

Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в периоде постменопаузы

О.Н. Ткачева^{1*}, А.В. Барабашкина², И.М. Новикова¹, Н.В. Шарашкина¹

¹ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Минздравсоцразвития». Москва; ²Владимирская областная клиническая больница. Владимир, Россия

Losartan in postmenopausal women with essential arterial hypertension

O.N. Tkacheva^{1*}, A.V. Barabashkina², I.M. Novikova¹, N.V. Sharashkina¹

¹V.I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Moscow; ²Vladimir Region Clinical Hospital. Vladimir, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в периоде постменопаузы, получающих и не получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ).

Материал и методы. Проведено наблюдение в течение 6 мес. за 58 женщинами с ЭАГ в постменопаузе после включения в схему антигипертензивной терапии (АГТ) лозартана в связи с неадекватным контролем артериального давления (АД): I группа (гр.) — 30 женщин без ЗГТ, II — 28 женщин с ЗГТ. Изучали влияние лозартана на динамику АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), величину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА), липидный профиль, углеводный обмен, а также переносимость лечения.

Результаты. После включения в схему АГТ лозартана в обеих гр. достигнуты целевые уровни АД. Повышение ЭЗВД на момент завершения наблюдения было статистически значимым в I гр. ($p < 0,05$) и высоко значимым во II гр. ($p < 0,001$). В обеих гр. отмечена тенденция к снижению толщины КИМ СА. Выявлена положительная динамика состояния липидного обмена пациенток, однако статистически значимые изменения получены только во II гр. по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности. Через 6 мес. от начала наблюдения у всех пациенток восстановилась чувствительность к инсулину. Отмечена хорошая переносимость терапии лозартаном.

Заключение. Включение в схему АГТ лозартана оказало эффективное антигипертензивное действие, улучшило эндотелиальную функцию и липидный профиль. Антигипертензивные средства в сочетании с ЗГТ, оказывают позитивное влияние на функцию эндотелия и липидный обмен.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, постменопауза, лозартан.

Aim. To study losartan effectiveness and safety in postmenopausal women with essential arterial hypertension (EAH), and with or without hormone replacement therapy (HRT).

Material and methods. In total, 58 postmenopausal women with EAH were followed up for 6 months after being administered antihypertensive therapy (AHT) with losartan, due to inadequate blood pressure (BP) control. Group I ($n=30$) did not receive HRT, while Group II ($n=28$) was administered HRT. Losartan effects on BP dynamics, endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), intima-media thickness (IMT) of carotid arteries (CA), lipid and carbohydrate metabolism were assessed, as well as losartan tolerability.

Results. Losartan therapy resulted in target BP level achievement in both groups. At the study end, EDVD increase was statistically significant in Group I ($p < 0,05$) and highly significant in Group II ($p < 0,001$). In both groups, a tendency towards CA IMT reduction was observed. In all participants, a positive dynamics of lipid profile was observed, but it reached statistical significance only for low-density lipoprotein cholesterol in Group II. After 6 months, insulin sensitivity was normalized in all patients. The tolerability of losartan was good throughout the study period.

Conclusion. In postmenopausal women with AH, adding losartan to the AHT scheme demonstrated good antihypertensive effectiveness, insulin sensitivity normalization, endothelial function and lipid profile improvement. Among women receiving AHT and HRT, antihypertensive effect, as well as beneficial effects on endothelial function and lipid profile, was greater than in women receiving AHT only.

Key words: Arterial hypertension, postmenopause, losartan.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: tkacheva@rambler.ru

Тел. (495) 611-08-69

[¹Ткачева О.Н. (*контактное лицо) — зав. терапевтическим отделением, ²Барабашкина А.В. — врач, клинический фармаколог, ¹Новикова И.М. — кардиолог терапевтического отделения, ¹Шарашкина Н.В. — врач терапевтического отделения].

