

ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Біловол О.М., Питецька Н.І.

Харківський національний медичний університет

Відомо, що ризик смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жіночій популяції в 5-6 разів вищий, ніж від гормонозалежного раку молочної залози й ендометрію. Особливо цей ризик зростає у період перименопаузи, тобто на тлі вікового зниження і «виключення» функції яєчників. Важливим аспектом гіпоестрогенемії, крім вегетативних проявлень, обумовлених клімактеричним синдромом (КС) [1, 2], є цілий каскад метаболічних змін – порушення ліпідного й вуглеводного обмінів, які трансформуються у певну патологічну симптоматику – метаболічний синдром [3, 4], що сприяє збільшенню ризику серцево-судинних подій [5].

Домінуюча роль артеріального тиску (АТ) у прогнозі ССЗ неодноразово підтверджувалась у клінічних дослідженнях. При цьому нормалізацію АТ різними класами антигіпертензивних засобів досягали далеко не завжди (у 40-60% хворих) [6]. До того ж, монотерапія високими дозами сучасних антигіпертензивних засобів нерідко призводила до активації контррегуляторних механізмів, які сприяли підвищенню АТ [7]. Крім того, при монотерапії підвищення дози препарату супроводжувалось зростанням кількості побічних реакцій [8]. Проте до останнього часу в терапевтичних стандартах переважно обговорювався перелік оптимальних препаратів першої лінії, тоді як увага до комбінованої антигіпертензивної терапії була недостатньою. Починаючи з 2003 р., комбінована антигіпертензивна терапія визнана в сучасних узгоджених рекомендаціях пріоритетним напрямком лікування АГ [9,10].

У зв'язку з тим, що лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок на сучасному етапі є актуальною проблемою, мета нашого дослідження – оцінка впливу монотерапії інгібітором АПФ периндоприлом і комбінованої терапії периндоприлом та агоністом імідазолінових рецепторів моксонідіном на метаболічні показники у гіпертензивних жінок, які перебувають у періоді гормональних порушень.

Матеріали і методи

В дослідження включено 47 жінок з АГ від 41 до 70 років (середній вік $55,03 \pm 0,20$ роки), які

перебували у періоді пери- та постменопаузи. Всім пацієнткам проведено комплексне клінічне і лабораторно-інструментальне обстеження. Верифікація діагнозу та визначення ступеня АГ здійснювалися згідно критеріїв, рекомендованих Українським суспільством кардіологів (2004) і Європейським суспільством кардіологів (ESC)/Європейським суспільством артеріальної гіпертензії (ESH) [10]. В дослідження не включали хворих з симптоматичною АГ, наявністю супутніх запальних та ендокринних захворювань, а також з ознаками серцевої недостатності ІІІ-ІІІ стадії, згідно з класифікацією Стражеска-Василенка, та ІІ-ІІІ функціонального класів за NYHA.

Для виявлення ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), який обчислювали як відношення маси тіла (кг) і зросту (m^2). Тип розподілу жирової тканини визначали відповідно до значення індексу «талія-стегна» (ІТС), який розраховували як відношення окружності талії (ОТ) (см) і окружності стегон (см). Згідно рекомендацій IDF (2005), центральне ожиріння (ЦО) у жінок діагностували, якщо $OT \geq 80$ см [11].

Рівень глюкози натще та після ПГТТ визначали в сироватці крові біохімічним методом, рівень інсуліну – радіоімунним методом з використанням набору реактивів «рио-ИНС-ПГ-125I» (Білорусь), інсулінорезистентність – за допомогою індексу НОМА (глюкоза натщесерце (ммоль/л)Чінсулін натщесерце (мкЕд/мл)/22,5. Показники ліпідного обміну (ЛО) – загальний холестерин (ЗХС), рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) – визначалися уніфікованим методом за допомогою наборів реагентів компанії “LACHEMA” (Чехія). Окрім цього, розраховували рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) за формулою Friedewald і коефіцієнт атерогенності (КА).

