

Влияние антигипертензивной терапии на активность адипокинов и эндотелина-1 у больных артериальной гипертонией с ожирением

Ошорова С.Д., Романцова Т.И., Морозова Т.Е.

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, Москва
(ректор – член-корр. РАМН В.П. Глыбочко)

Резюме. Цель: изучение особенностей фармакодинамических свойств современных антигипертензивных лекарственных средств у больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с ожирением. Материалы и методы: активность лептина, адипонектина, эндотелина-1 и кардиогемодинамика изучены у 61 больного эссенциальной АГ с ожирением (индекс массы тела $34,3 \pm 4,8$ кг/м²) до и после 12 недель лечения зофеноприлом (n=31) или небивололом (n=29). Результаты: у больных АГ с ожирением выявлены нарушения суточного профиля АД (63,9%), гиперлептинемия наряду со снижением активности адипонектина (67%), а также повышенная активность эндотелина-1 (54%). 12-недельная терапия зофеноприлом и небивололом приводила к улучшению суточного профиля АД, достижению целевого уровня АД у 72% и 79% больных соответственно. Отмечено снижение активности лептина и эндотелина-1 в обеих группах; тенденция к повышению активности адипонектина под влиянием зофеноприла. Заключение: зофеноприл и небиволол у больных АГ с ожирением, помимо антигипертензивного действия, уменьшают негативные кардиометаболические эффекты активации адипоцитов и эндотелина-1. *Ключевые слова:* артериальная гипертония, ожирение, лептин, адипонектин, эндотелин-1, зофеноприл, небиволол.

Resume. The aim of the study was to investigate the pharmacodynamic characteristics of the modern antihypertensive therapy in obese hypertensive patients. Materials and methods. The activity of leptin, adiponectin and endothelin-1 and cardiohemodynamics were studied in 61 patients with essential hypertension and obesity (body mass index $34,3 \pm 4,8$ kg/m²) before and after the 12-weeks treatment with zofenopril (n=31) and nebivolol (n=29). Results. It was revealed that obese hypertensive patients had abnormal circadian profile of blood pressure (63.9%), hyperleptinemia together with the decrease of the adiponectin activity (67%), as well as the increased activity of endothelin-1 (54%). The 12-weeks therapy with zofenopril and nebivolol has resulted in the improvement of the daily profile of the arterial pressure with the achievement of the target level of the arterial pressure in 72% and 79% of patients correspondingly. The following was recorded: the decrease in the activity of leptin and endothelin-1 in both groups; upward trend of the adiponectin's activity under the influence of zofenopril. Conclusion. Zofenopril and nebivolol in obese hypertensive patients in addition to the antihypertensive action reduce negative cardiometabolic effects of the activation of adipocytes and endothelin-1. *Keywords:* arterial hypertension, obesity, leptin, adiponectin, endothelin-1, zofenopril, nebivolol.

Введение

Оптимизация лечения больных с коморбидной патологией, количество которых увеличивается в последние годы, является актуальной проблемой современной медицины. Широкая распространенность в популяции артериальной гипертензии (АГ) и ожирения, их негативное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений определяют необходимость совершенствования и поиск новых, современных средств фармакологической коррекции [4, 17, 18].

В многочисленных исследованиях показана четкая связь частоты АГ с возрастом и увеличением массы тела. Установлено также, что у больных ожирением артериальное давление (АД) выше, чем у лиц без ожирения [8, 13, 20].

Ведущими механизмами развития АГ при ожирении являются активация симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [10, 11, 16]. Вместе с тем, в последние годы установлено, что жировая ткань вырабатывает

большое количество биологически активных пептидов, многие из которых оказывают негативное влияние на становление и прогрессирование АГ при ожирении [1, 7, 9, 19]. Повышение уровня лептина, фактора некроза опухоли- α , ингибитора активатора плазминогена-1, интерлейкина 1β способствуют формированию провоспалительного статуса [7, 9, 19]. Гиперлептинемия оказывает влияние на активность компонентов САС и РААС, участвуя в патогенезе АГ при ожирении [11, 12]. Гипоадипонектинемия рассматривается как отрицательный прогностический фактор развития АГ, инсулинорезистентности, сахарного диабета и их осложнений [3, 6, 14]. Не менее важная роль в развитии АГ, особенно при ожирении, отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД) [10, 15].