На современном этапе интенсивно развивается и вызывает большой научно-практический интерес гендерная кардиология. Исследований гендер-специфических особенностей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у женщин, пока немного. В течение длительного времени женщин недостаточно активно включали в многоцентровые, рандомизированные, клинические исследования. Большинство контролируемых исследований в кардиологии проводилось среди мужчин с учетом их относительно ранних заболеваемости и смертности [1]. Исполнительный комитет Международного общества по менопаузе в итоговом документе 2004г, особо подчеркнул важность клинических исследований по изучению влияния менопаузы, и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на сердечно-сосудистую систему у женщин [2].

Артериальная гипертония (АГ) у женщин в постменопаузе — одной из важных медицинских и социальных проблем [3-5]. В настоящее время средняя продолжительность жизни, социальная активность женщин увеличились, при этом треть своей жизни женщина проводит в постменопаузе, в состоянии эстрогенного дефицита. Примерно у каждой второй женщины в период постменопаузы имеет место АГ, высока распространенность климатерического синдрома (КС) — 26-48 % [3-7]. После наступления менопаузы риск развития ССЗ значимо увеличивается и тесно связан с уровнем АД. Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в постменопаузе, способствуют развитию сопутствующих АГ факторов риска (ФР): дислипидемии (ДЛП), ожирения (Ож), инсулинорезистентности (ИР), что резко увеличивает риск новых ССЗ [4,8]. Известно, что АГ занимает первое место среди причин инвалидности и смертности от ССЗ в женской популяции РФ [9]. С позиции суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) четко видны гендерные различия: среди женщин с АГ больше лиц, как с минимальным, так и с очень высоким ССР [10]. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют, что даже при своевременном выявлении ФР ССЗ, например АГ, женщины реже мужчин находятся под динамическим наблюдением и не получают активной адекватной терапии. В России удовлетворительно контролируют АД только 22,5 % женщин [7]. Сочетанное применение антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в настоящее время остается малоизученным [2,4]. Весьма актуальным остается поиск оптимальных вариантов рациональной фармакотерапии АГ у женщин в постменопаузе, а также исследование эффективности комбинации АГП и ЗГТ. Ключевым звеном патогенеза АГ у женщин в постменопаузе служит выраженная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11], поэтому блокада РАСС можно считать главным

направлением фармакотерапии у этой группы (гр.) пациенток. Предпочтение при выборе лекарственного средства логично отдать антагонистам АТ₁ рецепторов к ангиотензину II (АРА), учитывая результаты ряда крупномасштабных исследований, продемонстрировавших выраженное антигипертензивное, органопротективное действие, нейтральное или позитивное влияние на метаболический статус и хорошую переносимость пациентами АРА, а также значимое снижение риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения препаратами этой фармгруппы [12-16].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности АРА лозартана у женщин с эссенциальной АГ (ЭАГ) в периоде постменопаузы, с ЗГТ и без ЗГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 62 женщины с ЭАГ в ранней постменопаузе. Критерии включения в исследование: возраст 45-60 лет, наличие ЭАГ, менопауза длительностью ≤ 5 лет, отсутствие адекватного контроля уровня артериального давления (АД) на фоне назначенной ранее антигипертензивной терапии (АГТ) (АД > 140/90 мм рт.ст.). Дополнительным критерием включения во II гр. являлась назначенная ранее ЗГТ по поводу КС. Критерии не включения в исследование: симптоматическая АГ, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, почечная и печеночная недостаточность, гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², тиреотоксикоз, заболевания крови, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, тромбозы в анамнезе, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, онкологические заболевания, гистероэктомию, гистерэктомию, противопоказания к назначению АРА, лечение АРА на момент включения в исследование.