Після первинного обстеження хворих було розподілено на дві групи, зіставлених за рівнями офісного систолічного і діастолічного АТ та частоти серцевих скорочень. Пацієнткам 1-ї групи (n=24) було призначено периндоприл в дозі 4 мг на добу, хворим 2-ї групи (n=23) – комбінацію периндоприлу в дозі 4 мг на добу та моксоніди-

ну в дозі 0,2 мг на добу. Якщо через 2 тижні не досягали цільових рівней АТ (<140/90 мм рт.ст.), дози периндоприлу і моксонідину подвоювали. Тривалість лікування – 3 тижні. Терапію вважали ефективною за умови поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану хворих, досягнення цільового рівня АТ та наявності позитивної динаміки досліджуваних показників. На момент включення у дослідження та в процесі лікування пацієнтки не отримували лікарські препарати, які б могли впливати на метаболічний профіль.

Статистичну обробку отриманих даних проводили в системі MS Excel. Оцінка вірогідності розбіжності середніх величин проводилася з використанням парного t-критерія Стьюдента. Достовірними вважалися показники при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного клініко-анамнестичного обстеження виявлено, що середній вік та тривалість АГ у жінок 1-ї та 2-ї груп відрізнялись незначно ($p > 0,05$), а середній вік початку захворювання у хворих обох груп приходився на період пре менопаузи (табл.1). Прояви клімактеричного синдрому (КС) – припливи, безсоння, дратівливість, серцебиття – зареєстровані у 17 (70,8%) жінок 1-ї та 15 (65,2%) жінок 2-ї груп. Супутня ішемічна хвороба серця (ІХС) встановлена у 11 (45,8%) жінок 1-ї та 15 (65,2%) жінок

2-ї груп, менопауза – у 16 (66,7%) і 15 (65,2%) пацієнток відповідно.

Аналіз антропометричних показників виявив, що середні значення ІМТ, ІТС та ОТ у пацієнток обох груп достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). ІМТ у жінок 1-ї групи становив від 24,0 до 41,5 ум.од., у жінок 2-ї групи – від 24,6 до 39,5 ум.од. Нормальна маса тіла встановлена у 1 (4,2%) жінки 1-ї та 1 (4,3%) жінки 2-ї груп, надлишкова – у 11 (45,8%) жінок 1-ї та 10 (45,8%) жінок 2-ї груп, ожиріння – у 12 (50%) жінок 1-ї та 12 (52,2%) жінок 2-ї груп. Отже, в обох групах більшість склали жінки з ожирінням.

За ІТС проміжний тип розподілу жирової тканини мали 8 (33,3%) жінок 1-ї та 5 (21,8%) жінок 2-ї груп, андройдний (центральный) – 4 (16,7%) жінки 1-ї та 9 (39,1%) жінок 2-ї груп, гіноїдний (периферичний) – 12 (50%) жінок 1-ї та 9 (39,1%) жінок 2-ї груп. ОТ у жінок 1-ї групи становила від 76 см до 123 см, у жінок 2-ї групи – від 77 см до 113 см. При цьому, $OT \geq 80$ см мали 22 (91,7%) жінки 1-ї і 21 (91,3%) жінки 2-ї груп. Таким чином, за ІТС гіпертензивних жінок з несприятливим для прогнозу типом розподілу жирової тканини (андройдним) зареєстровано 2,2 рази більше в 2-й групі, ніж в 1-й, тоді як за критеріями IDF (2005) ЦО було діагностовано у практично однакової кількості пацієнток обох груп [11].

Динаміка вихідних показників вуглеводного обміну та після проведеного лікування представлена в табл.2. Через 3 тижні лікування базальні рівні глюкози в обох групах знизились несуттєво ($p > 0,05$). Позитивна динаміка постпрандіальних рівней глюкози спостерігалась також в обох групах, але в 1-й групі зниження рівню цього показника було недостовірним ($p > 0,05$), в 2-й – достовірним ($p < 0,05$). Базальний рівень інсуліну незначно знизився в 1-й групі ($p > 0,05$) і достовірно – в 2-й групі ($p < 0,05$). Одержані результати свідчать, що проведена терапія сприяла недостовірному підвищенню чутливості тканин до інсуліну в 1-й групі ($p > 0,05$) і достовірному – в 2-й групі ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Клініко-антропометричні показники у обстежених жінок з АГ