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных лекарственных средств, контроль АД у больных АГ с ожирением зачастую бывает малоэффективным, т.к. подбор терапии осуществляется эмпирически. До настоящего времени не определены препараты пер-

вой линии ввиду недостаточного количества крупных многоцентровых плацебо-контролируемых сравнительных исследований различных классов антигипертензивных средств в этой популяции [2, 4].

Основными задачами лечения АГ у больных с ожирением является не только достижение целевого уровня АД, но и органопротективное действие лекарственных средств, а также возможность коррекции имеющихся метаболических расстройств. Благоприятное действие могут оказывать препараты с различными механизмами действия, патогенетически оправданными из которых являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β_1 -адреноблокаторы (β_1 -АБ) с особыми вазодилатирующими свойствами. Однако возможности современных антигипертензивных лекарственных препаратов в коррекции метаболических изменений, обусловленных дисбалансом адипокинов, остаются малоизученными.

Целью исследования явилось изучение особенностей фармакодинамических свойств современных антигипертензивных лекарственных средств у больных АГ в сочетании с ожирением.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включен 61 больной (женщин 27, мужчин 34) в возрасте от 29 до 70 лет с АГ I–III степени (по классификации РМОАГ/ВНОК, 2008) в сочетании с избыточной массой тела или ожирением I–III степени (по классификации ВОЗ, 1997). Возраст больных составил 52,0 (46,5; 59) года. Длительность АГ – 7 (3; 14) лет. У всех больных диагностировано абдоминальное ожирение: окружность талии в среднем составила 109,5±10,9 см; индекс массы тела (ИМТ) – 34,01 (30,83; 38,32) кг/м².

Не включались в исследование пациенты с вторичными формами АГ, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК (по классификации NYHA), печеночной, почечной недостаточностью, перенесшие инфаркт миокарда и инсульт в течение 6 мес до начала исследования, имеющие нарушения ритма сердца, требующие постоянной антиаритмической терапии, хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы в стадии обострения, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, противопоказания и непереносимость ингибиторов АПФ и β -АБ в анамнезе.

Группу лабораторного контроля при оценке уровня лептина, адипонектина и эндотелина-1 составили 20 больных с АГ и нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²).

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов.

Перед началом исследования отменяли предшествующую терапию ингибиторами АПФ и β -АБ. После «отмывочного периода» в 5–7 дней больных произвольным способом распределяли в одну из двух групп: принимавших зофеноприл в начальной дозе

15–30 мг один раз в день (n=32) и принимавших небиволол в начальной дозе 2,5–5 мг один раз в день (n=29). При недостаточном гипотензивном эффекте (АД > 140/90 мм рт.ст. или снижение АД менее 10% от исходного) предполагалась титрация дозы зофеноприла и небиволола; при невозможности наращивания дозы – добавление антагониста кальция или диуретика индапамида-ретард 1,5 мг. Пациенты продолжали терапию сопутствующих заболеваний в прежнем объеме. Длительность лечения и наблюдения составила 12 недель.

Статистически значимых различий по основным клинико-демографическим показателям между группами не было.

До и через 12 недель терапии всем больным проводили полное физикальное обследование с измерением антропометрических показателей. Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисного измерения АД методом Короткова и суточного мониторинга АД (СМАД). Мониторирование АД проводили неинвазивным регистратором BR-102 (Schiller, Швейцария) в течение 24 ч. Интервал измерений составлял 15 минут днем и 30 минут ночью. Оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), вариабельность САД и ДАД днем и ночью, степень ночного снижения САД и ДАД, тип суточного профиля.

Лабораторные исследования включали биохимическое исследование крови (общий холестерин (ХС), триглицериды, ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, калий, креатинин сыворотки крови). Для выявления нарушений углеводного обмена проводили пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы.

Активность лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора Leptin ELISA, DBC для лептина и набора Human Adiponectin ELISA, Biovendo для адипонектина. С целью оценки функции эндотелия определяли уровень активности эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21), Biomedica Gruppe.

На всех визитах проводили оценку переносимости терапии и регистрировали побочные эффекты.