Пациентки были рандомизированы на две гр. В I гр. вошли 32 женщины с ЭАГ, без ЗГТ. II гр. составили 30 женщин с ЭАГ, которым ранее была назначена ЗГТ (17β-эстрадиол 1,0 мг и дидрогестерон 5,0 мг), на момент включения в исследование ее продолжительность составляла 1-5 лет. Гр. оказались сопоставимы по демографическим, клиническим характеристикам, а также по спектру получаемых пациентками АГП (таблица 1). Следует отметить, что 8 (25,0 %) пациенток из I гр. и 8 (26,7 %) пациенток из II гр. получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые на этапе включения были отменены.

Статистически значимо отличались гр. только по значениям ИМТ.

Всем женщинам (I и II гр.) в схему ранее назначенной АГТ дополнительно включали лозартан (Блоктран, ОАО Фармстандарт, Россия) в дозе 50 мг/сут. однократно. В тех случаях, когда целевой уровень АД не достигался через 2 нед. дозу увеличивали до 100 мг/сут. Дальнейшая модификация схемы лечения не проводилась.

Динамическое наблюдение на фоне лечения лозартаном продолжалось 6 мес. При включении в исследование, через 3 и 6 мес. от начала терапии лозартаном изуча-

Таблица 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметры	I гр. n=32	II гр. n=30
Возраст, годы	47,9±2,2	48,4±2,4
Длительность АГ, годы	8,7±1,5	9,1±1,3
Длительность менопаузы, годы	2,7±0,8	3,1±0,6
ИМТ > 25 кг/м ²	22 (68,8 %)	7 (23,3 %)*
Спектр АГП		
Антагонисты кальция	10 (31,3 %)	9 (30,0 %)
Диуретики	17 (50,5 %)	15 (50,0 %)
ИАПФ	8 (25,0 %)	8 (26,7 %)

Примечание: *p<0,001.

лись уровни глюкозы крови натощак, инсулина, калия, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины, а также содержание липидов плазмы крови: общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА), исследование величины комплекса интима-медиа (ВКИМ) общих сонных артерий (ОСА) также выполнялись при включении в исследование, через 3 и 6 мес. после назначения лозартана. Уровень АД контролировали на всех визитах (офисный метод) и на протяжении всего периода исследования с помощью самоконтроля.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппарате “Vivid 7”, General Electric. Для оценки функции эндотелия (ФЭ) использовали пробу с реактивной гиперемией ПА. Диаметр ПА измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и через 60 с после реактивной гиперемии, ЭЗВД оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Измерение ВКИМ проводилось по общепринятой методике в дистальных отделах ОСА в трех точках задней стенки дистального сантиметра, границу ВКИМ оценивали между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащему с просветом артерии.

Степень резистентности к инсулину (ИР) оценивалась с помощью математической модели НОМА (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: иммунореактивный инсулин мкЕД/мл • глюкоза плазмы натощак ммоль/л / 22,5. Наличие ИР определяли при НОМА-IR > 2,7.

При статистической обработке результатов использовали пакеты статистических программ STATISTICA 6.0. Описательная статистика включала количество наблюдений в каждой гр. (n), среднее значение (М), стандартное отклонение (SD), проценты. Для сравнения гр. по параметрам распределений признака рассчитывали уровень статистической значимости (p), различия гр. при p<0,05 считали статистически значимыми, при p<0,001 — статистически высоко значимыми.

Результаты и обсуждение

Переносимость лечения лозартаном была хорошей, различий по переносимости препарата между