Показники	1 група (n=24)	2 група (n=23)
Вік, роки	53,28±2,14	57,71±2,33
Початок АГ, роки	41,89±2,70	46,0±3,19
Тривалість АГ, роки	9,4±2,65	11,4±2,48
ІМТ, кг/м ²	30,92±1,02	31,28±1,33
ІТС, умов.од.	0,80±0,01	0,82±0,02
Окружність талії, см	91,83±2,83	94,57±3,17

Таблиця 2
Динаміка показників вуглеводного обміну в процесі монотерапії периндоприлом і комбінованої терапії периндоприлом і моксонідином

Показники	1 група n=24		2 група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	5,16±0,07	5,00±0,15	5,43±0,19	5,28±0,22
Глюкоза після ПГТТ, ммоль/л	6,24±0,41	5,31±0,34	6,56±0,54	5,29±0,28**
Інсулін натщесерце, мкОд/мл	8,59±0,98	7,83±0,72	10,49±0,76*	8,52±0,59**
НОМА-індекс, ум.од.	1,98±0,09	1,75±0,11	2,48±0,14*	2,0±0,19**

* – порівняно з вихідними значеннями хворих 1-ї групи,

** – порівняно з вихідними значеннями хворих 2-ї групи ($p < 0,05$).

Динаміка показників ліпідного обміну в процесі монотерапії периндоприлом і комбінованої терапії периндоприлом і моксонідином

Показники	1 група n=24		2 група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	5,15±0,22	4,83±0,17	5,39±0,24	5,04±0,21
ТГ, ммоль/л	1,19±0,12	1,19±0,12	1,23±0,11	1,08±0,14
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,12±0,06	1,38±0,09*	1,20±0,09	1,53±0,15*
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,81±0,22	3,27±0,23	3,96±0,27	3,30±0,28
КА, ум.од.	3,82±0,38	2,72±0,27*	3,85±0,42	2,69±0,39*

* – порівняно з вихідними значеннями у хворих 1-ї групи (p<0,05).

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що як базальні, так і постпрандіальні рівні глюкози у пацієток обох груп суттєво не відрізнялись як на початку, так і після проведеної терапії, тоді як базальний рівень інсуліну і, як наслідок, індекс НОМА були достовірно вищими до лікування у пацієток 2-ї групи, в порівнянні з такими показниками у хворих 1-ї групи. Після лікування достовірної різниці між цими показниками у жінок 1-ї та 2-ї груп не виявлено.

Таким чином, застосування комбінованої терапії у гіпертензивних жінок з надлишковою масою тіла або ожирінням, які перебувають у перит постменопаузі, сприяє достовірному підвищенню чутливості до інсуліну. Можна припустити, що достовірна позитивна динаміка вуглеводного обміну в процесі лікування обумовлена домінуючим впливом моксонідину.

Наше припущення узгоджується з результатами багатоцентрового багатонаціонального (Фінляндія, Швеція, Литва) рандомізованого дослідження, в якому лікування жінок з АГ у менопаузі центральним симпатолітичним агентом моксонідином супроводжувалось покращенням індексу чутливості до інсуліну шляхом зниження концентрації інсуліну в плазмі крові [12]. Здатність моксонідину підвищувати чутливість до інсуліну була доведена у експериментальних роботах [13], а також у ряді клінічних досліджень [14]. Підвищення чутливості до інсуліну на тлі лікування моксонідином хворих на м'яку і помірну АГ було продемонстровано в роботі Соколової Л.А. і співавт. [15]. Результати відкритого рандомізованого дослідження ALMAZ, яке завершилось в Росії у 2003 році, також переконливо доводять, що у хворих на АГ на тлі прийому моксонідину покращується чутливість тканин до інсуліну, зменшується загальна площа під кривою (AUC) для секреції інсуліну у відповідь на пероральне навантаження глюкозою так само ефективно, як і при застосуванні цукрознижувачого метформіну, чия дія безпосередньо спря-

мована впливати на цей параметр [16].

Хворі обох груп до лікування були зіставлені за рівнями ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ. В процесі лікування відмічена позитивна динаміка показників ліпідного обміну (табл.3).