Результаты исследований обработаны с помощью пакета программ «SPSS 11.5 for Windows». Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для показателей с негауссовским распределением количественные показатели представлены в виде медианы и процентилей Me (25; 75) (Me – медиана, 25, 75 – 25-й и 75-й процентиль). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна-Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Активность лептина, адипонектина и эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с ожирением, Ме (25; 75 процентиль)			
Группа больных	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	Эндотелин-1, фмоль/мл
В целом по группе (n=61)	20,3 (13,4; 38,4)	9,0 (5,9; 12,2)	0,38 (0,25; 0,89)
Контрольная группа (n=20)	9,5 (3,2; 22,3) p ₁ =0,003	12,6 (6,5; 20,9) p ₁ =0,08	0,30 (0,25; 0,59) p ₁ =0,044
Мужчины (n=34)	15,8 (8,9; 21,4)	7,6 (5,5; 10,7)	0,39 (0,26; 0,88)
Женщины (n=27)	35,8 (22,7; 55,1)	10,7 (7,6; 14,1)	0,38 (0,24; 1,26)
Женщины до менопаузы (n=8)	34,9 (21,5; 47,2)	6,4 (4,5; 9,8)	0,34 (0,22; 0,75)
Женщины после менопаузы (n=19)	37,8 (22,7; 56,6)	12,1 (10,1; 15,8)	0,38 (0,25; 1,11)
Курящие (n=24), муж. – 17, жен. – 7	18,1 (12,1; 27,7)	7,4 (4,7; 10,5)	0,89 (0,28; 1,41)
Некурящие (n=37) муж. – 17, жен. – 20	27,0 (18,0; 48,8)	10,0 (7,4; 13,9)	0,29 (0,25; 0,48)
Ожирение			
I степени (n=26)	18,8 (11,2; 29,9)	10,1 (5,4; 14,1)	0,28 (0,24; 0,54)
II степени (n=19)	34,2 (16,4; 55,1)	9,2 (6,9; 13,8)	0,41 (0,30; 0,99)
АГ			
I степени (n=27, м/ж – 13/14)	27,0 (16,4; 40,1)	9,4 (5,8; 13,8)	0,31 (0,24; 1,06)
II степени (n=28, м/ж – 16/12)	18,9 (11,4; 30,2)	8,8 (5,9; 10,6)	0,41 (0,26; 0,88)
Нормогликемия (n=25)	18,4 (10,0; 34,2)	7,6 (5,5; 10,7)	0,54 (0,25; 1,35)
Нарушения углеводного обмена (n=36)	26,7 (17,4; 40,6)	10,1 (7,3; 14,1)	0,36 (0,26; 0,92)

p₁ – различие между основной и контрольной группами

Результаты и обсуждение

В обследованной группе больных АГ I–III степени в сочетании с избыточной массой тела или ожирением выявлены клиничко-лабораторные особенности в виде нарушений суточного профиля АД (63,9% больных); нарушений углеводного и липидного обменов (59% и 90,2% больных соответственно); повышения концентрации лептина наряду со снижением уровня адипонектина (67% больных); повышения активности маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 (54% больных).

По результатам СМАД недостаточное ночное снижение АД («non-dipper») отмечено у 26 больных (42,6%), повышение АД в ночные часы («night-reaker») – у 10 больных (16,4%), избыточное ночное снижение АД («over dipper») – у 3 больных (4,9%). Нормальный суточный профиль с достаточным ночным снижением АД («dipper») выявлен лишь у 22 больных (36,1%).

Уровень глюкозы крови натощак в среднем составил 5,4 (4,9; 5,7) ммоль/л. Пероральный глюкозотолерантный тест показал, что нарушенная толерантность к глюкозе имела у 47,5% (29 чел.), нарушенная гликемия натощак – у 11,5% (7 чел.).

Среди нарушений липидного обмена преобладал Па тип гиперлипидемии по классификации ВОЗ, который определялся у 25 (41%) больных; Пв тип гиперлипидемии выявлен у 24 (39,3%) и IV тип у 4 (6,6%) больных. Уровень общего ХС составил 5,6 (4,9; 6,3) ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 3,4 (2,8; 4,2) ммоль/л, уровень триглицеридов – 1,7 (1,2; 2,5) ммоль/л.

При оценке активности адипокинов было выявлено, что у больных АГ в сочетании с ожирением исходный уровень лептина составил 20,3 (13,4; 38,4) нг/мл и статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе контроля 9,5 (3,2; 22,3) нг/мл (p=0,003). Активность адипонектина, наоборот, была снижена у больных АГ в сочетании с ожирением по сравнению с нормальными значениями и с группой контроля – 9,0 (5,9; 12,2) мкг/мл и 12,6 (6,5; 20,9) мкг/мл соответственно (p=0,08). Исходный уровень эндотелина-1

составил 0,38 (0,25; 0,89) фмоль/мл и достоверно превышал нормальные показатели (p=0,001), а также превышал значения, полученные в группе контроля (p=0,044) (табл. 1).

