasheva^{1*}, V.S. Zadionchenko¹, O.Yu. Demicheva², T.M. Terekhova¹, Z.O. Grineva¹

¹ Moscow State Medico-Stomatological University; ² Moscow City Clinical Hospital No. 11, Moscow City Healthcare Department. Moscow, Russia

Цель. Сравнить влияние антигипертензивных препаратов (АГП) на параметры центральной гемодинамики, метаболический профиль, инсулинорезистентность (ИР), состояние окислительной и антиокислительной систем у пациенток с метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией (АГ) с I-II степенями (ст.) повышения артериального давления (АД) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 47 пациенток с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе, которые имели АГ с I-II ст. повышения АД. Пациентки I группы (n=31) получали в течение 6 мес. ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) спираприл 6 мг/сут. Больные II группы (n=16) получали различные АГП, назначенные в амбулаторных условиях. Всем пациенткам исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию, определяли липидный профиль (ЛП), пероральный глюкозотолерантный тест, индекс ИР НОМА-IR, выполняли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с общим и регионарным анализом композиционного состава тела по стандартным зонам, исследовали содержание ацилгидроперекисей липидов, изучали активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови.

Результаты. В обеих группах пациентки достигли целевых уровней АД. У пациенток I группы на фоне терапии отмечалось достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (p<0,001). У пациенток II группы была отмечена лишь тенденция к уменьшению ИММЛЖ (p=0,062). Индекс массы тела и процент висцеральной жировой ткани статистически значимо увеличился в обеих группах. На фоне терапии спираприлом повысился холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (p=0,001) и снизилось содержание триглицеридов (p=0,03). Во II группе динамики ЛП не отмечалось, однако наблюдалось увеличение ИР. На фоне терапии спираприлом нормализовался индекс ИР (НОМА) (p<0,001). На фоне лечения ИАПФ улучшился баланс системы окислитель/антиокислитель (p<0,001) при отсутствии динамики во II группе.

Заключение. Спироприл продемонстрировал преимущества в виде положительного влияния на показатели углеводного, липидного обменов и ИР, коррекции сдвигов в системе окислитель/антиокислитель, кардиопротективного воздействия.

Ключевые слова: метаболический синдром, постменопауза, ожирение, инсулинорезистентность, окислительный стресс.

Aim. To compare the effects of antihypertensive medications (AHM) on central hemodynamics, metabolic profile, insulin resistance (IR), oxidant and antioxidant systems in postmenopausal patients with metabolic disturbances and Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 47 postmenopausal women with metabolic syndrome (MS) and Stage I-II AH. Group I (n=31) received an ACE inhibitor spirapril (6 mg/d) for 6 months. Group II (n=16) received

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: adashtv@mail.ru

[¹Порывкина О.Н. — аспирант кафедры терапии и семейной медицины, ¹Адашева Т.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры, ¹Задионченко В.С. — заведующий кафедрой, ²Демичева О.Ю. — врач-эндокринолог, ¹Терехова Т.М. — ассистент кафедры, ¹Гринева З.О. — доцент кафедры].

various AHM administered as a part of ambulatory therapy. At baseline and after 6 months of the treatment, all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography, lipid profile (LP) and IR index HOMA assessment, oral glucose tolerance test, double energy X-ray absorptiometry with general and regional analysis of body composition, as well as the measurement of lipid acylhydroperoxide levels and erythrocyte superoxide dismutase activity.

Results. In both groups, target BP levels were achieved. In Group I, left ventricular myocardial mass index (LVMMI) significantly decreased ($p<0,001$). In Group II, only a tendency towards LVMMI reduction was observed ($p=0,062$). Body mass index and visceral fat tissue percentage increased in both groups. Spirapril therapy was associated with increased levels of high-density lipoprotein cholesterol, HDL-CH ($p=0,001$), and decreased concentration of triglycerides ($p=0,03$). In Group II, no LP dynamics was observed, while IR increased. Spirapril therapy was associated with IR index (HOMA) normalisation ($p<0,001$) and improved oxidant-antioxidant balance ($p<0,001$), with no similar changes in Group II.

Conclusion. Spirapril demonstrated beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism, IR and oxidant-antioxidant parameters, as well as cardioprotective activity.

Key words: Metabolic syndrome, postmenopause, obesity, insulin resistance, oxidant stress.