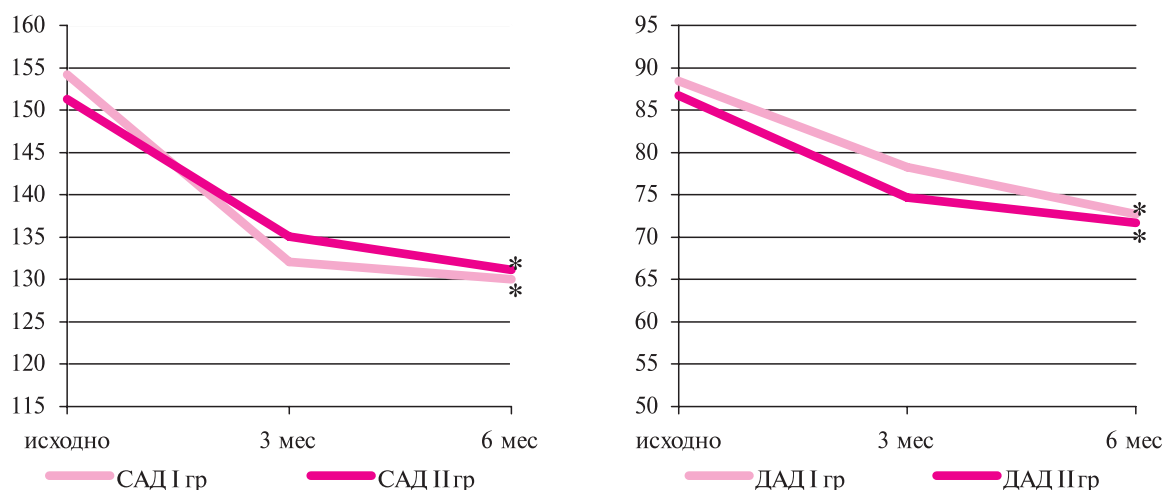
гр. не выявлено. В ходе наблюдения пациентки отмечали субъективное улучшение самочувствия; ни у одной женщины не было зарегистрировано побочных эффектов и нежелательных явлений. В течение 6 мес. из исследования выбыли 4 женщины в связи с неудовлетворительной приверженностью лечению (нерегулярным использованием назначенных лекарственных препаратов или в связи с тем, что не являлись на повторный визит); обследование закончили 58 пациенток.

Влияние терапии лозартаном на динамику АД

В начале исследования гр. статистически значимо не различались по средним значениям уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Включение в схему АГТ лозартана оказало позитивное влияние на уровень АД у пациенток, в обеих гр. в ходе лечения достигнуты целевые уровни АД (рисунок 1). Снижение значений САД и ДАД оказалось статистически значимым, полученные данные сопоставимы с результатами плацебо-контролируемых и проспективных, наблюдательных исследований, показавших, что лозартан обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект и снижает уровень САД на 10-20 %; ДАД на 6-18 % [14,16-18]. Следует отметить, что во II гр. (с ЗГТ) средняя доза лозартана на момент окончания исследования была статистически значимо ниже (p<0,05), чем в I гр. — 72,9 мг/сут. и 81,9 мг/сут., соответственно. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что ЗГТ у женщин с ЭАГ в постменопаузе оказывает антигипертензивный эффект, однако в настоящее время ведущие специалисты по проблеме не считают, что возможно эффективно контролировать уровень АД только с помощью ЗГТ [3,5,19]. Вместе с тем в доступной литературе есть единичные сообщения о том, что назначение пациенткам с ЭАГ и КС ЗГТ повышает эффективность АГТ [4,20,21].

Влияние терапии лозартаном на ЭЗВД

Известно, что эстрогены оказывают прямое благоприятное воздействие на ФЭ, “защищают” артериальную стенку от ремоделирования. “Быстрые”, негеномные, эффекты эстрогенов обусловлены как эндотелий-зависимыми (синтез оксида азота), так



Примечание: * $p < 0,05$ — различия в сравнении с исходными значениями.
Рис. 1 Динамика уровня АД в ходе исследования.

