

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Научное общество
по проблемам
женского здоровья



Всероссийское
научное общество
кардиологов

Журнал
«Проблемы женского
здоровья»
зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору
за соблюдением
законодательства
в сфере массовых
коммуникаций
и охране культурного
наследия
Регистрационный
номер
ПИ №ФС77-24590
от 6 июня 2006 г.

Журнал является
рецензируемым
изданием

Перепечатка статей
возможна только
с письменного
разрешения
издательства

Редакция не несет
ответственности
за содержание
рекламных материалов

Периодичность издания
4 раза в год

Установочный тираж
10 000 экз.

Дизайн и верстка
Н.В. Васильева
С.В. Васильев

Учредитель и издатель
ООО «Компания
Медиком»

Адрес: 127473
Москва, а/я 82

Телефон: (499) 972-9645
Факс: (499) 978-1676
E-mail: redakciya@gzrf.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Г. ГЛЕЗЕР

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю.Б. Белоусов
В.Ю. Богачев
Т.Г. Вознесенская
И.И. Дедов
Т.Ю. Демидова
О.А. Кисляк
В.И. Кулаков
С.С. Родионова
Р.И. Стрюк
З.А. Суслина
Е.В. Уварова
О.В. Шарапова
С.А. Шальнова
М.В. Шестакова
И.Е. Чазова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш (Тюмень)
Ю.Н. Беленков (Москва)
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
Е.В. Казакевич (Архангельск)
Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)
В.А. Кузнецов (Тюмень)
А.Д. Куимов (Новосибирск)
Н.П. Лямина (Саратов)
Р.Г. Оганов (Москва)
Л.Т. Пименов (Ижевск)
С.И. Терешенко (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Научный редактор
Р.Т. Сайгитов

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society
of women's health
problems**



**Society
of cardiology
of Russian Federation**

Founder
and Publisher

«**Medicom
Company**»

Post office:
p/o box 82
Moscow, Russia,
127473

Phone:
+ 7 (499) 972-96-45

Fax:
+7 (499) 978-16-76

E-mail:
redakciya@gzrf.ru

**EDITOR-IN-CHIEF
M.G. GLEZER**

**DEPUTY EDITOR
F.T. Ageev**

EDITORIAL BOARD

Yu.B. Belousov
V.Yu. Bogachev
T.G. Voznesenskaya
I.I. Dedov
T.Yu. Demidova
O.A. Kislyak
V.I. Kulakov
S.S. Rodionova
R.I. Stryuk
Z.A. Suslina
E.V. Uvarova
O.V. Sharapova
S.A. Shal'nova
M.V. Shestakova
I.E. Chazova

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash (Tyumen)
Yu.N. Belenkov (Moscow)
S.A. Boldueva (St.-Petersburg)
E.G. Volkova (Chelyabinsk)
E.V. Kazakevich (Arkhangelsk)
L.I. Katelnitskaya (Rostov-on-Don)
V.A. Kuznetsov (Tyumen)
A.D. Kuimov (Novosibirsk)
N.P. Lyamina (Saratov)
R.G. Oganov (Moscow)
L.T. Pimenov (Izhevsk)
S.I. Tereshenko (Moscow)
E.V. Shlyahto (St.-Petersburg)

**Research Editor
R.T. Saygitov**

**Managing Editor
T.V. Solov'eva**

СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

Мария Генриховна Глезер..... 5

ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо..... 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.В. Скибицкий, Ю.Н. Медведева

Хирургический климакс: особенности формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений..... 8

Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер

Гипергликемия как фактор риска у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом..... 14

ЛЕКЦИИ

Н.А. Новикова, М.Ю. Гиляров, Е.Г. Сорокина

Некоторые особенности течения и фармакотерапии нарушений ритма сердца у женщин..... 20

О.М. Драпкина

Изолированная систолическая гипертензия. Терапевтические аспекты..... 26

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.Г. Пивонова, И.В. Фомин

Артериальная гипертензия беременных: прогноз и стратегия лечения..... 33

М.Г. Глезер

Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение I..... 40

О.Л. Барбараш, Е.Ю. Якушева, Е.В. Тавлуева, Н.А. Барбараш

Факторы, определяющие прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца 57

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.В. Бадюкин

Остеоартроз в практике врача-терапевта 65

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Памяти академика В.И. Кулакова..... 71

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов..... 72

CONTENTS

ANNIVERSARY

Maria Genrihovna Glezer.....	5
------------------------------	---

INFORMATION

Letters to the readers.....	6
-----------------------------	---

ORIGINAL ARTICLES

V.V. Skibitskii, Yu.N. Medvedeva

Surgical menopause: the features of forming cardiovascular and metabolic disorder.....	8
--	---

R.T. Saygitov, M.G. Glezer

Hyperglycemia as risk factor in men and women with acute coronary syndrome.....	14
---	----

LECTURES

N.A. Novikova, M. Yu. Gilyarov, E.G. Sorokina

Clinical course and pharmacotherapy of cardiac arrhythmias in women.....	20
--	----

O.M. Drapkina

Treatment of isolated systolic hypertension.....	26
--	----

REVIEWS

N.G. Pivonova, I.V. Fomin

Arterial hypertension in pregnant women: prognosis and treatment strategy.....	33
--	----

M.G. Glezer

Antihypertensive therapy and diabetes mellitus.....	40
---	----

O.L. Barbarash, E. Yu. Yakusheva, E.V. Tavlyeva, N.A. Barbarash

Risk factors in women with ischemic heart diseases	57
--	----

DOCTOR'S GUIDE

V.V. Badokin

Osteoarthritis in therapist's practice	65
--	----

OBITUARY

In memoriam of Vladimir Ivanych Kulakov.....	71
--	----

INFORMATION

Instructions for Authors.....	72
-------------------------------	----

МАРИЯ ГЕНРИХОВНА ГЛЕЗЕР



21 мая 2007 года исполнилось 55 лет со дня рождения известного ученого в области кардиологической науки, доктора медицинских наук, профессора Марии Генриховны Глезер.