В 2007г были представлены новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества по артериальной гипертензии – Европейского общества кардиологов (ESH\ESH 2007), в которых метаболический синдром (МС) впервые был включен в стратификацию сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. В национальных рекомендациях по АГ 2008 была подтверждена эта позиция [2]. Пациенты с АГ и метаболическими нарушениями представляют группу высокого ССР и требуют особого внимания кардиологов [3]. В женской популяции своеобразной “красной линией” для врачей является наступление менопаузы, с момента которой частота МС увеличивается в несколько раз [4]. Роль менопаузы в качестве этиологического фактора данных нарушений в настоящий момент является предметом оживленной дискуссии среди гинекологов и кардиологов. С одной стороны, нельзя не учитывать последствия эстрогенодефицита и, в т.ч., прогрессирование инсулинорезистентности (ИР) [5]. С другой стороны, женщины этой возрастной группы, как правило, ведут малоподвижный образ жизни и не соблюдают корректное пищевое поведение, что также способствует формированию метаболических нарушений, которые увеличивают частоту сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная патология у женщин > 50 лет выходит на первое место среди всех причин заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран [6].

У пациенток с МС в постменопаузе необходимо разрабатывать особые терапевтические стратегии с обязательным акцентом на изменение образа жизни [7]. При отсутствии модификации пищевого поведения и физической активности невозможно скорректировать метаболические нарушения. Медикаментозное лечение больных с МС, согласно современным позициям, должно быть направлено на решение двух основных задач: улучшение метаболического профиля, адекватное достижение и поддержание целевых уровней артериального давления (АД) [8]. До выхода в свет последних европей-

ских рекомендаций по терапии и профилактике АГ не выделяли особый клинический вариант АГ при МС и классы выбора антигипертензивной терапии (АГТ). В настоящее время можно утверждать, что препаратами выбора в данной клинической группе являются средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). У пациентов с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) обладают целым рядом преимуществ: снижение ИР, улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены, нефропротективное действие, эндотелий-регулирующий эффект [9].

Было проведено открытое, сравнительное исследование по оценке метаболических, кардио- и вазопротективных эффектов различных антигипертензивных препаратов (АГП) у пациенток с МС в постменопаузе.

Цель исследования – сравнить эффекты АГП на параметры центральной гемодинамики, метаболический профиль, ИР, состояние окислительной и антиокислительной систем у пациенток с метаболическими нарушениями и АГ с I-II степенями (ст.) повышения АД в постменопаузе.

Материалы и методы

Обследованы 47 пациенток с МС, которые имели АГ с I-II ст. повышения АД. Средний возраст пациенток составил 54,0 [52,5;57,0] года. Больные путем простой, фиксированной рандомизации были разделены на 2 группы. Пациентки основной группы (ОГ) ($n=31$) получали ИАПФ спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА, Хорватия) 6 мг/сут. Больные контрольной группы (ГК) ($n=16$) получали различные АГП, назначенные в амбулаторных условиях: диуретик (Д) индапамид 1,5 мг/сут., β -адреноблокаторы (β -АБ) бисопролол 7,5–10 мг/сут. и метопролола тартрат 75 мг/сут., антагонист кальция (АК) амлодипин 5–7,5 мг/сут. Группы были сопоставимы по показателям АД: среднесуточное систолическое АД (САД) 134,5 и 132,2 мм рт.ст., соответственно, среднесуточное диастолическое АД (ДАД) 86,6 и 84,9 мм рт.ст.,

Таблица 1

Динамика показателей ЛП на фоне терапии

Показатели, моль/л	ГК (n=16)		$\Delta\%$	ОГ (n=31)		$\Delta\%$
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ОХС	6,3 [5,9; 6,8]	6,3 [6,2; 6,9]**	+3,2	6,0 [5,6; 6,4]	6,0 [5,5; 6,2]**	-2,5
ХС ЛНП	4,4 [3,7; 4,5]	4,3 [4,0; 4,6]	+2,7	3,8 [3,2; 4,2]	3,8 [3,5; 4,2]	+2,4
ХС ЛВП	1,5 [1,4; 1,6]	1,6 [1,4; 1,6]	0	1,6 [1,4; 1,6]	1,7 [1,6; 1,8]***	+12,5
ТГ	1,9 [1,8; 2,0]	1,8 [1,8; 2,0]	0	1,9 [1,8; 2,2]	1,7 [1,6; 2,1]*	-10,2

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [k25; k75]; для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Δ — изменение показателя (%); ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

соответственно, антропометрическим данным — индексу массы тела (ИМТ), возрасту, значениям гликемии и липидного спектра. Отобранные для исследования женщины в течение последнего месяца не получали АГТ. Пациентки подписали информированное согласие. Продолжительность лечения составила 6 мес.