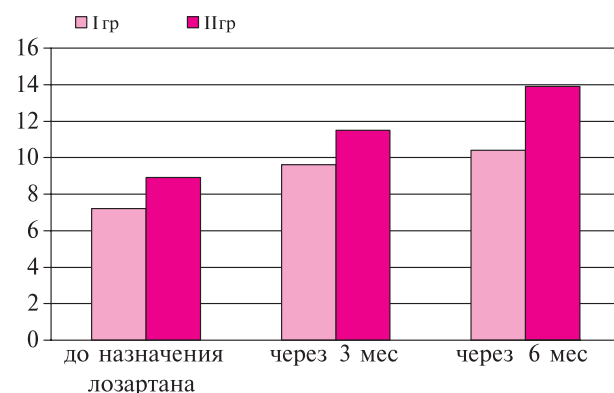
и эндотелий-независимыми (воздействие на ионные каналы в качестве антагонистов кальция) механизмами. Негеномное влияние эстрогенов связано также с уменьшением синтеза эндогенных вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбоксана и катехоламинов. Долгосрочные, геномные, эффекты эстрогенов осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами, способствуют улучшению ФЭ и формированию адекватной ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в т.ч. и на ФР ССЗ [22,23].

При включении в исследование признаки дисфункции эндотелия (ДЭ) были более выражены у пациенток, лечившихся только АГП (I гр., среднее значение ЭЗВД $7,2 \pm 1,4$ %), чем у женщин, получавших дополнительно ЗГТ (II гр., среднее значение ЭЗВД $8,9 \pm 1,6$ %) (рисунок 2).

Рекомендации Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension, 2005, обращают внимание на клиническое значение ДЭ в связи с тем, что ДЭ является независимым предиктором ССЗ и их осложнений. Отмечено, что исследование ФЭ полезно в клинической практике как для идентификации пациентов с риском ССЗ и их осложнений, так и для контроля за эффективностью фармакотерапии [24]. Изучение динамики ЭЗВД на фоне лечения лозартаном продемонстрировало выраженное позитивное влияние препарата на ФЭ в обеих гр. Статистический анализ показал, что изменение средних значений ЭЗВД было значимым в I гр. ($p < 0,05$) и высоко значимым во II гр. ($p < 0,001$). Среднее значение ЭЗВД во II гр. на момент окончания исследования выросло до $13,9 \pm 1,9$ %, оказалось статистически значимо выше аналогичного показателя в I гр. ($p < 0,05$), и оказалось в пределах нормальных значений для женщин репродуктивного возраста (нижняя граница нормы ЭЗВД для практически здоровых женщин 20-40 лет — 12,3 %). Аналогичные результаты полу-

чены в двух недавно проведенных исследованиях в России и за рубежом. Положительное действие на ФЭ у женщин с ЭАГ и КС в постменопаузе было более выражено в гр. пациенток, получавших АГП (нолипрел, ирбесартан) в сочетании с ЗГТ, чем у больных, лечившихся только АГТ [4,20].

Благоприятные эффекты АРА во многом связаны с нормализацией ФЭ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что блокада AT_1 рецепторов нивелирует негативные эффекты ангиотензина II, в т.ч. приводит к снижению продукции супероксидных радикалов и вазоконстрикторных субстанций, а стимулирование AT_2 рецепторов способствует повышению локального синтеза NO [25]. Клинические исследования у больных ЭАГ подтвердили, что на фоне терапии лозартаном улучшается ЭЗВД артерий за счет увеличения синтеза NO [17,26]. Благодаря двойному позитивному механизму воздействия на эндотелий АРА считаются особенно перспективными препаратами в отношении влияния на ФЭ [12,13]. Такое мощное положительное воздействие на ФЭ является очень важным для



Примечание: * $p < 0,05$ — различия в сравнении с исходными значениями; ** $p < 0,001$ — различия в сравнении с исходными значениями.

Рис. 2 Динамика ЭЗВД в ходе исследования.

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии лозартаном

Параметры	I гр. n=30			II гр. n=28		
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.
ХС ммоль/л	5,9±0,8	5,2±0,9	5,0±0,5	5,4±0,7	5,4±0,8	5,2±0,6
ХС ЛНП ммоль/л	4,4±0,4	4,0±0,5	3,7±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	3,4±0,3*
ХС ЛВП ммоль/л	1,20±0,09	1,21±0,07	1,21±0,05	1,24 ±0,08	1,25±0,08	1,23±0,08
ТГ ммоль/л	1,80±0,12	1,65±0,10	1,70±0,13	1,64±0,11	1,54±0,12	1,50±0,10

Примечание: *p<0,05 — различия в сравнении с исходными значениями, II гр.