При изучении активности адипокинов у обследованных больных выявлены достоверные половые различия: уровень лептина у женщин (n=27) составил 35,8 (22,7; 55,1) нг/мл и был выше, чем у мужчин (n=34) – 15,8 (8,9; 21,4) нг/мл (p<0,01); активность адипонектина у мужчин по сравнению с женщинами была достоверно сниженной и составила 7,6 (5,5; 10,7) мкг/мл (у женщин – 10,7 (7,6; 14,1), p=0,02).

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязей уровней лептина, адипонектина и эндотелина-1 с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так, выявлена достоверная прямая связь концентрации эндотелина-1 с курением (r=0,409; p=0,002). Активность адипонектина сыворотки крови достоверно прямо коррелировала с возрастом обследованных больных (r=0,60; p<0,001), уровнем ХС липопротеидов высокой плотности (r=0,48; p<0,001), а концентрация лептина у обследованных больных достоверно коррелировала с женским полом (r=0,65; p=0,000) и ИМТ (r=0,36; p=0,004).

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты согласуются с положениями о том, что жировая ткань является не только складом неактивных триглицеридов, но и обладает паракринными свойствами. Уровень биологически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами, может меняться под воздействием различных факторов и ассоциированных с ожирением состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность и воспаление [7, 9, 19].

Антигипертензивная эффективность

Проведенное исследование показало сопоставимую антигипертензивную эффективность ингибитора АПФ зофеноприла и β₁-АБ небиволола у больных АГ в сочетании с ожирением, сопровождающуюся улучшением показателей суточного профиля АД. Через 12 недель лечения целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) до-

Таблица 2

Влияние зофеноприла и небиволола на показатели суточного мониторирования АД (M±σ или Me (25; 75 процентиль))

Показатели	Зофеноприл (n=32)		Небиволол (n=29)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
САД ср/дн, мм рт. ст.	142,4±14,3	134,4±14,7*	139,1±12,5	134,1±13,2*
ДАД ср/дн, мм рт. ст.	89,2±10,8	84,9±11,3*	89,9±9,4	83,6±8,2*
САД ср/ночн, мм рт. ст.	131,2±17,7	118,9±15,4*	127,4±16,7	121,4±15,9*
ДАД ср/ночн, мм рт. ст.	77,1±13,3	69,9±10,7*	77,8±12,7	72,8±9,9*
САД ср/сут, мм рт. ст.	138,8±14,2	129,8±13,9*	135,5±13,1	130,4±13,4*
ДАД ср/сут, мм рт. ст.	85,1±10,5	80,6±10,6*	86,1±9,9	80,7±8,5*
ИВ САД дн., %	57 (23,2; 80)	28 (12; 63,2)*	39 (28,5; 67)	23, (15; 56)*
ИВ ДАД дн., %	40,5 (18,7; 64,9)	24 (13,5; 52)*	48 (28; 68,5)	26 (11; 47)*
ИВ САД ночн., %	79,5 (45,7; 99)	31,5 (18; 78,5)*	69 (37; 89)	45 (8; 83)*
ИВ ДАД ночн., %	70,8 (33; 89)	40,5 (18; 68)*	65 (41,5; 89,5)	58 (29; 83)
ИВ САД сут., %	64,5 (40; 78)	31 (14,5; 57,5)*	47 (30,5; 68)	38 (14; 65)*
ИВ ДАД сут., %	48,5 (27,2; 72,2)	26 (17; 54)*	50 (35; 69,5)	38 (17; 49)*
Вариабельность САД дн., мм рт.ст.	15,6 (12,8; 17,5)	15,3 (12,5; 7,3)	14,3 (13,1; 16,4)	13,2 (9,7; 16,7)
Вариабельность ДАД дн., мм рт.ст.	12,7 (10,0; 15,2)	11,5 (10,1; 3,9)	10,9 (8,9; 13,4)	9,5 (8,0; 12,5)
Вариабельность САД ночн., мм рт.ст.	11,8 (9,8; 13,8)	11,5 (9,5; 13,3)	11,7 (8,7; 14,8)	10,6 (8,7; 12,5)
Вариабельность ДАД ночн., мм рт.ст.	10,3 (7,9; 11,5)	8,9 (8,5; 11,5)	9,9 (8,2; 11,5)	8,8 (6,7; 10,9)
Степень ночного снижения АД, %	7,3 (4,0; 14,6)	12,1 (6,0; 16,3)	11,6 (6,7; 20,6)	12,4 (7,7; 18,5)