Всем больным исходно и через 6 мес. лечения выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определение липидного профиля (ЛП), индекса ИР НОМА-IR, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с общим и регионарным анализом композиционного состава тела по стандартным зонам. Исследование содержания ацилгидроперекисей (АГП) липидов — первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови проводили по методу В.Б. Гаврилова и др. Для изучения активности антиокислительных ферментов в эритроцитах крови пациенток был использован спектрофотометрический метод. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу Fridovich I.

Критерии включения: ранняя естественная постменопауза, МС (критерии IDF 2005): центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии > 80 см) в сочетании, как минимум, с 2 из следующих 4 факторов: повышение триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) $< 1,29$ ммоль/л, повышение систолического или диастолического АД (САД) > 130 мм рт.ст. или (ДАД) > 80 мм рт.ст. или АГТ, глюкоза венозной плазмы натощак $> 5,6$ ммоль/л.

Критерии исключения: АГ III ст., симптоматические АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа (СД-2), сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости препаратов, курение.

При статистическом анализе использовали пакет программ SPSS15. Описательная статистика представлена в виде медианы, 25 и 75 квартиля — Me [k25; k75]. Для расчета различий на фоне терапии использован критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Всем пациенткам в начале исследования были даны рекомендации по модификации пищевого поведения и двигательной активности. Однако большинство из них самостоятельно справиться с поставленными задачами не сумело. В ОГ на фоне терапии Квадроприлом® вес пациенток до лечения составлял 83,0 [76,3; 89,0] кг, после полугодовой терапии также был равен 83,0 [77,5; 90,0] кг ($p = 0,017$).

В ГК масса тела (МТ) пациенток значительно увеличилась с 83,0 [79,0; 87,0] кг исходно до 86,0 [81,0; 89,5] кг после лечения ($p = 0,030$). Индекс МТ (ИМТ) у больных ОГ увеличился с 30,2 [28,5; 35,1] кг/м² до 31,1 [29,0; 35,8] кг/м² ($p = 0,014$), а в ГК — с 30,6 [28,9; 31,1] кг/м² до 31,3 [30,5; 33,1] кг/м² ($p = 0,003$). Анализ результатов, полученных при рентгеновской абсорбциометрии, показал, что процент висцеральной жировой ткани в области живота увеличился у пациенток обеих групп. У женщин, лечившихся ИАПФ, данный показатель соответствовал 41,0% [39,0; 43,2] до лечения и 42,2% [40,7; 44,1] через 6 мес. терапии ($p < 0,001$). В ГК при стандартной АГТ до лечения количество висцеральной жировой ткани соответствовало 41,0% [39,0; 43,2], после лечения — 42,2% [40,7; 44,1] ($p = 0,018$). Полученные изменения были связаны с естественным течением постменопаузы и прогрессированием МС. Несмотря на исходно рекомендуемые мероприятия по модификации образа жизни, большинство пациенток не изменили пищевое поведение и двигательную активность. Этот факт в значительной степени способствует увеличению количества жировой ткани в области живота. Выявленные тенденции подтверждают ранее полученные сведения, что при отсутствии модификации образа жизни невозможна коррекция МС [10].

По результатам СМАД в обеих группах удалось адекватно снизить АД. Все пациентки как в ОГ, так и в ГК достигли целевых уровней АД. У больных ОГ, показатель среднесуточного САД снизился со 134,5 [131,6; 144,2] мм рт.ст. до 120,3 [112,7; 122,5] мм рт.ст. ($p < 0,001$). В ГК САД понизилось со 132,2 [126,3; 143,1] мм рт.ст. до 118,3 [112,7; 121,2] мм рт.ст. ($p = 0,005$). Значения среднесуточного ДАД на фоне терапии также достигли нормальных значений в обеих группах. В ОГ до лечения значение ДАД соответствовало 86,6 [79,3; 92,1] мм рт.ст., после терапии — 72,7 [69,1; 76,7] мм рт.ст. ($p < 0,001$). В ГК до лечения ДАД соответствовало 84,9 [79,5; 91,3] мм рт.ст., после терапии — 72,1 [64,6; 76,2] мм рт.ст. ($p = 0,005$). В ГК вариабельность (Var) САД снизилась на 25,8% ($p < 0,05$), в ОГ зафиксировано снижение на 22,5% ($p < 0,001$). Вар ДАД за сутки в ГК снизилась на 22,2% ($p < 0,01$), в ОГ на 21,7% ($p < 0,001$). В обеих группах наблюдалась нормализация суточного индекса (СИ) и снижение нагрузки давлением.