Так, рівень ЗХС в 1-й групі знизився на 6,2%, в 2-й – на 6,5%, рівень ТГ – на 14,6% і 12,2% відповідно, рівень ХСЛПНЩ – на 14,2% і на 16,7% відповідно, що може також свідчити на користь підвищення чутливості до інсуліну. Але покращення цих показників в обох групах було недостовірним (p>0,05), що, скоріше за все, обумовлено не тривалим часом лікування, і носило характер тенденції. Крім того, нами встановлено достовірне підвищення рівнів ХСЛПВЩ в обох групах: в 1-й – на 23,2% (p<0,05), в 2-й – на 27,5% (p<0,05) і, як наслідок, достовірне зниження КА: в 1-й групі – на 28,8% (p<0,05), в 2-й – на 30,1% (p<0,05).

Незважаючи на те, що хворих з супутньою ІХС в 2-й групі було в 1,4 рази більше, ніж в 1-й, покращення показників ЛЮ було майже однаково ефективним. Цей факт можна пояснити тим, що периндоприл, звичайно, має здатність позитивно впливати не тільки на чутливість тканин до інсуліну, але й на показники ліпідного обміну [17,18], незалежно від статі, раси і віку [19], але несуттєво. Результати більшості досліджень свідчать про його метаболічну нейтральність [20]. Поряд з цим, в літературі існують дані щодо аналогічного впливу моксонідину на ліпідний спектр [21]. В деяких дослідженнях вітчизняних і зарубіжних авторів спостерігалась чітка тенденція до зниження рівня ЗХС, ТГ і ХСЛПНЩ під впливом цього препарату [22,23]. Отже, в нашому дослідженні присутність моксонідину в комбінації з периндоприлом сприяла посиленню пригнічення симпатичної активності, в порівнянні з монотерапією периндоприлом, що призвело до більш інтенсивного зниження гідролізу жирів, вмісту жирних кислот, скороченню частки інсулінорезистентних (тип II В) волокон в скелетних м'язах, підсиленому переносу і метаболізму глюкози і покращенню ліпідного профілю, що узгод-

жується з даними інших дослідників [24].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що комбінована терапія периндоприлом і моксонідином здатна корегувати метаболічні показники у жінок з АГ, достовірно підвищуючи чутливість тканин до інсуліну поряд з позитивною атерогенною направленістю, що може сприяти уповільненню розвитку постменопаузального метаболічного синдрому. Отже, застосування комбінації периндоприлу і моксонідину у гіпертензивних жінок на тлі гіпоестрогенемії є перспективним для профілактики церебральних і кардіальних ускладнень АГ.

пією периндоприлом.

Література

1. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии // Акушерство и гинекология. 1997. №5. С. 51–56.
2. Сметник В.П. Климактерические расстройствa и принципы заместительной гормонотерапии. М.: Медицина, 1996. 163–169.
3. Rosano G.M.S., Sarrel P.M. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease // *Lancet* 2000. Vol.342. P. 133–136.
4. Мамедов М.Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. М.: 2006. С.7–42.
5. Dekker J.M., Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoon Study // *Circulation*. 2005. Vol.112. P. 666–673.
6. Долженко М.Н. Новые парадигмы в комбинированной терапии артериальной гипертензии // *Здоров'я України*. 2006. №23-24 (156-157). С.10–11.
7. Жарінов О.Й. Рациональна антигіпертензивна терапія // *Здоров'я України*. 2005. №15-16 (124-125). С.18
8. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А., Герасимчук Н.Н. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Х: ПЛЕ-ЯДА, 2005. 48 с.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report // *JAMA*. – 2003. – V.289. – P.3560–3572.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. 2003. V.21. P. 1011-1053.
11. Reden L., Standl E., Bartnik M. et al. European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary // *Eur. Heart J.* Vol. 28 (1). P.88-136.
12. Kaaja R., Manhem K., Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist // *Int. J. Clin. Pract.* 2004. Vol. 139. P.26–32.
13. Freidman J.E., Ishizuka T., Liu S. Antihyperglycemic

