

УДК 616.12-008.331.2-612.124

Влияние ожирения на ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе и эффективность антигипертензивной терапии

К.Г. Никогосян, С.Х. Ватинян, С.В. Гургенян

*Институт кардиологии, отделение артериальной гипертонии
0044, Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, индекс массы тела, ожирение, диастолическая функция левого желудочка, антигипертензивная терапия, ингибиторы АПФ

Проблема артериальной гипертонии (АГ) у женщин, в постменопаузе является актуальной, так как у большей половины из них в этом периоде жизни обнаруживается стойкое повышение АД [7]. До наступления менопаузы АГ у женщин обнаруживается редко, однако с утратой фертильности её распространённость увеличивается и в дальнейшем превышает этот показатель у мужчин той же возрастной группы [2,4]. Утрата репродуктивной функции приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые определяют течение и прогноз АГ. В основе патогенеза АГ у этой категории больных лежит гипоэстрогения, рассматриваемая как основная причина развития болезни и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Последняя является самостоятельным фактором риска развития инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти [3,14]. Кроме того, менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме, повышению активности ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатико-адреналовой систем (САС) и развитию ряда метаболических нарушений. Метаболический синдром встречается у 35-49% женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно растёт [3].

Абдоминальное ожирение, в частности висцеральная форма, характеризуется увеличением жировой массы в постменопаузе и часто ассоциируется с АГ. Жировая ткань формирует вазоактивные вещества наподобие ангиотензина II, эндотелина-1 и оксида азота (NO). Возможная роль этих вазорегуляторов в патогенезе ожирения и АГ может быть связана с различной экспрессией *кардиоваскулярных* генов в

жировой ткани худых лиц с нормальным АД, полных лиц и больных АГ [13].

При медикаментозной коррекции АД в менопаузе приходится сталкиваться с целым рядом проблем, обусловленных особенностями этого состояния, в частности повышением активности PАС и САС, приводящим к вазоконстрикции, задержке жидкости в организме и увеличению объема крови, а также сопутствующим нарушениям углеводного и липидного обменов [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ожирения на структурные и функциональные изменения левого желудочка у женщин в постменопаузальном периоде с нормальным АД и сопутствующей АГ, а также оценка эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), спираприла (квадраприла фирмы PLIVA) на динамику структурных и функциональных показателей левого желудочка.

Материал и методы

Обследованы 72 женщины в постменопаузальном периоде (средний возраст $53,5 \pm 2,9$ лет). Больные рандомизированы в 3 группы: I составили 22 женщины с АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. с индексом массы тела (ИМТ) от 30 до $39,9 \text{ кг/м}^2$; II – 27 больных умеренной АГ без ожирения (ИМТ от 20,0 до $24,9 \text{ кг/м}^2$); III – 23 больных умеренной АГ с ожирением (ИМТ от 30,0 до $39,9 \text{ кг/м}^2$).

Эхокардиография в одно- и двухмерном режимах и доплер-эхокардиография выполнялись на аппарате "Hewlett-Packard Sonos 100" (США) по общепринятой методике [1]. Определяли конечный диастолический размер (КДР), толщину задней стенки (ТЗС), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и фракцию выброса (ФВ). Диастолическая функция левого желудочка оценивалась по отношению максимальной скорости раннего кровенаполнения к позднему (отношение E/A), времени изоволюмического расслабления (ВИВР) и времени замедления кровотока (ВЗ) левого желудочка.

Больные II и III групп получали спираприл в дозе 6 мг/день. При неудовлетворительном контроле АД у 10 (38,5%) больных II группы и у 17 (73,9%) III – к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/день.

Исследования проводились в контрольном периоде и повторно через 6 месяцев лечения в группах вмешательства (II и III).

Результаты и обсуждение

В контрольном периоде САД в группах вмешательства колеблется в пределах от $168,0 \pm 9,4$ до $176,4 \pm 5,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД – от

106,3±7,3 до 108,2±4,3мм рт. ст. ($p<0,05$), изменения ЧСС не были достоверными. Снижение АД до целевого уровня ($< 140/90$ мм рт.ст.) под влиянием лечения наблюдалось к концу 2-й и началу 3-й недели и сохранялось на этом уровне до конца периода наблюдения (табл.).