Таблица 2

Изменение показателей углеводного обмена и индекса ИР на фоне терапии

Показатели	ГК (n=16)		$\Delta\%$	ОГ (n=31)		$\Delta\%$
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Гликемия натощак, моль/л	5,3 [5,0; 5,9]	5,5 [5,4; 5,7]	-3,3	5,7 [5,1; 5,8]	5,2 [4,8; 5,5]***	-5,6
Постприандиальная гликемия, моль/л	8,2 [5,8; 8,7]	8,6 [8,0; 10,3]	+18,4	7,8 [7,1; 8,6]	7,8 [7,2; 8,4]	-1,5
Инсулинемия натощак, мкЕд/мл	12,0 [9,4; 14,0]	21,0 [12,7; 22,0]*	+57,1	12,3 [10,4; 14,0]	8,9 [7,9; 10,8]***	-23,0
Постприандиальная инсулинемия, мкЕд/мл	29,0 [19,6; 40,7]	60,0 [46,0; 67,2]**	+65,1	48,0 [35,2; 71,1]	42,8 [28,9; 64,4]	-5,4
НОМА-IR	2,8 [2,5; 2,9]	3,0 [2,9; 3,9]	+17,5	2,9 [2,0; 3,2]	2,2 [1,9; 2,6]***	-8,4

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [k25; k75]. Для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Δ — изменение показателя (%).

При адекватном подборе дозы препарата, антигипертензивный эффект их идентичен.

Для изучения влияния терапии на степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) при ЭхоКГ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). В качестве нормального значения был выбран критерий Devereux R 1977, согласно которому ИММЛЖ не должен превышать 110 г/м². У пациенток ОГ на фоне терапии отмечалось достоверное снижение ИММЛЖ с 116,3 [101,4; 127,1] до 108,2 [99,6; 119,2] г/м² ($p < 0,001$). К концу лечения показатель в этой группе достиг нормы. У пациенток ГК была отмечена лишь тенденция к редукции ИММЛЖ с 116,4 [112,3; 123,8] г/м² до 112,7 [111,6; 114,2] г/м² ($p = 0,062$). На фоне терапии улучшалась исходно нарушенная диастолическая функция, что проявлялось в ГК в виде увеличения соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (VE/VA) на 25,0% ($p = 0,004$), снижения времени падения фазы быстрого наполнения (Dte) на 18,1% ($p = 0,01$) и времени изоволюмического расслабления (IVRT) на 16,0% ($p = 0,109$). На фоне терапии Квадроприлом® к окончанию периода наблюдения диастолическая функция ЛЖ практически нормализовалась. Отмечалось увеличение соотношения VE/VA на 12,1% ($p < 0,001$), снижение Dte на 21,4% ($p < 0,001$) и IVRT на 9,4% ($p = 0,006$). Изменения объемных параметров и сократительной функции миокарда отсутствовали. Таким образом, было зафиксировано преимущество ИАПФ перед препаратами, не влияющими на РААС, в уменьшении ГЛЖ. По способности коррекции диастолической дисфункции ЛЖ препараты были сопоставимы. Полученные результаты согласуются с данными литературы о более выраженном влиянии ИАПФ в сравнении с препаратами других групп на процессы ремоделирования сердца за счет механизмов подавления активности тканевых РААС [11]. Органопротективные эффекты применяемых вмешательств при МС имеют особое значение из-за наличия высокой степени повреждения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. сердца [12].

Значимых изменений ЛП в ГК получено не было (таблица 1). На фоне терапии спираприлом

отмечено достоверное снижение содержания общего холестерина (ОХС) на 2,5% ($p < 0,05$). Выявлена отчетливая положительная динамика, представленная увеличением антиатерогенной фракции ХС ЛВП на 12,5% ($p = 0,001$) и снижением уровня ТГ на 10,2% ($p = 0,03$). Положительный холестерин-снижающий эффект ИАПФ неоднократно отмечали в клинических исследованиях, что также нашло подтверждение в настоящей работе [13]. Квадроприл® обладает благоприятным влиянием на ЛП у пациенток с МС в постменопаузе. Однако целевых цифр липидограммы достигнуто не было, что подтверждает необходимость коррекции пищевого поведения больных и применения липид-снижающих препаратов.