пациенток в постменопаузе, находящихся в состоянии дефицита эстрогенов и имеющих целый ряд ФР ССЗ: АГ, ДЛП, ИР, истощающих ФЭ.

Влияние терапии лозартаном на ВКИМ

В начале исследования, до назначения лозартана, было установлено, что у пациенток с ЭАГ, без ЗГТ (I гр.) средние значения ВКИМ ОСА, в соответствии с Рекомендациями ВНОК “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” IV пересмотра, превышали пороговый уровень (0,80 мм) для женщин 40–60 лет и составляли 0,84±0,07 мм. Средние значения ВКИМ у женщин с АГ, получающих ЗГТ (II гр.), находились на верхней границе возрастной нормы, оказались равными 0,80±0,06 мм. Общеизвестно, что АГ является одним из важнейших ФР атеросклероза. При этом средние различия между ВКИМ ОСА у лиц с нормальным и повышенным уровнем АД не так уж велики и находятся в диапазоне 0,006–0,025 мм [27]. В случае присоединения к АГ других ФР ССЗ различия становятся более значимыми. Результаты исследования PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали четкую связь САД и пульсового давления со средними и максимальными значениями ВКИМ (p=0,01 и 0,001 соответственно) у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) [28]. Дефицит эстрогенов в периоде постменопаузы вызывает ДЭ, способствует нарушению липидного и углеводного обменов, гипергомоцистеинемии, что потенцирует развитие атеросклероза, ведет к морфологическим изменениям КИМ [3,4,8,11]. Одновременно исследование EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) показало, что применение ЗГТ замедляло прогрессирование субклинического атеросклероза у женщин без ССЗ в постменопаузе [29]. Данные другого, недавно закончившегося исследования свидетельствуют, что назначение комбинации эстрогенов и АРА пациенткам с АГ в периоде постменопаузы было более эффективным по сравнению с монотерапией АРА. Авторы публикации пришли к заключению, что эстрогены и АРА обладают синергидным благоприятным эффектом не только в отношении АГ, но и в отношении профилактики

развития атеросклероза [20]. В настоящем исследовании через 6 мес. после назначения лозартана в обеих гр. отмечена тенденция к снижению ВКИМ: среднее значение этого показателя на момент окончания исследования в I гр. — 0,75±0,06 мм, во II гр. — 0,73±0,06 мм. Общеизвестно, что обратное развитие начальных морфологических изменений артериальной стенки на фоне фармакотерапии возможно, но происходит довольно медленно, и для выявления статистически значимых изменений ВКИМ требуется более длительное наблюдение.

Влияние терапии лозартаном на липидный профиль

Изменения гормонального фона в периоде постменопаузы обуславливают развитие взаимосвязанных метаболических нарушений, в т.ч. формирование изменений липидного спектра (повышение уровня ОХС, ХС ЛНП и ТГ), что, несомненно, влияет на увеличение риска развития новых ССЗ. Наиболее выраженные изменения липидного профиля происходят в первый год постменопаузы [2–4,6,8].

На первом визите гр. пациенток по состоянию липидного обмена статистически значимо не отличались, в обеих гр. зарегистрирована ДЛП (таблица 2). В рекомендациях по ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе, опубликованных в 2008г, приведены оптимальные уровни липидов для пациенток с проявлениями менопаузального синдрома: ХС ЛНП <3,4 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л и ХС ЛВП >1,3 ммоль/л [3]. Таблица 2 демонстрирует, что в границах оптимальных значений в начале исследования находился только уровень ТГ во II гр. (у женщин с ЗГТ).