Окончив в 1975 году II Московский государственный медицинский институт им. Н.И.Пирогова (ныне Российский государственный медицинский университет), Мария Генриховна работала врачом-терапевтом в ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова. С 1978 по 1988 год она – научный сотрудник в НИИ по биологическим испытаниям химических соединений на базе кардиологических отделений ГКБ №33 и ГКБ №7. С 1988 по 1997 год Мария Генриховна была ассистентом, а затем с 1993 г. – доцентом кафедры внутренних болезней №2 Московского медико-стоматологического института (ныне Московский медико-стоматологический университет). С 1997 года возглавляет лабораторию функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, созданную Московской медицинской академией им. И.М.Сеченова совместно с ГКБ №59. С 1998 по 2003 год она одновременно являлась профессором кафедры гематологии и гериатрии ФППО ММА им. И.М.Сеченова. С 2003 года по настоящее время профессор кафедры профи-

лактической и неотложной кардиологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова.

В 1982 году М.Г. Глезер защитила кандидатскую диссертацию по специальности «внутренние болезни и кардиология» на тему «Применение нагрузочных проб для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у больных сахарным диабетом». В 1993 году защитила докторскую диссертацию по специальности «клиническая фармакология и кардиология» на тему «Оптимизация лечения нарушений ритма сердца».

Мария Генриховна Глезер – автор более 300 научных работ, в том числе монографий, справочников, учебных пособий, руководств.

В круг научных интересов М.Г.Глезер входит оптимизация дозирования лекарственных препаратов на основе изучения их фармакодинамики и фармакокинетики. Для научно-исследовательской деятельности характерно взаимодействие с практическим здравоохранением.

Под руководством М.Г.Глезер защищены семь кандидатских и одна докторская диссертации.

Интенсивную научно-исследовательскую и лечебную работу М.Г.Глезер сочетает с большой организационной деятельностью. Она является Президентом Московского Научного общества по проблемам женского здоровья; председателем рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по проблемам женского здоровья; членом Правления Московского городского общества терапевтов, сопредседателем секции кардиологии и клинической фармакологии, главным редактором журнала «Проблемы женского здоровья», на протяжении многих лет – заместителем главного редактора журнала «Клиническая геронтология», членом редколлегии журналов «Сердце», «Клиническая фармакокинетика», «Кардиоваскулярная профилактика и терапия».

М.Г.Глезер – лауреат премии города Москвы 2006 года в области медицины, награждена грамотой Департамента здравоохранения города Москвы.

Мария Генриховна является высококвалифицированным врачом-кардиологом, чутким и внимательным к пациентам. Ее отличают обаяние, отзывчивость и доброжелательность, внимание к нуждам сотрудников вверенной ей лаборатории, их научному и профессиональному росту.

Редколлегия журнала «Проблемы женского здоровья», друзья и коллеги сердечно поздравляют Марию Генриховну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, долгих лет жизни и творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения.

II Всероссийская конференция

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Москва, 7–8 февраля 2008 года

Российская академия государственной службы при Президенте РФ (РАГС)
(Москва, проспект Вернадского, 84)

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

Тематика конференции (темы для обсуждения):

- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, эндокринных заболеваний;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- возможности применения хирургических методов лечения;
- организационные вопросы.

Научная программа конференции включает научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, пленарные доклады, лекции.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (Организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов) — до **20 декабря 2007 года** — *1200 рублей*, с **20 декабря** — *1500 рублей*. Опубликование тезисов (одна работа) — *400 рублей*. Сумма не включает стоимость сборника тезисов.

ВНИМАНИЕ!

Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты

Получатель платежа:

ООО «Медикал Комьюникейшнз»

Р/С 40702810300001000802 в ЗАО КБ «Юникбанк»

К/С 30101810100000000668

БИК 044585668 ИНН / КПП 7732502259 / 773201001

ОГРН 1047796658634 ОКПО 74143181

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

Тезисы

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее **20 декабря 2007 г.** по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

Адрес: 127473 Москва, а/я 82. E-mail: pjz2008@gzrf.ru

Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А 4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.

2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки, полное официальное название учреждения без сокращений и город.

3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.

4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, Петров-Москва, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 20 декабря 2007 г., а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Проживание

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться по телефону Оргкомитета к **Иноземцевой Елене Владимировне**. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони (25% стоимости номера). Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации: одноместный номер повышенной комфортности – *2500 рублей*, одноместный номер – *1800 рублей*, место в двухместном номере – *1000 рублей*, для граждан других государств – *на 50% дороже*.

Адрес оргкомитета: **127473 Москва, ул. Достоевского, 31/33, корпус А, 7 этаж**

Контактный телефон: **(499) 972-9612**

E-mail: **pjz2008@gzrf.ru**

Официальный сайт: **http://www.gzrf.ru**

ХИРУРГИЧЕСКИЙ КЛИМАКС: ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

РЕЗЮМЕ

У 80 женщин исследовали структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также метаболические нарушения, развивающиеся после хирургического климакса (средний период наблюдения — 5,5 лет). Установлено, что структурно-функциональные изменения ЛЖ (эксцентрическая гипертрофия, псевдонормальный тип диастолической дисфункции) развиваются через год после операции. Указанные нарушения часто сочетаются с развитием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипокINETического типа гемодинамики и недостаточного снижения артериального давления в ночные часы. Выявленные особенности течения хирургического климакса указывают на необходимость наблюдения таких больных кардиологом в течение первого года после операции.

Ключевые слова: климакс, гипертрофия миокарда, инсулинорезистентность.

ABSTRACT

Structural and functional condition of left ventricle myocardium (LVM) and metabolic disorder, developing after surgical menopause (mean period of observation 5,5 years) was examined in 80 women. It was established, that structural and functional change of LV developed one year later after surgical operation (eccentric hypertrophy, pseudonormal type of diastolic dysfunction). These disturbances often combined with developing of abdominal obesity, insulin resistance, hypokinetic type of hemodynamics and deficient decrease of night-time arterial pressure. The discovered features of surgical menopause indicated on the necessity of observations these patients by cardiologist during for the first year after surgical operation.

Key words: menopause, cardiac hypertrophy, insulin resistance.