*p<0,05; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИВ – индекс времени

стигнут у 72% больных, принимавших зофеноприл, и у 79% больных, принимавших небиволол. Степень снижения АД по данным офисного измерения составила -16,3 и -16,4 мм рт.ст. соответственно для САД и -5,8 и -11,4 мм рт.ст. для ДАД (p<0,05).

По результатам СМАД снижение среднедневного САД составило -8,0 и -5,0 мм рт.ст., среднедневного ДАД -4,3 и -6,2 мм рт.ст., средненочного САД -12,3 и -6,0 мм рт.ст., средненочного ДАД -7,2 и -5,0 мм рт.ст., среднесуточного САД -9,0 и -5,1 мм рт.ст., среднесуточного ДАД -4,5 и -5,4 мм рт.ст. соответственно (p<0,05 внутри группы, p>0,05 между группами). Кроме того, достоверно снизились показатели индекса времени гипертонической нагрузки во все временные интервалы (табл. 2).

Через 12 недель лечения количество больных с нормальным суточным профилем увеличилось на 20,7% в группе зофеноприла и на 16,4% в группе небиволола, тогда как доля больных с нарушениями суточного профиля уменьшилась: «non-dipper» на 14,9% и 11,7% соответственно, «night-peaker» – на 7,6% и 4,2% соответственно (рис. 1).

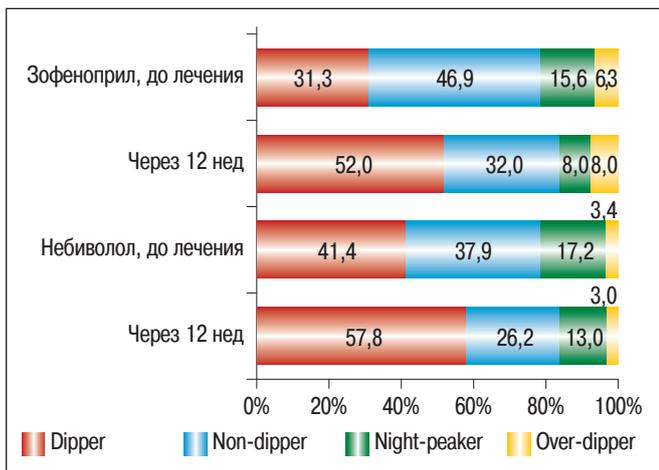


Рис. 1. Влияние зофеноприла и небиволола на суточный профиль АД больных АГ в сочетании с ожирением.

Частота сердечных сокращений достоверно не изменилась в группе зофеноприла (72,5±10,9 исходно и 69,0±7,3 в минуту через 12 недель, p>0,05) и снизилась достоверно у больных, получавших небиволол (76,1±9,6 исходно и 63,4±6,2 в минуту через 12 недель, p<0,05).

Влияние антигипертензивной терапии на активность лептина, адипонектина и эндотелина-1

Под влиянием зофеноприла выявлено достоверное снижение уровня лептина с 18,7 (12,8; 34,0) до 17,5 (12,5; 30,6) нг/мл (p=0,001) (рис. 2). При этом значимое снижение отмечено в подгруппе женщин без нарушений углеводного обмена (22,1 (19,2; 31,3) нг/мл до лечения и 18,6 (15,3; 29,3) нг/мл через 12 недель, p=0,05). Активность лептина под влиянием небиволола имела тенденцию к снижению (24,7 (14,3; 47,1) исходно и 23,8 (13,6; 40,3) нг/мл через 12 недель, p=0,34) (рис. 2).