Динамика гемодинамических, структурных и функциональных показателей левого желудочка под влиянием лечения ($M\pm t$)

Показатель	Клиническая форма болезни			
	АГ без ожирения (27 больных)		АГ и ожирение (23 больных)	
	Сроки наблюдения			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДР, см	5,50±0,09	4,69±0,08*	5,98±0,07	5,10±0,10*
ТЗС, см	1,21±0,07	1,0±0,03*	1,28±0,07	1,07±0,05*
ТМЖП, см	1,27±0,06	1,0±0,03*	1,36±0,05	1,06±0,05*
ИММЛЖ, г/м ²	168,0±6,3	140,0±4,1*	188,0±7,9	150,5±6,3*
ФВ, %	53.1±1.7	55.4±1.9	52.4±1.8	53.8±2.1
Е/А	0,94±0,03	1,21±0,02*	0,95±0,05	1,18±0,03*
ВИВР, мсек	140,0±3,6	120,2±5,0*	139,1±3,0	130,0±2,6*
ВЗ, мсек	183,3±3,9	153,8±4,3*	186,4±2,6	170,3±3,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с данными 6-месячного лечения

У больных I группы в 9 (42,8%) случаях обнаружена ГЛЖ, у больных II группы – в 14 (53,8%), а у больных III группы – во всех случаях. У больных I группы ГЛЖ обусловлена в основном достоверным увеличением КДР ($5,71\pm 0,11$ см, $p<0,05$) и ИММЛЖ ($130,5\pm 4,5$ г/м², $p<0,05$); увеличение ТЗС и ТМЖП недостоверное, ФВ сохранена ($53,2\pm 3,3\%$, $p<0,05$). У лиц с ГЛЖ обнаружена диастолическая дисфункция: уменьшение отношения Е/А ($0,98\pm 0,4$, $p<0,05$), удлинение ВИВР и ВЗ ($139,0\pm 6,2$ мсек и $180,3\pm 5,5$ соответственно, ($p<0,05$) для каждого).

Динамика показателей ГЛЖ у больных II и III групп представлена в таблице. У больных II группы АГ с нормальной массой тела регистрируется увеличение ИММЛЖ за счет достоверного увеличением КДР, ТЗС и ТМЖП. Одновременно с увеличением структурных параметров левого желудочка регистрируется нарушение диастолической функции: достоверно уменьшается отношение Е/А, увеличивается продолжи-

тельность ВИВР и ВЗ. ФВ колеблется в нормальных пределах. У больных III группы (АГ с сопутствующим ожирением) регистрируется более выраженное по сравнению с остальными группами нарушение структурных и функциональных параметров левого желудочка. Систолическая функция левого желудочка сохранена.

Через 6 месяцев лечения у больных II и III групп обнаруживалась регрессия ГЛЖ: во II – у 17 (65,4%) больных и III – 13 (56,5%) больных. В этом периоде наблюдения АД сохранялось на целевом уровне, достигнутом на 2-й и 3-й неделях лечения. Регрессия ГЛЖ сопровождалась достоверным улучшением диастолической функции сердца. В тех же случаях, когда снижение АД не сопровождалось регрессией ГЛЖ, диастолическая функция оставалась нарушенной.

Настоящее исследование подтвердило существующее мнение, что ожирение самостоятельно, без повышения АД, может вызвать ГЛЖ в основном за счет увеличения полости левого желудочка. Независимый эффект ожирения на структуру и функцию миокарда обусловлен повышением преднагрузки в результате характерного для ожирения и метаболического синдрома нарушения экскреции натрия и воды и увеличения объема циркулирующей крови, объема крови легких, возрастания сердечного выброса [8].

Сочетание висцерального ожирения с АГ, особенно у женщин в менопаузе, представляет собой комплексный процесс, в который вовлечен ряд нарушений, в том числе повышение активности РАС и САС, инсулинорезистентность, повышение содержания циркулирующего лептина и нарушение эндотелиальной функции [19]. Эти факторы увеличивают риск развития ГЛЖ. Гемодинамические изменения носят смешанный характер и обусловлены влиянием различных компонентов, присущим этим двум состояниям.

Следующий гемодинамический фактор развития ГЛЖ – это повышение сосудистого сопротивления, обусловленное ремоделированием резистивных и крупнокалиберных артерий и стабилизацией АД [20]. Ремоделирование резистивных артерий увеличивает общее периферическое сопротивление (ОПС) и стабилизирует АД [11], а ремоделирование крупнокалиберных артерий повышает артериальную жесткость и увеличивает отраженную волну, в результате повышается систолическое АД и усиливается ГЛЖ [15].