**В.В.Скибицкий,
Ю.Н.Медведева**

Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Краснодар



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Медведева
Юлия Николаевна,**
кафедра госпитальной
терапии Кубанского
государственного
медицинского
университета

Адрес: 350063
Краснодар,
ул. Седина, 4

Согласно прогнозам, к 2015 году 46% населения Земли будут составлять женщины старше 45 лет [1]. Известно, что в этой возрастной группе не только широко распространены заболевания женской половой сферы, но и сохраняется радикальный подход к объему гинекологических операций. По данным разных авторов, частота одномоментного удаления матки и яичников колеблется от 20 до 60% [2–4]. Выключение функции яичников приводит к ухудшению качества жизни женщин, а также обуславливает глубокие метаболические изменения, в первую очередь — нарушение чувствительности к инсулину [5]. Среди патологии внутренних органов при хирургическом климаксе лидируют сердечно-сосудистые заболевания [6]. Установлено, что двусторонняя резекция яичников приводит к росту риска возникновения ИБС в 1,7 раза [7], повышению частоты сердечно-сосудистых заболеваний — в 2–4 раза по сравнению с женщинами того же возраста с сохраненными яичниками [8]. Кроме того, известно, что риск возникновения кардиоваскулярных осложнений значительно повышается при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и его диастолической дисфункции [9, 10].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение динамики формирования и взаимосвязи развития кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин в хирургическом климаксе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 женщин в хирургическом климаксе, перенесших удаление матки и придатков; средний возраст — 52 (48–55) года. Оперативное вмешательство осуществлялось у 37 (46,25%) женщин по поводу онкологического процесса I–II стадии, у 30 (37,5%) — в связи с имеющейся миомой матки с быстрым ростом или геморрагическим синдромом и гистологически подтвержденными изменениями яичников, у 13 (16,25%) обследованных — из-за наличия гнойно-воспалительных изменений матки

и придатков. Все женщины обследовались перед предстоящей операцией, спустя 6 мес от момента хирургического вмешательства, через один год и затем каждые 6 мес. Срок наблюдения составил в среднем 5,5 лет. Ни одна из пациенток, вошедших в исследование, заместительную гормональную терапию не получала.

Всем больным проводили физикальное обследование с контролем офисных значений артериального давления. Осуществляли антропометрические измерения с вычислением индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). С учетом сагиттального диаметра туловища (СДТ, см), являющегося наиболее информативным маркером количества висцерального жира, рассчитывали объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ, л) [11].

Определяли липидный спектр крови, проводили глюкозотолерантный тест. Исследовали содержание иммунореактивного инсулина и С-пептида натощак. Инсулинорезистентность (ИР) диагностировали с учетом индекса Саго при значении показателя менее 0,33 [12].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью системы «TONOPORT V» (Германия). Выделяли четыре типа кривых АД: «dipper» – физиологический, «non-dipper» – недостаточное снижение АД ночью, «over-dipper» – чрезмерное снижение АД ночью, «night-picker» – ночная гипертензия [13].

При наличии у обследованных абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии диагностировали метаболический синдром [14]. У некоторых пациенток помимо этих признаков выявлялись нарушения толерантности к углеводам или сахарный диабет II типа.

Структурно-функциональные параметры миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали эхокардиографически (ЭХО-КГ) с помощью аппарата «Combison-420» (Австрия). Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), задней стенки ЛЖ (ЗС, мм), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, см), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²).

Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ, превышающем 110 г/м² [15]. Выделяли варианты ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия [16].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью доплер-эхокардиографии. Определяли

Е/А – отношение пиковых скоростей и время изоволюметрического расслабления (ВИР). Выделяли гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции ЛЖ. Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), возрастные нормы и типы гемодинамики определяли по стандартным таблицам [17].

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS 10.0. Числовые данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение независимых выборок осуществляли по непараметрическим критериям Манна-Уитни (количественные признаки) и тесту χ^2 (качественные). Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента Спирмана (r) с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении подгрупп пациенток с различной причиной пангистерэктомии не было выявлено статистически значимых отличий по изучаемым параметрам. До пангистерэктомии у 53 (66,25%) женщин была выявлена избыточная масса тела. Признаков метаболического синдрома не было, АД и показатели структурно-функционального состояния ЛЖ были нормальными (табл. 1).

Через 6 мес после пангистерэктомии у лиц с исходно нормальной массой наблюдалось ее увеличение у 18 (8 человек имели избыточную массу тела, 10 – ожирение I степени) и у 9 женщин масса тела не изменилась. У пациенток с исходно избыточной массой тела ИМТ стал соответствовать I степени ожирения. В целом абдоминальный тип ожирения выявлен у 63 (78,7%) женщин. Показатели углеводного и липидного обмена не изменились. У 48 (60%) женщин зафиксирована артериальная гипертензия, у 40 (50%) – отмечено нарастание ИММЛЖ, у 20 (25%) – выявлен ригидный тип диастолической дисфункции.

К концу первого года наблюдения избыточная масса тела зафиксирована еще у 3 (3,75%) обследованных, абдоминальное ожирение – у 68 (85%) женщин. У 68 (85%) пациенток уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) достоверно ($p < 0,05$) увеличился, что свидетельствует о развитии дислипидемии в ранние сроки после пангистерэктомии. Концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) уменьшилась, но не достоверно. Еще у 9 (11,25%) женщин развилась артериальная гипертензия, и, соответственно, через год она регистрировалась уже у 57 (71,25%) женщин. Важно, что, по данным СМАД, у 56 (70%) женщин бы-

Антропометрические, биохимические данные и структурно-функциональные показатели левого ЛЖ у женщин до пангистерэктомии и через пять лет после операции