Также выявлена тенденция к повышению уровня адипонектина в группе больных, получавших зофеноприл с 10,4 (7,5; 14,1) до 13,6 (6,5; 17,7) мкг/мл (p=0,12). Значимое повышение уровня адипонектина отмечено у женщин (12,2 (9,7; 15,2) до лечения и 13,9 (11,5; 16,9) мкг/мл через 12 недель, p=0,03). Динамика активности у мужчин не достигла статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к повышению его уровня (8,9 (7,4; 13,3) до и 10,6 (6,3; 18,0) мкг/мл после терапии, p=0,73). Концентрация адипонектина в группе больных, получавших терапию небивололом, имела недостоверную тенденцию к снижению у женщин, статистически значимое снижение отмечалось в подгруппе мужчин (6,2 (5,3; 9,6) исходно и 4,8 (5,3; 9,6) мкг/мл через 12 недель, p=0,001).

В обеих группах лечения уменьшилась концентрация маркера ЭД эндотелина-1. При корреляционном анализе выявлена достоверная прямая связь между степенью снижения концентрации эндотелина-1 и степенью снижения САД (r=0,404, p=0,041).

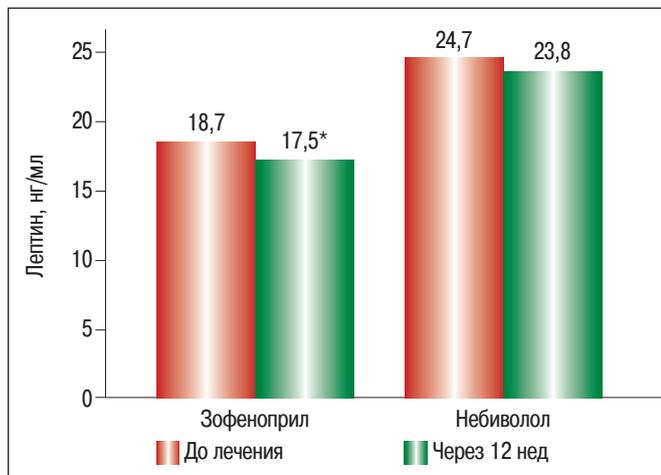


Рис. 2. Влияние зофеноприла и небиволола на уровень лептина у больных АГ в сочетании с ожирением (* $p < 0,05$).

У больных, получавших зофеноприл, активность эндотелина-1 снизилась с 0,38 (0,25; 1,03) до 0,34 (0,14; 0,88) фмоль/мл ($p = 0,05$) (рис. 3). Значимое снижение концентрации эндотелина-1 отмечено у больных ожирением I степени (0,26 (0,21; 0,86) до 0,18 (0,10; 0,74) фмоль/мл через 12 недель, $p = 0,04$), а также у больных с нарушениями углеводного обмена (0,38 (0,26; 1,03) до 0,28 (0,10; 0,46) фмоль/мл через 12 недель, $p = 0,02$).

Под влиянием терапии небивололом концентрация эндотелина-1 уменьшилась с 0,37 (0,25; 0,89) до 0,27 (0,18; 0,83) фмоль/мл ($p = 0,001$) (рис. 3). Значимое снижение отмечено во всех проанализированных подгруппах: у мужчин ($p = 0,008$), у курящих ($p = 0,008$), некурящих (0,043), при ожирении I степени ($p = 0,018$), АГ I степени ($p = 0,027$) и II степени ($p = 0,012$), у больных с нарушениями углеводного обмена ($p = 0,012$) и с нормальными показателями гликемии ($p = 0,028$).

Таким образом, по влиянию на уровень эндотелина-1 β_1 -АБ небиволол превосходил ингибитор АПФ зофеноприл: снижение концентрации эндотелина-1 составило $\Delta = -0,1$ и $-0,04$ фмоль/мл соответственно ($p < 0,05$). Эти данные имеют важное практическое значение и свидетельствуют о том, что β_1 -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами не только не ухудшает функцию эндотелия, но и превосходит препарат из группы ингибиторов АПФ, признанных лекарственными средствами с наибольшим влиянием на ЭД.

Влияние антигипертензивной терапии на активность адипокинов и на маркер эндотелиальной дисфункции эндотелин-1 проявлялось независимо от выраженности антигипертензивного действия препаратов.