Одним из ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, при ожирении является нарушение синтеза NO [13]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при ожирении обусловлено повышением содержания свободных жирных кислот в циркулирующей крови, увеличением продукции провоспалительных цитокинов, свободных кислородных радикалов, активации протеинкиназы C и усугубления дислипидемии [17]. Все эти факторы действуют

как провоспалительный стимулятор для сосудистой стенки и повышают жесткость крупнокалиберных артерий [18].

Диастолическая дисфункция левого желудочка у лиц с ожирением как при нормальном, так и высоком АД обусловлена развитием ГЛЖ и не зависит от показателей гемодинамической функции сердца; систолическая функция сохранена. Полученные данные согласуются с исследованиями G. De Simone et al. [9], показавшими, что у больных ожирением и с нормальным или высоким АД диастолическая дисфункция связана с угнетением инотропного состояния миокарда и развивается до систолической дисфункции и нарушения гемодинамической функции сердца.

В настоящее время существует широкий спектр лекарственных средств, применяемых при лечении АГ, однако современные рекомендации по назначению антигипертензивной терапии разработаны без учета половых особенностей больных [4]. Современные Европейские руководства выделяют основные показания для назначения антигипертензивных препаратов, основываясь на данных доказательной медицины [10]. В этой связи использование различных классов антигипертензивных препаратов может осуществляться, исходя из их патогенетической характеристики. Следует также отметить, что эффективность антигипертензивной терапии с возрастом снижается [4,7].

Учитывая наличие того факта, что у больных АГ в сочетании с ожирением повышена активность PАС и САС, мы нашли целесообразным назначить ингибиторов АПФ, которые прямо подавляют активность PАС и опосредованно – САС. Эффективность ингибиторов АПФ при лечении АГ у женщин в пре- и постменопаузе подтверждена в ходе крупномасштабного многоцентрового исследования MADAM [5,6]. Длительное использование этих препаратов вызывает антигипертензивное и органопротективное действие, не усугубляя при этом метаболических нарушений, обнаруживаемых в постменопаузе.

Результаты исследования подтверждают фармакологическую эффективность спираприла при лечении больных ожирением с сопутствующей АГ. Наряду с гипотензивным эффектом обнаружена регрессия ГЛЖ и улучшение диастолической функции сердца. Регрессия ГЛЖ в поздние сроки наблюдения, когда достигнутый уровень АД остается без изменений, свидетельствует о независимости изменений структурных параметров от гемодинамических. Настоящее исследование подтверждает положение о том, что регрессия ГЛЖ связана не только со снижением АД, но также с фармакологическими свойствами ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ подавляют локальную сердечную PАС, которая является важным фактором структурного и функционального ремоделирования сердца и основой кардиопротективных свойств этой группы препаратов [12].

И в заключение, настоящие исследования поддерживают существующее мнение о негативном влиянии ожирения, особенно висцерального типа, на развитие ГЛЖ и нарушение функции сердца у женщин в постменопаузальном периоде. Показана возможность эффективной фармакологической коррекции этих нарушений. Результаты исследований свидетельствуют о высокой антигипертензивной и кардиопротективной эффективности ингибиторов АПФ, в частности спираприла. Подтверждается его антигипертензивная и кардиопротективная эффективность, способствующая регрессии гипертрофии и улучшению диастолической функции левого желудочка.

Поступила 17.08.10

**Ճարպակալման ազդեցությունը ձախ փորոքի ռեմոդելավորման վրա
և հակահիպերտենզիվ բուժման արդյունավետությունը
հետադաշտանային շրջանում զարկերակային հիպերտոնիայով
կանանց մոտ**

Կ.Գ.Նիկողոսյան, Ս.Խ. Վաթինյան, Ս.Վ. Գուրգենյան

Հետազոտվել է 72 կին հետադաշտանային շրջանում, որոնք բաժանվել են 3 խմբի ըստ զարկերակային ճնշման (ՁՃ) և մարմնի զանգվածի ինդեքսի (ՄՁԻ) մակարդակի՝ I խումբ – 22 պացիենտ, ՁՃ-ով $\geq 140/90$ մմ ս.ս և ՄՁԻ-ով 30.0-ից մինչև 39.9 կգ/մ², II խումբ – 27 պացիենտ մեղմ զարկերակային հիպերտոնիայով (ՁՀ) առանց ճարպակալման և III խումբ – 23 պացիենտ մեղմ ՁՀ-ով և ՄՁԻ-ով 30.0-ից մինչև 39.9 կգ/մ²: Հետազոտությունը կատարվել է հսկիչ փուլում և կրկնակի 6 ամիս անց II և III խմբի հիվանդների մոտ, որոնց նշանակվել էր սպիրապրիլ:

I խմբի 42.8% հիվանդների, II խմբի 53.8% հիվանդների և III խմբի բոլոր հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի գերած (ՉՓԳ), II և III խմբի հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիա, III խմբի բոլոր հիվանդների մոտ ձախ փորոքի սիստոլիկ ֆունկցիան պահպանված էր: 6 ամիս անց միջամտության խմբերի հիվանդների մոտ գրանցվել է ՉՓԳ-ի հետզարգացում, ինչը ուղեկցվում էր դիաստոլիկ ֆունկցիայի լավացումով:

Այսպիսով, ճարպակալումը ինքնուրույն, առանց ՁՃ բարձրացման կարող է առաջացնել ՉՓԳ: Ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան ճարպակալումով նորմալ և բարձր ՁՃ-ով կանանց մոտ պայմանավորված է ՉՓԳ-ի զարգացմամբ: Հայտնաբերվել է սպիրապրիլի դեղորայքային արդյունավետությունը ՁՀ-ով տառապող ճարպակալած կանանց մոտ հետդաշտանային շրջանում:

Influence of obesity on left ventricular remodeling and efficacy of antihypertensive treatment in postmenopausal hypertensive women

K.G. Nikoghosyan, S.Kh. Vatinian, S.V.Gurgenyan

Seventy two postmenopausal women with blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg and body mass index = $30,0 - 39,9$ kg/m² (I group-22 patients) or with mild arterial hypertension and without obesity (II group-27 patients), and with mild arterial hypertension and body mass index = $30,0 - 39,9$ kg/m² (III group-23 patients) were examined at baseline and after 6 months of treatment. Spirapril was administered to patients of II and III groups.

Our results showed a relationship between obesity and left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy was accompanied by diastolic dysfunction. Long-term therapy with Spirapril made positive input on left ventricular myocardial remodeling and predicted regression of left ventricular hypertrophy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М., 1981.
2. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, Consilium medicum. Экстра-выпуск, 2002. с.3-6.
3. Ansell B.J. The metabolic syndrome in postmenopausal women, Contemporary Ob.Gyn., May 1/[http:// www.contemporaryobgyn.net](http://www.contemporaryobgyn.net)
4. August P., Oparil S. Hypertension in women. J. Clin. Endocrin. Metab., 1999;84:1862-1866.
5. Blacher J., Raison J., Amah G et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. Cardiovasc. Drugs. Ther., 1998;12:409-414.
6. Brogden R.N., Wiseman L.R. Moexipil. A review of its use in the management of essential hypertension. Drugs, 1998;55:845-860.
7. Calhoun D.F., Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure. Cardiol. Rev., 1998;6:356-363.
8. Cornier M-A., Dabelea D., Hernandez T. L. et al. The Metabolic Syndrome. Endocrine Reviews, 2008;29:777-822.
9. de Simone G. Morbid Obesity and Left Ventricular Geometry. Hypertension, 2007;49:7.
10. ESC/ESH Guidelines for Management of Hypertension, 2007
11. Folkow B. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. Hypertension, 2004;22:1231-1233.
12. Frohlich E.D. Left ventricular hypertrophy: "a factor of risk": mass is reversible but is the beneficial? J. Am. Col. Cardiology, 2004;43:2216-2218.
13. Henriksen J.H., Holst J.J., Moler S. et al. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin. Clinical Science 2000;99:527-534.
14. Kannel W.B., Gypfels L.A., Romaswami R. et al. Regional obesity and risk factors of cardiovascular disease: The Framingham Study. J. Clin. Epidemiol., 1991,44(2), p.183-190.
15. O'Rourke M.F. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar M.E., O'Rourke M.F. (editors) Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension. Elsevier, 2006;23:3-19.

16. *Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S.* Adipocytokines and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89:447-452.
17. *Prasad A., Quyyumi A. A.* Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*, 2004;110:1507-1512.
18. *Schindler C.* The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2007;1:7-26.
19. *Tasić I. S., Lović B. K., Ilić S. et al.* Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Medicine and Biology*, 2002;9:181 - 187.
20. *Zgang R. and Reisin F.* Obesity-hypertension: The effects on cardiovascular and renal systems. *Am. J. Hypertension*, 2000;13:1308-1314.