По результатам ПГТТ (таблица 2) в группе препаратов, не влияющих на РААС, имела место отрицательная динамика в виде прогрессирования ИР. На фоне терапии была выявлена тенденция к снижению уровня гликемии натощак на 3,3% ($p = 0,344$), но показатели инсулинемии до и после ПГТТ достоверно увеличились на 57,1% ($p < 0,05$) и 65,1% ($p < 0,01$) соответственно. Индекс НОМА-IR вырос на 17,5% ($p = 0,364$). В ОГ наблюдалось значительное снижение тощачковой гликемии на 5,6% ($p = 0,001$). Уровень базальной и постнагрузочной инсулинемии в этой группе снизился на 23,0% ($p < 0,001$) и 5,4% ($p = 0,324$), соответственно. К окончанию периода наблюдения индекс ИР НОМА достиг нормальных значений. Среди препаратов, которые получали пациентки, включенные в ГК, отсутствовали тиазидные Д (тД) и неселективные β -АБ. Полученные негативные эффекты воздействия на углеводный обмен связаны не только с медикаментозным влиянием, но и с естественным течением постменопаузы и прогрессированием МС.

Результаты, полученные в ОГ, еще раз подтверждают тесную связь РААС и ИР [14–16]. Негативные эффекты АТ II ассоциированы с двумя ведущими патогенетическими механизмами формирования нарушений углеводного обмена — снижением секреции инсулина и усилением ИР периферических тканей. Исходя из этого, становятся более понятными возможные механизмы профилактического действия

Таблица 3

Изменение показателей ОС на фоне терапии

Показатели	КГ n=16		$\Delta\%$	ОГ n=31		$\Delta\%$
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ацилгидроперекиси, нмоль/мг липида Норма 5,0 [2,3; 6,7]	8,4 [7,6; 8,9]	8,6 [8,2; 9,7]	+11,0	10,6 [8,5; 11,0]	8,2 [7,2; 9,3] ***	-18,9
СОД, ед. акт./мг Нб Норма 31,7 [22,1; 44,8]	97,9 [93,1; 115,0]	100,2 [98,0; 113,5]	+2,1	98,5 [87,8; 109,0]	112,0 [102,8; 116,6] ***	+11,0

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [k25; k75]. Для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Δ – изменение показателя (%).

торможения РААС в отношении возникновения новых случаев СД. По данным ряда клинических и экспериментальных исследований ИАПФ способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижают количество новых случаев СД-2 при лечении АГ [17]. В классическом мета-анализе сравнивали метаболические и, особенно, “диабетогенные”, эффекты различных групп антигипертензивных препаратов. “Старые” (тД, β -АБ) и “новые” (ИАПФ, АРА, АК) препараты сравнивались посредством мета-анализа, включающего семь крупных, многоцентровых исследований (n=58010). ИАПФ и АРА снижали риск возникновения новых случаев СД на 20%, АК – на 16% [18]. В настоящем исследовании обращает на себя внимание, что даже при отсутствии специфических воздействий препаратами, корректирующими чувствительность тканей к инсулину, в ОГ индекс НОМА-IR достиг нормальных значений. Полученные результаты позволяют позиционировать ИАПФ как препараты выбора у пациенток с МС, что и было постулировано в последних европейских и национальных рекомендациях по ведению АГ [1,2].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают проблемы окислительного стресса (ОС). Под этим состоянием понимают сдвиги тканевого баланса антиоксидантов и прооксидантов в сторону последних [19]. Механизмы сосудистого повреждения при МС реализуются, прежде всего, через активацию хронического воспаления, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления на фоне нарушений липидного и углеводного обменов. Доказано очевидное влияние ОС как важного пускового механизма в сложной цепи событий, приводящих к атеросклерозу. Активные формы кислорода (АФК) могут вызывать развитие дисфункции эндотелия (ЭД) и активацию макрофагов, приводя к выбросу цитокинов, факторов роста, которые стимулируют ремоделирование сосудистого матрикса и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК). В процессы окисления вовлечены поперечные соединительно-тканые волокна коллагена и это, вместе с сокращением гладкомышечной мускулатуры и ЭД, приводит к долгосрочной вазоконстрикции. Повышенное генерирование АФК при АГ было продемонстрировано в опытах на животных со спонтанной АГ и при

исследовании больных эссенциальной АГ. Показательно, что в крови больных АГ, особенно при кризовом течении заболевания, обнаружено достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов [20–22].