В группе больных, достигших целевого уровня АД, выявлена положительная динамика активности изученных адипокинов под влиянием 12-недельной антигипертензивной терапии. Так, уровень лептина

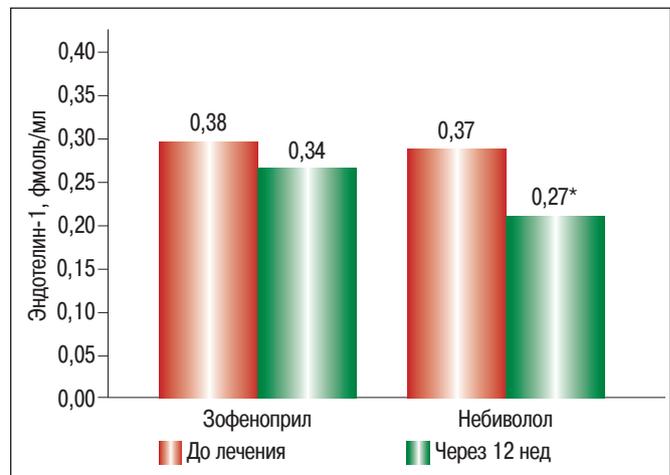


Рис. 3. Влияние зофеноприла и небиволола на уровень эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с ожирением (* $p < 0,05$).

достоверно снизился с $30,6 \pm 3,6$ до $24,3 \pm 2,2$ нг/мл ($p = 0,047$), активность эндотелина-1 снизилась достоверно с $0,65 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$ фмоль/мл ($p = 0,001$). Динамика активности адипонектина была недостоверной.

В группе больных, не достигших целевого уровня АД, уровень лептина также снизился, отмечалась тенденция к повышению уровня адипонектина, а также тенденция к снижению активности эндотелина-1.

Не выявлено достоверной динамики показателей углеводного, липидного обмена, уровня калия и креатинина сыворотки крови, что свидетельствует о безопасности и благоприятном метаболическом профиле зофеноприла и небиволола.

Ни один больной не выбыл из исследования в обеих группах из-за побочных эффектов.

Выводы

1. У больных АГ в сочетании с ожирением имеется ряд особенностей, таких как высокая частота нарушений суточного профиля АД, сопутствующие нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак), а также повышенный уровень эндогенного вазоконстриктора эндотелина-1, нарушения активности адипокинов лептина и адипонектина. Указанные особенности во многом обусловлены общими для этих двух состояний особенностями патогенеза и нейрогуморального статуса, в частности активацией САС и РААС.
2. Рациональная и патогенетически оправданная фармакотерапия с использованием ингибиторов АПФ (зофеноприл) или β_1 -АБ с высокой кардиоселективностью (небиволол), помимо антигипертензивного действия, позволяет воздействовать на имеющиеся негативные кардиометаболические эффекты активации адипоцитов и подавлять активность маркера ЭД эндотелина-1.

1. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, №3. – С. 309–314.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7(6), Приложение 2.
3. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Искова Х.В. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2009. – №1. – С. 51–58.
4. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8 (1). – С. 88–98.
5. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 456с.
6. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T. et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension // Am J Hypertens. – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 72–75.
7. Berg A.N., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease // Circ Res. – 2005. – Vol. 96, №9. – P. 939–949.
8. Dyer A.R. et al. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Finding for the 10,079 persons in the INTERSALT Study // Am J Epidemiol. – 1990. – Vol. 131. – P. 589–596.
9. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // J Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 115, №5. – P. 911–919.
10. Hall J., Zappe D., Alonso-Galicia M. et al. Mechanism of obesity-induced hypertension // News Physiol Sci. – 1996. – Vol. 11. – P. 255–261.
11. Hall J.E., Brands M.W., Hildebrandt D.A. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension // Braz J Med Biol Res. – 2000. – Vol. 33. – P. 605–618.
12. Haynes W.G. Role of leptin in obesity-related hypertension // Exp Physiol. – 2005. – Vol. 90(5). – P. 683–688.
13. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham heart study // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.
14. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 1318–1323.
15. Mather K.J., Mirzamohammadi B., Lteif A. et al. Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3517–3523.
16. Messerli F.H., Christie B., DeCarvalho J.D. et al. Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity // Arch Intern Med. – 1981. – Vol. 141. – P. 81–85.
17. Mokdad A.N., Serdula M.K., Dietz W.H. et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998 // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 1519–1522.
18. Obesity – preventing and managing the global epidemic: WHO Technical Report Series 894. – Geneva, 2000.
19. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 1537–1545.
20. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – Vol. 364 (Issue 9438). – P. 937–952.

Ошорова С.Д.	аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова E-mail: o_svetta77@mail.ru
Романцова Т.И.	д.м.н., профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова E-mail: romantsovatianna@rambler.ru
Морозова Т.И.	д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова E-mail: temorozova@gmail.com