Висновки

1. Центральне ожиріння за критеріями IDF (2005) виявлено у 91,5% обстежених жінок з артеріальною гіпертензією.
2. Застосування комбінованої терапії периндоприлом та моксонідином у жінок з артеріальною гіпертензією, які перебували у періоді перита постменопаузи, сприяло достовірному підвищенню чутливості тканин до інсуліну (19,4%), тоді як підвищення чутливості тканин до інсуліну на тлі монотерапії (11,6%) носило характер тенденції.
3. Встановлено, що призначення моксонідину в комбінації з периндоприлом у жінок з артеріальною гіпертензією і супутньою ішемічною хворобою серця сприяло більш значному покращенню ліпідного профілю, в порівнянні з монотера-

activity of moxonidine: metabolic and molecular effects of obese spontaneously hypertensive rats // *Blood pressure*. 1998. Vol. 7. P. 32–39.

14. Ernsberger P., Ishizuka T., Liu S., et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. // *J. Pharmac Exp Therap.* 1999. Vol. 288. P. 139–147.
15. Соколова Л.А., Русанов О.А., Винник Т.А. с соавт. Влияние моксонидина на показатели гемодинамики и уровень инсулина крови у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты 6 – месячной терапии). // *Артериальная гипертензия*. 2000. Т. 6 (1). С. 59 – 62.
16. Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006. Vol. 8. P. 456–65.
17. Чазова И.Е. Применение ингибиторов АПФ в лечении артериальной гипертензии // *РМЖ*. 2008. №8. С. 610–13.
18. Багрий А.Э., Маньковский Б.Н., Митченко Е.И. и др. Гипертония: проблема смежных специальностей // *Здоров'я України*. 2005. №10 (119). С.20–21.
19. Коваль Е.А. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: новое место ангиотензинпревращающего фермента // *Здоров'я України*. 2006. №3. С.24–25.
20. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 42. P.1206-1252.
21. Lithell H. Selective improvement in insulin sensitivity with moxonidine Report from Satellite Symposium of XIX Congress of Eur. Soc. Cardiology. Stockholm. 1997. P. 1–8.
22. Мильто А.С., В.В.Толкачева, Ж.Д. Кобалава. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Клин. фармакол. и терапия*. 2001. № 4. С. 68–73.
23. Prichard B., Graham B., Owens C. Moxonidine: a new antiadrenergic antihypertensive agent // *J. Hypert.* 1999. Vol. 17. P. 41–54.
24. Waters J, Ashford J, Jager B et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC Study // *J. Clinical Basic Cardiol.* 1999. Vol. 2. P. 219–224.

Патогенетична корекція метаболічних показників у жінок з артеріальною гіпертензією / Біловол О.М., Питецька Н.І. // Медицина и... – 2008.– № 4. – С. 5-8

Упродовж 3-х тижнів у 24 жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) використовували монотерапію периндоприлом, у 23 жінок з АГ – комбінована терапія периндоприлом й моксонідиним. Встановлено, що застосування комбінованої терапії сприяло значимому підвищенню чутливості тканин до інсуліну й покращенню ліпідного профілю у порівнянні з монотерапією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, жінки, лікування.

Патогенетична корекція метаболічних показників у жінок з артеріальною гіпертензією / Біловол О.М., Питецька Н.І. // Медицина и... – 2008.– № 4. – С. 5-8

В течение 3-х недель у 24 женщин с артериальной гипертензией (АГ) использовалась монотерапия периндоприлом, у 23 женщин с АГ – комбинированная терапия периндоприлом и моксонидиним. Установлено, что применение комбинированной терапии способствовало значимому повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению липидного профиля по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, лечение.

Pathogenic corrrpathogenic correction of metabolic disorders in women with arterial hypertension / Bilovol O., Pytetska N. // Medicine and... – 2008.– № 4. – P. 5-8

During a 3 weeks period we used a monotherapy with perindopril in 24 women with arterial hypertension (AH), 23 women with AH were on perindopril and moxonidine combined therapy. It was detected that combined therapy usage has led to a significant increase of tissue sensitivity to insulin and more substantial lipid profile improvement compared with monotherapy.

Key words: arterial hypertension, women, treatment.