Исходя из этого, представляется актуальным изучение особенностей функционирования этих систем у пациенток с МС в постменопаузе. Исходную активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) сыворотки определяли по содержанию его первичных продуктов – ацилгидроперекисей (АцГП) (таблица 3). Изначально концентрация АцГП в исследуемых группах была повышена, что свидетельствует о высокой значимости повышения продуктов ПОЛ в развитии и поддержании сосудистого повреждения и патогенезе МС. На фоне терапии препаратами, не влияющими на РААС, отмечена тенденция к увеличению концентрации АцГП на 11,0% ($p=0,721$). В ОГ, напротив, получена высоко достоверная динамика снижения концентрации АцГП на 18,9% ($p < 0,001$), которая не достигла уровня условной “нормы”. Это подтверждает факт подавления интенсивности ПОЛ на фоне блокады АТ II со снижением продукции АФК.

Ответной реакцией на усиление ПОЛ является активация антиоксидантной системы клетки, в т.ч. СОД. При исследовании исходного уровня активности эритроцитарной СОД было обнаружено ее увеличение во всех группах. На фоне АГТ препаратами различных классов была отмечена тенденция к росту активности СОД на 2,1% ($p=0,43$). В ОГ уровень данного показателя увеличился на 11,0% ($p < 0,001$).

Таким образом, применение препарата Квадроприм® корректирует баланс в системе окислитель/антиоксидант в сторону усиления антиоксидантных влияний, что способствует уменьшению воспалительного ответа и эндотелиального повреждения.

Заключение

Таким образом, терапевтические стратегии у пациенток с МС в постменопаузе должны обязательно включать программу модификации образа жизни с коррекцией пищевого поведения и двигательной активности. При выборе АГП должны учитываться воздействия на ИР, липидный и углевод-

ный обмена. Принимая во внимание высокий уровень ПОМ при МС, терапевтические вмешательства, помимо антигипертензивного эффекта, должны быть направлены на создание максимальной кардио-, вазопротекции, эндотелий-регулирующих воздействий. Спироприн продемонстрировал поло-

жительное влияние на показатели углеводного, липидного обменов и ИР, коррекцию в системе окислитель/антиокислитель, кардиопротективное воздействие. Это позволяет рекомендовать препарат для широкого применения у женщин в постменопаузе с МС.

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008; 20–56.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013–8.
4. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. *Cons med* 2003; 5(9): 543–6.
5. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Cons med* 2002; экстр.выпуск: 7–10.
6. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Круглый стол. *Кардиология* 2003; 4: 88–95.
7. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343–50.
8. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
9. Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. *Eur Heart J* 2003; 5: 13–8.
10. Staessen JA, Bieniazewski L, Brosens I, Fagard R. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular disease. In Messerli F (ed): *Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors After the Menopause*. New York, Marsel Dekker Inc 1995; 43–78.
11. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368(9535): 581–8.
12. Zwieter PA, Mancina G. The metabolic syndrome – a therapeutic challenge. 2007; 99.
13. Небиеридзе Д.В. Ингибиторы АПФ: метаболические и сосудистые эффекты. *РМЖ* 2005; 15: 3–6.
14. Young JB, Landsberg L. The role of the sympathoadrenal system in modulating energy expenditure. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 475–99.
15. Astrup A, MacDonald IA. Sympathoadrenal system and metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds). *Handbook of Obesity* Marcel Dekker: New York, 1998; 491–511.
16. Osei SY, Price DA, Laffel LM, et al. Effect on angiotensin II antagonist eprosartan on hyperglycaemia-induced activation of intrarenal renin–angiotensin system in healthy humans. *Hypertension* 2000; 36(1): 122–6.
17. Punzi HA. Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial Study; Trinity Hypertension Research Institute. Metabolic issues in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial Study. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 106–10.
18. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
19. Scholkens BA, Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publications. March 1993; 36.
20. Kumar KW, Das UM. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Rad Res Commun* 1993; 19: 59–66.
21. Ярема Н.И., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертензивной болезнью. *Кардиология* 1992; 32(3): 46–8.
22. Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных оксидантов при окислительном стрессе. *Усп совр биол* 1993; 4: 456–69.

Поступила 02/03–2009