Показатель	До операции	Через 5 лет после операции
ИМТ, кг/м ²	28,0 (25,0–30,0)	29,0 (27,0–32,0)***
ОТ/ОБ	0,8 (0,8–0,86)	0,85 (0,82–0,9)***
СДТ, см	22,0 (20,0–25,0)	25,0 (23,0–28,0)**
ВЖТ, л	6,04 (4,5–8,0)	7,5 (6,0–8,96)***
САД, мм рт. ст.	120,0 (115,0–120,0)	140,0 (130,0–160,0)***
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (70,0–80,0)	90,0 (80,0–100,0)***
ХС, ммоль/л	4,9 (4,7–5,0)	5,7 (5,2–6,3)***
ТГ, ммоль/л	0,89 (0,84–0,95)	1,70 (1,25–1,85)***
ЛПНП, ммоль/л	3,92 (3,0–4,7)	4,09 (3,7–4,8)***
ЛПВП, ммоль/л	1,03 (0,95–1,27)	1,01 (0,93–1,18)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,7 (4,2–5,0)	5,4 (3,9–6,1)*
Глюкоза через 2 ч после еды, ммоль/л	5,15 (4,8–5,3)	5,8 (4,22–8,0)*
Инсулин, мкМЕ/мл	7,5 (10,0–18,0)	14,6 (11,6–28,0)***
Индекс Саго	0,44 (0,41–0,6)	0,32 (0,21–0,39)***
ИММЛЖ, г/м ²	96,0 (90,0–107,0)	132,13 (108,0–144,4)**
ОТС	0,34 (0,3–0,4)	0,40 (0,38–0,42)*
Е/А	0,9 (0,9–1,1)	1,14 (1,11–1,17)*
ВИР, мс	77 (70,0–90,0)	90,0 (90,0–110,0)*
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1620 (1418,7–1826,0)	1738 (1458,4–2032,3)*

Примечания.

Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сокращения даны в тексте статьи. Наличие достоверного (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$) различия по сравнению с показателями до пангистерэктомии.

ли высокие скорость и величина утреннего подъема АД, что четко коррелировало с проявлениями метаболического синдрома ($r = 0,65–0,90$; $p < 0,05$) и у 38 (47,5%) женщин тип суточной кривой носил характер «non-dipper» (см. рис.).

Следует особо отметить, что у 9 из 18 женщин с нормальным АД в этот период были обнаружены высокие величина и скорость утреннего подъема АД, а также высокая вариабельность АД. Обращало на себя внимание, что у 4 женщин были изменения суточного профиля типа «non-dipper», у 4 – «over-dipper». Это позволяет сделать заключение о том, что пациентки в хирургическом климаксе представляют группу риска по возникновению сосудистых осложнений, так как даже в пределах нормальных значений АД, наряду с высокой вариабельностью, величиной и скоростью утреннего подъема АД у них регистрируются нарушения суточного профиля АД, аналогичные тем, которые встречаются при артериальной гипертензии.

У 19 (23,75%) обследованных к концу первого года наблюдения зарегистрирована эксцентричес-

кая ГЛЖ и у 4 пациенток – концентрическое ремоделирование ЛЖ, сопровождавшееся диастолической дисфункцией. Выявлена корреляционная взаимосвязь между эксцентрической гипертрофией ЛЖ абдоминальным вариантом ожирения, инсулинорезистентностью, суточной кривой АД типа

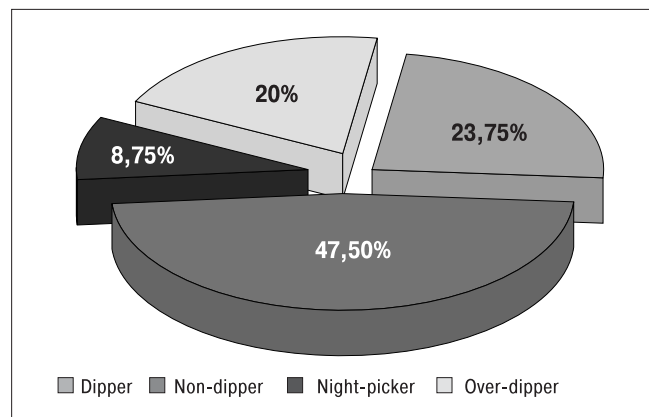


Рисунок. Количество женщин (в %) с различными типами суточных кривых АД в хирургическом климаксе ($n = 80$)

«non-dipper» и гипокINETическим вариантом гемодинамики (табл. 2). Одной из возможных причин более частого возникновения эксцентрической ГЛЖ у пациенток в хирургическом климаксе может быть присоединение к неполному метаболическому синдрому (чаще всего это абдоминальное ожирение и гиперлипидемия) третьего компонента – артериальной гипертензии. Основными механизмами, приводящими к формированию артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома, являются, по-видимому, повышение активности симпатической нервной системы, а также задержка в организме натрия и воды и относительный гиперальдостеронизм [18–20], что влечет за собой перегрузку объемом и, как следствие, перестройку ЛЖ по эксцентрическому типу. Преобладание эксцентрической ГЛЖ у пациенток в хирургическом климаксе может быть обусловлено и высокой вариабельностью АД [21]. Концентрическое ремоделирование ЛЖ прямо коррелировало с показателями глюкозо-инсулинового гомеостаза и гипокINETическим типом гемодинамики (см. табл. 2).

Через три года после хирургического вмешательства у 71 (88,7%) пациентки ИМТ и отношение ОТ/ОБ соответствовали абдоминальному ожирению, у 9 – они были в пределах нормы.

В сроки от 24 до 36 месяцев после операции у 24 (30%) человек выявлены нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа. У 34 (42,5%) пациенток обнаружена ГЛЖ: у 23 человек – эксцентрическая и у 11 – концентрическая. Концентрическая ГЛЖ регистрировалась у пациенток, имевших абдоминальное ожирение, гиперинсулинемию, профиль АД типа «night-picker» и гиперкинетический тип гемодинамики. Всего по результатам ЭХО-КГ в общей выборке ремоделирование ЛЖ было диагностировано у 57 (71,25%)

пациенток, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 67 (83,75%) с преобладанием псевдонормального варианта у 2/3 женщин. Следует также отметить, что у 10 женщин ГЛЖ развивалась на фоне нормальных цифр АД. У этих пациенток имелись избыточная масса тела и атерогенные изменения липидного спектра при доказанной инсулинорезистентности, что позволило диагностировать у них неполный метаболический синдром [22]. Этот факт подтверждает значимость в изменении структурно-геометрического состояния ЛЖ не только гемодинамических факторов, но и инсулинорезистентности, которая, вероятно, играет ключевую роль в возникновении ГЛЖ у данной категории больных. Показано, что неотъемлемое следствие инсулинорезистентности – гиперинсулинемия является фактором, способствующим гипертрофии кардиомиоцитов [23, 24]. Кроме того, у 10 пациенток диастолическая дисфункция ЛЖ обнаружена при неизменной его геометрии. Одним из механизмов ее возникновения у женщин без ГЛЖ может являться повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, как известно, характерна для метаболического синдрома. Альдостерон способствует накоплению коллагена I и III типов, обуславливая его избыточную «жесткость» [25].