После включения в схему АГТ лозартана у всех пациенток отмечена положительная динамика состояния липидного обмена. Однако статистически значимые изменения получены только по уровню ХС ЛНП во II гр. в конце периода наблюдения, через 6 мес. от начала лечения. С точки зрения профилактики атеросклеротического поражения сосудов важно, что к окончанию исследования средние значения ХС ЛНП во II гр. оказались на верхней границе оптимальных значений (средние значения ТГ в этой гр. оставались в адекватных пределах в течение всего

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии лозартаном

Параметры	I гр. n=30			II гр. n=28		
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.
НОМА-IR	4,1±0,6	2,9±0,4*	2,2±0,3**	3,6±0,4	2,8±0,3*	2,3±0,3**
Гликемия натощак ммоль/л	5,2±0,5	5,0±0,6	4,8±0,4	4,9±0,4	4,8±0,5	4,6±0,4

Примечание: *p<0,05 — различия в сравнении с исходными значениями; **p<0,001 — различия в сравнении с исходными значениями.

исследования). Позитивным результатом является и тот факт, что средние значения уровня ТГ в I гр. через 6 мес. наблюдения на фоне лечения лозартаном снизились и регистрировались на пороговом уровне оптимальных значений. Отмеченные положительные изменения в липидном обмене пациенток, вероятно, не следует недооценивать, с учетом того факта, что повышенный уровень ТГ для женщин является более значимым ФР, чем для мужчин [8]. Известно, что эстрогены позитивно влияют на липидный профиль. Установлено также, что некоторые АГП являются метаболически нейтральными и не ослабляют положительное воздействие эстрогенов на липидный обмен [3,30]. Более выраженная положительная динамика состояния липидного спектра отмечена у пациенток, получавших АГТ в сочетании с ЗГТ. Эти данные вполне согласуются с результатами исследования, проведенного в клинике СПбГМУ им. И.П. Павлова: у пациенток с АГ в постменопаузе изменения липидного обмена на фоне сочетанного применения ЗГТ и АГП оказались более благоприятными в сравнении с женщинами, получавшими только АГП [4]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 200 женщин с АГ в постменопаузе также продемонстрировало положительное влияние АГТ в сочетании с ЗГТ на липидный обмен [31].

Влияние терапии лозартаном на углеводный обмен

Доказано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной гиперинсулинемии (ГИ), повышению уровня глюкозы в крови натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) [4,8,20]. Указанные изменения углеводного обмена создают предпосылки для нарушения липидного обмена, развития атеросклероза и сахарного диабета типа 2 (СД-2), но при этом обратимы при своевременной диагностике и адекватной терапии. С точки зрения профилактики ССЗ наибольший интерес представляют поддающиеся коррекции ФР [12]. В основе всех метаболических и сосудистых нарушений у женщин с КС лежит ИР. В исследовании на первом визите в обеих гр. была зарегистрирована ИР, но уровень гликемии натощак оставался в нормальных пределах (таблица 3). По данным литературы, ИР в течение довольно длительного времени позво-

ляет поддерживать нормальный уровень гликемии, однако способствует развитию АГ вследствие выраженного отрицательного влияния на ФЭ [3].