Таким образом, пангистерэктомия, вероятно, создает предпосылки для быстрого развития метаболического синдрома, что многократно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Среди обследованных у 53 (66,25%) человек в раннем периоде хирургического климакса (первые 2–3 года после операции) развивалось сочетание АГ, абдоминального ожирения, гиперлипидемии и нарушений углеводного обмена, то есть полный метаболический синдром. У всех этих пациенток индекс Саго оказался ниже 0,33. Лишь у 5 (6,25%)

Таблица 2

Коэффициенты корреляции параметров структурно-функционального состояния левого желудочка с антропометрическими, гемодинамическими параметрами и индексом Саго

Показатель	ИМТ		ОТ/ОБ		ОПСС		СИ		Индекс Саго	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ММЛЖ	0,25	0,04	0,33	0,04	0,51	0,01	0,51	0,01	-0,57	0,01
ИММЛЖ	0,45	0,01	0,33	0,04	0,51	0,01	0,51	0,01	-0,57	0,01
ОТС	0,33	0,03	0,10	нд	-0,5	0,01	-0,5	0,01	0,56	0,01
ОТЗС	0,24	0,04	0,10	нд	0,10	нд	0,10	нд	0,54	0,01
ОТМЖП	0,05	нд	0,58	0,01	-0,5	0,01	-0,5	0,01	0,56	0,01

Примечание.

r – ранговый коэффициент корреляции; p – достоверность; СИ – суточный индекс, ЗС – толщина задней стенки, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОТС – относительная толщина стенок, ОТ ЗС – относительная толщина ЗС, ОТ МЖП – относительная толщина МЖП.

Частота выявления (%) различных компонентов метаболического синдрома и изменений ЛЖ у женщин в хирургическом климаксе

Признаки	Исходно	Время после операции, годы			
		0,5	1	3	5
Избыточная масса тела	66,2	10	3,75	–	–
Абдоминальное ожирение	–	78,7	85	88,7	88,7
Артериальная гипертензия	–	60	71,2	71,2	71,2
Гиперлипидемия	–	–	85	85	85
НТГ или СД	–	–	–	30	30
Гипертрофия левого желудочка	–	–	28,7	71,2	71,2
Диастолическая дисфункция	–	25	53,7	83,7	83,7

Примечание.

Данные представлены в процентах (%) от общего числа женщин; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет.

обследованных метаболических нарушений не обнаружено. У 22 (27,5%) женщин диагностирован неполный метаболический синдром. Выявленные изменения свидетельствуют о манифестации именно инсулинорезистентности и ассоциированных с ней состояний, не укладывающихся в рамки только посткастрационного синдрома. В дальнейшем (с третьего по пятый год наблюдения) все выявленные изменения метаболических параметров (табл. 3) и показателей структурно-функционального состояния ЛЖ сохранялись, но не прогрессировали (см. табл. 1).

В хирургическом климаксе «стержневым» компонентом, вокруг которого группируются другие составляющие метаболического синдрома, по нашим данным, является абдоминальное ожирение. Значимость абдоминального ожирения в хирургическом климаксе определяется его быстрым формированием в качестве компенсаторной реакции, так как висцеральный жир является местом внегонадного синтеза эстрогенов [26]. Известно, что висцеральная жировая ткань высоко чувствительна к липолитическому действию катехоламинов и устойчива к антилиполитическому влиянию инсулина [27]. Нарушения липидного обмена способствуют прогрессированию гиперлипидемии и усиливают инсулинорезистентность [28]. Показатели АД в течение суток и параметры структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца взаимосвязаны с

проявлениями метаболического синдрома. Это диктует необходимость наблюдения данного контингента больных кардиологом на первом году после операции. Пациенткам, перенесшим пангистерэктомию, необходимо проводить обследование с целью раннего выявления инсулинорезистентности и ассоциированных с ней состояний для их профилактики и предотвращения возникающих на этом фоне структурно-функциональных изменений ЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. У большинства пациенток в хирургическом климаксе в первые три года после операции развивается метаболический синдром.

2. У двух третей женщин в хирургическом климаксе диагностируется артериальная гипертензия, формирующаяся в первый год после операции.

3. Структурно-функциональные изменения ЛЖ в хирургическом климаксе развиваются через год после операции и представлены преимущественно эксцентрической ГЛЖ и псевдонормальным типом диастолической дисфункции ЛЖ, возникающими на фоне сочетания абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, суточной кривой АД типа «non-dipper» и гипокинетического варианта гемодинамики.

4. Возникновение ГЛЖ и диастолической дисфункции возможно при нормальном АД на фоне неполного метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерии. М., 2001; 685.
- Рубченко Т.И., Лукашенко С.Ю. Функция яичников после гистерэктомии. Проблемы репродукции 2002; 1: 6–11.

3. Studd J., Khastgir G. Hormone replacement therapy after hysterectomy. The Management of Menopause. *Ann Rev Ed J Studd* 1998; 257–70.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989; 464.
5. Аккер Л.В., Гальченко А.И., Таранина Т.С. Течение постовариэктомиического синдрома в постменопаузальном периоде. Особенности метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией. *Акушерство и гинекология* 2004; 5: 34–8.
6. Юренева С.В. Синдром постовариэктомии. *Materia Medica* 1999; 22(2): 3–10.
7. Golditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.S., et al. Menopause and The Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Eng J Med* 1987; 316: 1105–10.
8. Маличенко С.Б., Халидова К.К. Особенности артериальной гипертонии в постменопаузе. *Атмосфера. Кардиология* 2002; 2: 31–4.
9. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы. *Клиническая медицина* 2003; 6: 15–8.
10. Voutilainen S., Hippellainen M., Vainio P., Kuikka J. Influence of 4-year female hormonal substitution on left ventricular diastolic function in post-menopausal women. *Eur Heart J* 1995; 16(1287): 128–38.
11. Дворяшина И.В., Иванова Т.Н., Рогозина И.А., Коробицын А.А. Компьютерная томография и антропометрические измерения в диагностике висцерального ожирения у мужчин. *Проблемы эндокринологии* 2001; 3: 18–22.
12. Caro F.J. Insulin resistance in obese nonobese man. *Clin Endocrin Metab* 1991; 73: 691–5.
13. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997; 32.
14. Alberti K.J., Zimmet P.Z. for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.
15. Devereux R.B., Alonso R.D., Lutas E.M., et al. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Hypertrophy: Comparison to Necropsy Findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–8.
16. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
17. Власов Ю.А., Окунева Г.Н. Кровообращение человека. Справочное руководство. Новосибирск: Наука, 1992; 319.
18. Оганов Р.Г., Александров А.А. Инсулин и артериальная гипертония: роль гиперсимпатикотонии. *Терапевтический архив* 2002; 12: 5–7.
19. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертонии при сахарном диабете. *Кардиология* 1999; 6: 59–65.
20. Диденко В.А., Симонов Д.В., Джанашия П.Х. Взаимоотношения инсулинорезистентности, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кальциевого обмена у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал* 2000; 3: 12–7.
21. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А. и соавт. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления. *Артериальная гипертензия* 2002; 8 (2): 54–6.
22. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. *Кардиология* 2000; 2: 83–9.
23. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренев А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. *Вопросы патогенеза. Терапевтический архив* 2000; 2: 72–7.
24. Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Клинические эффекты блокады альдостерона. *Сердечная недостаточность* 2002; 3(5): 234–6.
25. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией. *Терапевтический архив* 1998; 12: 19–23.
26. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. *Проблемы репродукции* 2001; 1: 11–7.
27. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома. *Терапевтический архив* 2001; 12: 5–8.
28. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив* 2001; 8: 66–9.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

РЕЗЮМЕ

В проспективном исследовании больных с острым коронарным синдромом ($n = 1613$, женщины – 50,7%) изучалась прогностическая значимость определения глюкозы крови при поступлении в стационар. Показано, что у мужчин и женщин с сахарным диабетом (СД) 2-го типа каждое повышение концентрации глюкозы на 1 ммоль/л сопровождалось увеличением риска смерти соответственно на 22 и 24% (скорректировано по возрасту). В группе больных без СД увеличение уровня глюкозы было связано с большим риском у женщин (+48%), чем у мужчин (+27%). Многофакторный анализ позволил выделить повышение уровня глюкозы в крови в качестве независимого фактора риска только у женщин. Таким образом, у больных с ОКС гипергликемия, зарегистрированная при поступлении, является фактором риска летального исхода как при наличии СД, так и при его отсутствии. У женщин без СД гипергликемия связана с большим риском, чем у мужчин, характеризуя независимое влияние на прогноз ОКС.

Ключевые слова: гипергликемия, острый коронарный синдром, женщины.

АБСТРАКТ

The prognostic significance of admission blood glucose (ABG) was assessed in 1613 consecutive patients (women 50,7%) with acute coronary syndrome (ACS) who were enrolled in prospective study. It was demonstrated that in men and women with diabetes mellitus (DM) the rise in the level of ABG (+1 mmol/L) associated with increase of risk on 22 and 24%, respectively (after adjustment for age). In the group of patients without DM, the risk of mortality associated with glucose level increase was more pronounced in women (48% in comparison with 27% in men). The multiple risk adjustment allowed to emphasize the increase ABG as an independent risk factor only in women. Thus, admission hyperglycemia is the risk factor of adverse outcome in ACS patients both with and without DM. Hyperglycemia in women without DM was related with higher risk, then in men, characterizes an independent role on prognosis ACS.

Key words: hyperglycemia, acute coronary syndrome, women.

Р.Т.Сайгитов,
М.Г.Глезер

Московская
медицинская академия
им. И.М.Сеченова,
Городская
клиническая больница
№ 59, Москва

 Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан
Темирсултанович,
к.м.н., лаборатория
функциональных
методов исследования и
рациональной
фармакотерапии
сердечно-сосудистых
заболеваний ГКБ № 59

Адрес: 127473 Москва,
ул. Достоевского, 31–33

Хорошо известно, что сахарный диабет (СД) II типа является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, существенно увеличивая частоту их неблагоприятных исходов в госпитальном и постгоспитальном периоде, особенно у женщин [1–3]. Вместе с тем показано, что повышение уровня глюкозы в крови больных с инфарктом миокарда (ИМ) без СД в анамнезе увеличивает риск летального исхода даже в большей степени, чем у больных с СД [4]. Более того, D.Zindrow et al. продемонстрировали, что гипергликемия, не связанная с СД, является фактором риска только у женщин [5].

Целью настоящей работы явилось изучение связи значений глюкозы крови, зарегистрированных при поступлении в стационар, с прогнозом развития острого коронарного синдрома у мужчин и женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с 1.05.2003 г. по 30.04.2004 г. на базе отделения кардиореанимации Городской клинической больницы № 59. В исследование включались все больные с предположительным инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией (НС), зарегистрированные на момент поступления в стационар. Ограничения по возрасту, тяжести состояния, срокам поступления, длительности госпитализации не вводились.

При поступлении в стационар учитывались клиничко-демографические характеристики текущего заболевания (пол, возраст больного, сроки поступления, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и др.), клеточный и биохимический состав периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм и др.). Диагноз СД устанавливался при наличии анамнестических указаний на данное заболевание, либо в случае его диагностики в ходе госпитального наблюдения. Значения глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л у больных без СД рассматривались как случаи изолированной гипергликемии. В ходе госпитального наблюдения регистрировались изме-

нения диагноза, а также случаи неблагоприятного развития острого коронарного синдрома (смерть, рецидив/повторный ИМ, инсульт).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS (версия 12,0). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25; 75 перцентиль), осуществлялось с использованием теста Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 для произвольной таблицы сопряженности ($df = 2$ и более при сравнении трех и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность (по Йетсу) при анализе частотной таблицы 2×2 . Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, как имеющие тенденцию при $p < 0,10$.

Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При многофакторном

анализе выделение значимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости $p < 0,05$. Объем прогностической информации в процентах (диапазон значений от 0 до 100%), определяемый отдельной переменной или регрессионной моделью, описывался значением объясненной дисперсией (ОД) в модификации по Наделькеркесу. Вклад переменной в прогнозирующую способность многофакторной модели определялся отношением: (величина потери χ^2 при удалении переменной из модели)/(суммарный χ^2). Визуализация связи концентрации глюкозы с частотой летальных исходов проведена с помощью регрессионной кривой, скорректированной методом кубического сглаживания (программная опция Scatter plot).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены 1613 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), из них 818 женщин (50,7%). Сравнительный анализ показал, что женщины, в целом, были старше, чаще госпитализировались с признаками острой сердечной недостаточности и, напротив, реже с диагностическим повышением КФК/КФК-МВ (таблица).

Таблица

Общая характеристика больных с ОКС

Показатель	Женщины	Мужчины	p
Всего, абс (%)	818 (50,7)	795 (49,3)	–
Возраст, годы	72 (65;78)	63 (53;72)	0,001
При поступлении, абс (%)			
Killip, ≥ 2 класса	100 (12,6)	155 (18,9)	0,001
КФК/КФК-МВ	214 (27,8)	134 (16,9)	0,001
В анамнезе, абс (%)			
Гипертония	769 (94,0)	637 (80,1)	0,001
Стенокардия	709 (86,9)	574 (72,4)	0,001
ИМ	350 (42,8)	354 (44,6)	0,480
Аритмия	173 (21,3)	133 (16,9)	0,028
Хроническая СН	108 (13,3)	72 (9,2)	0,009
Инсульт	94 (11,5)	59 (7,5)	0,006
СД II-го типа	184 (22,5)	76 (9,6)	0,001
Исходы, абс (%)			
Q тип ИМ	116 (16,7)	97 (13,1)	0,056
Рецидив ИМ	26 (3,3)	31 (3,8)	0,572
Инсульт	6 (0,8)	12 (1,5)	0,173
Смерть	27 (3,4)	59 (7,2)	0,001

Примечание.

КФК/КФК-МВ – диагностическое повышение активности фермента $> 348/24$ Ед/л, СН – сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет.

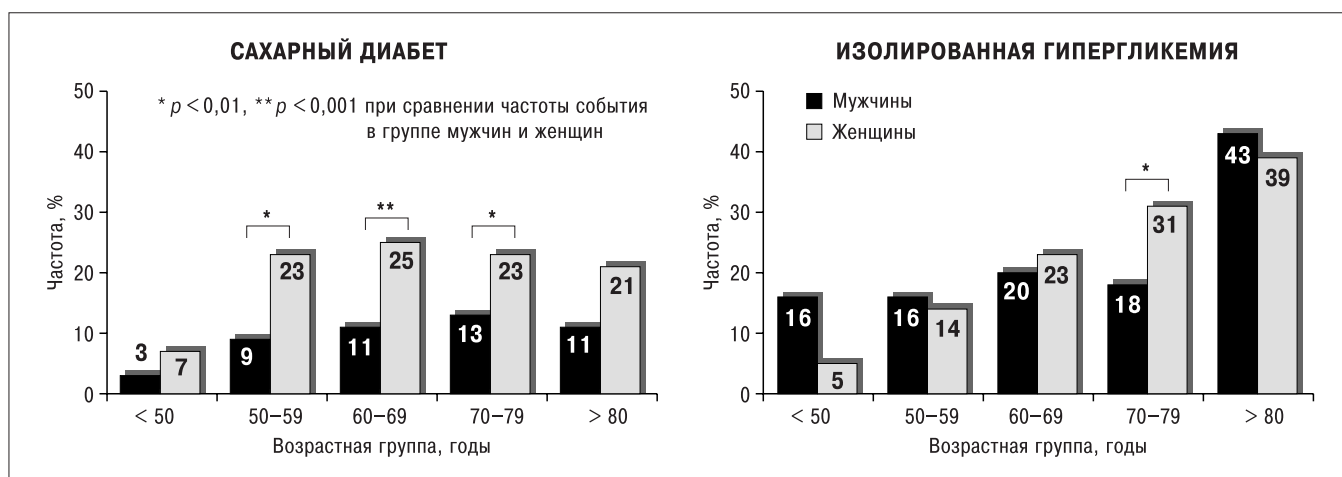


Рисунок 1. Частота встречаемости СД (А) и изолированной гипергликемии (Б) у больных с ОКС разного возраста

В анамнезе у женщин чаще регистрировались артериальная гипертензия (АГ), стенокардия, нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность и инсульт. Частота СД типа в группе женщин в 2,3 раза была выше таковой у мужчин ($p < 0,001$).

В ходе госпитального наблюдения Q тип ИМ был зафиксирован у 16,7% мужчин и 13,1% женщин ($p = 0,056$). Не выявлено различий в частоте развития у мужчин и женщин рецидива ИМ и инсульта. Однако частота летальных исходов в группе женщин была в 2 раза выше.

Проведен анализ частоты встречаемости СД и изолированной гипергликемии в различных возрастных группах. Показано, что у женщин с ОКС СД регистрировался чаще, чем у мужчин практически во всех группах возрастных групп (рис. 1). Случаи изолированной гипергликемии чаще отмечались у женщин только в возрастной группе 70–79 лет. Частота случаев СД с возрастом у мужчин увеличивалась (при $df = 4$ $p = 0,048$), у женщин оставалась

практически постоянной (при $df = 4$ $p = 0,309$). Напротив, частота случаев изолированной гипергликемии с возрастом увеличивалась, главным образом, у женщин (при $df = 4$ $p < 0,001$). У мужчин было отмечено пиковое увеличение частоты выявления таких случаев – у больных 80 лет и старше (при $df = 4$ $p = 0,003$).