В ходе наблюдения на фоне лечения лозартаном в обеих гр. отмечена положительная динамика уровня ИР. Таблица 3 демонстрирует, что уже через 3 мес. от начала исследования произошло статистически значимое снижение средних значений индекса НОМА-IR как в I, так и во II гр. Через 6 мес. средние значения этого показателя вошли в нормальные пределы в обеих гр. пациенток. В эксперименте установлено, что АРА снижают ИР [32]. Полученные результаты сопоставимы с данными исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) (фрагмент ICARUS), свидетельствующими, что прием лозартана ассоциируется с повышением ИР [33]. Восстановление у пациенток инсулиночувствительности на фоне лечения лозартаном целесообразно расценивать как весьма значимый эффект терапии. В рекомендациях по ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе обращается внимание, что т. к. ИР является не только серьезным ФР ССЗ, но и предвестником развития СД-2 и атерогенеза, своевременная диагностика и фармакотерапия метаболических нарушений в периоде постменопаузы служит первичной профилактикой этих заболеваний.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что в периоде постменопаузы у пациенток с ЭАГ включение в схему АГТ лозартана оказало эффективное антигипертензивное действие, способствовало значимому улучшению ФЭ и восстановлению инсулиночувствительности. Полученные данные продемонстрировали позитивное влияние лозартана на липидный обмен и тенденцию к снижению ВКИМ ОСА. Следует отметить, что в гр. женщин, принимавших АГП в сочетании с ЗГТ, адекватный контроль уровня АД достигался с помощью меньших суточных доз препарата, а позитивное влияние фармакотерапии на ФЭ и липидный профиль оказалось более выраженным, чем в гр. пациенток, лечившихся только АГП. Указанные различия, вероятно, являются следствием синергидного благоприятного воздействия АРА и ЗГТ на метаболизм и ФЭ. Для выяснения, будет ли иметь такая комбинация долгосрочные преимущества, требуются дополнительные, продолжительные исследования.

Литература

1. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1571-2.
2. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333-7.
3. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Cons Med. Системные гипертензии* 2008; 3:.
4. Баранова Е.И., Большакова О.О., Маслова Н.П. и др. Сердечно-сосудистая патология у женщин в постменопаузе и влияние заместительной гормональной терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология под ред. Шляхто Е.В. Санкт-Петербург 2005; 159-72.
5. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2006; 36: 780-9.
6. Руководство по климактерию: Руководство для врачей под ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. Москва "Мед информ аген-во" 2001; 685 с.
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РКЖ* 2006; 4: 45-50.
8. Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Майчук Е.Ю., Галаятдинова А.Ю. Дислипидемия у женщин. Москва "Мед книга" 2007; 136 с.
9. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003г. *Кардиология* 2004; 11: 50-3.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии. *Cons Med* 2007; 9(11): 31-4.
11. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (Suppl. 139): 13-9.
12. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва "Универсум Паблишинг" 2005; 104 с.
13. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И. Чазова. Москва 2005; 596-615.
14. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
15. Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs* 2005; 65: 2657-74.
16. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II — осознанный выбор пациента. *Cons Med. Системные гипертензии* 2005; 2: 3-7.
17. Sosa-Canache B, Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, et al. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients. *Am J Ther* 2007; 14(2): 166-71.
18. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Возможности применения блокатора рецепторов к ангиотензину лозартана при комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Cons Med. Системные гипертензии* 2009; 4:.
19. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 b-E2 in Postmenopausal Women with Hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1-8.
20. Mirza FS, Ong P, Collins P, et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 44-50.
21. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 352-4.
22. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90 (1A): 3-6.
23. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *JACC* 2006; 47: 1741-53.
24. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005; 23: 233-46.
25. Ledingham JM, Lavery R. Basilar artery remodeling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(8): 642-6.
26. Rupp H, Jager B. The renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 47-51.
27. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв 2006; 208 с.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *PHYLLIS study group. J Hypertens* 2001; 19(1): 79-88.
29. McGrath BP, Teede HJ, Liang YL, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women protects against smoking-induced changes in vascular structure and function — an improved method and evaluation of current methods. *JACC* 1999; 34: 131-7.
30. Mercuro G, Zoncus S, Rosano GMC. Mechanism of activity of ovarian hormones. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl. G): 7-14.
31. Modena MG, Molinari R, Muia NJ, et al. Double-blind randomised placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2000; 12: 1000-8.
32. Okada K, Hirano T, Ran J, Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 2004; 27: 293-9.
33. Olsen MH, Fossum E, Hoiieggen A, et al. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy. *J Hypertens* 2005; 23: 891-8.

Поступила 22/06-2010