В целом, случаи гипергликемии (концентрация глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л) отмечены у 38,8% женщин и 24,2% мужчин ($p < 0,001$), в группе больных без СД в анамнезе соответственно у 27,2 и 19,1% ($p = 0,007$), в группе больных с СД – у 74,7 и 69,9% ($p = 0,427$).

Связь концентрации глюкозы крови с уровнем госпитальной летальности (длительность наблюдения 18 (14; 22) дней) в группах больных показана на рис. 2. Выявлено, что летальность при отсутствии указаний на СД в анамнезе была выше в группе женщин (7,0% в сравнении с 2,9% у мужчин, $p < 0,001$). В группе больных с СД показатель летальности у мужчин и женщин не различался (6,6 и 7,6%, соответственно; $p = 0,977$). Обращает внимание, что при на-

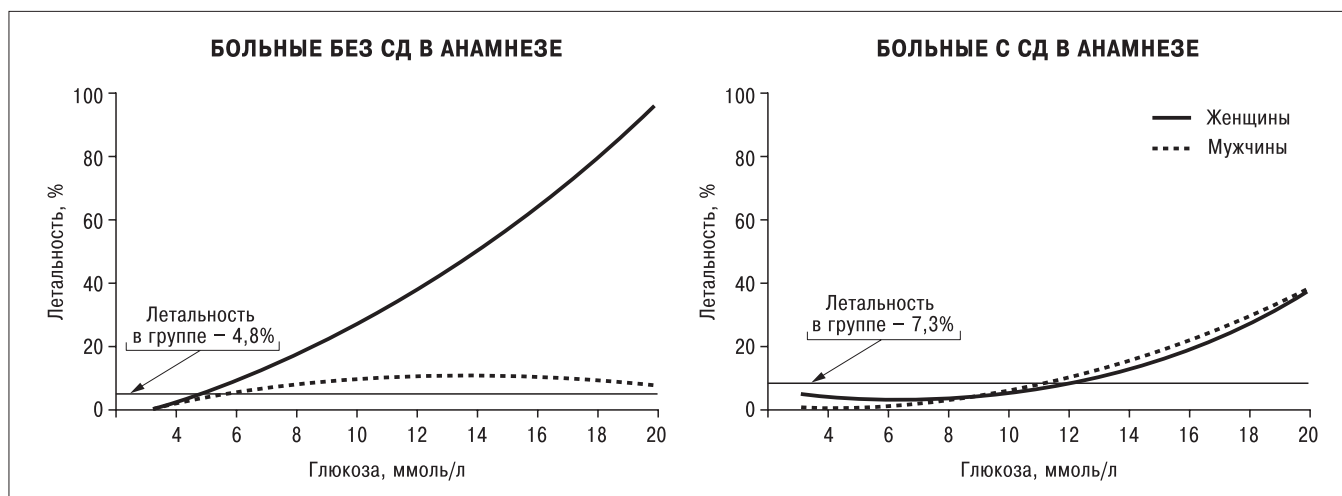


Рисунок 2. Концентрация глюкозы крови и госпитальная летальность при ОКС

личии СД вероятность летального исхода превышала средний показатель по группе (7,3%) при уровне глюкозы $> 11-12$ ммоль/л независимо от пола больных. При отсутствии СД вероятность летального события у мужчин лишь незначительно превышала среднее групповое значение (4,8%) при уровне глюкозы > 6 ммоль/л. У женщин, напротив, частота летальных исходов увеличивалась лавинообразно при концентрации глюкозы > 5 ммоль/л, достигая максимальных значений при уровне глюкозы ≥ 20 ммоль/л.

Учитывая, что указанные различия могли быть связаны с относительно старшим возрастом женщин, коррекция величины риска по данному параметру позволила более точно судить о влиянии значений глюкозы крови на прогноз ОКС. Так, в общей группе больных увеличение концентрации глюкозы на 1 ммоль/л (в диапазоне 3–20 ммоль/л) сопровождалось увеличением риска летального исхода в одинаковой степени и у женщин, и у мужчин – отношение шансов (ОШ) 1,24 (1,16; 1,33) и 1,22 (1,07; 1,38), соответственно (скорректировано по возрасту). При этом прогностическая ценность данного показателя была выше у женщин – доля объясненной дисперсии (ОД) с коррекцией на возраст составила 13,4% в сравнении с 4,5% у мужчин. В группе больных без СД каждое увеличение концентрации глюкозы на 1 ммоль/л сопровождалось увеличением риска в 1,48 (1,29; 1,71) раза у женщин и в 1,27 (1,04; 1,56) раза у мужчин. Доля ОД при этом составила 21,3 и 3,2%, соответственно. В группе больных с СД риск летального исхода увеличивался в 1,24 (1,09; 1,42) раза у женщин и в 1,24 (0,96; 1,61) раза у мужчин, соответственно. Доля ОД у мужчин и женщин в этом случае

также не различалась (16,5 и 15,3%, соответственно).

Многофакторный анализ клинико-демографических характеристик текущего заболевания (возраст больных, уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений), переменных, характеризующих клеточный и биохимический состав периферической крови (уровень мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия и др.), а также изменений сегмента ST на ЭКГ позволил определить повышение концентрации глюкозы в качестве независимого фактора риска только у женщин (рис. 3). При этом каждое увеличение концентрации глюкозы на 1 ммоль/л сопровождалось увеличением риска летального исхода в 1,21 (1,10; 1,33) раза (ОД 16%).

Проведенное исследование показало, что женщины, госпитализируемые с ОКС, чаще страдают СД, чем мужчины. Причем указанное различие регистрировалось практически во всех возрастных группах, тогда как по данным европейских популяционных исследований частота СД в возрастной группе до 60 лет была выше у мужчин и только в возрастной группе 70 лет и старше – у женщин [6]. В то же время риск развития основных сердечно-сосудистых событий у женщин с СД заметно выше [3], что, по всей видимости, и определяет выявленную нами высокую частоту данного заболевания у женщин с ОКС.

Наряду с проблемой СД весьма важным представляется изучение роли в качестве фактора риска изолированной гипергликемии. Возникновение данного состояния у больных без СД может быть инициировано выбросом катехоламинов [7], ранее не диагностированным нарушением толерантности к глюкозе [8], алиментарной нагрузкой [9]. В результате

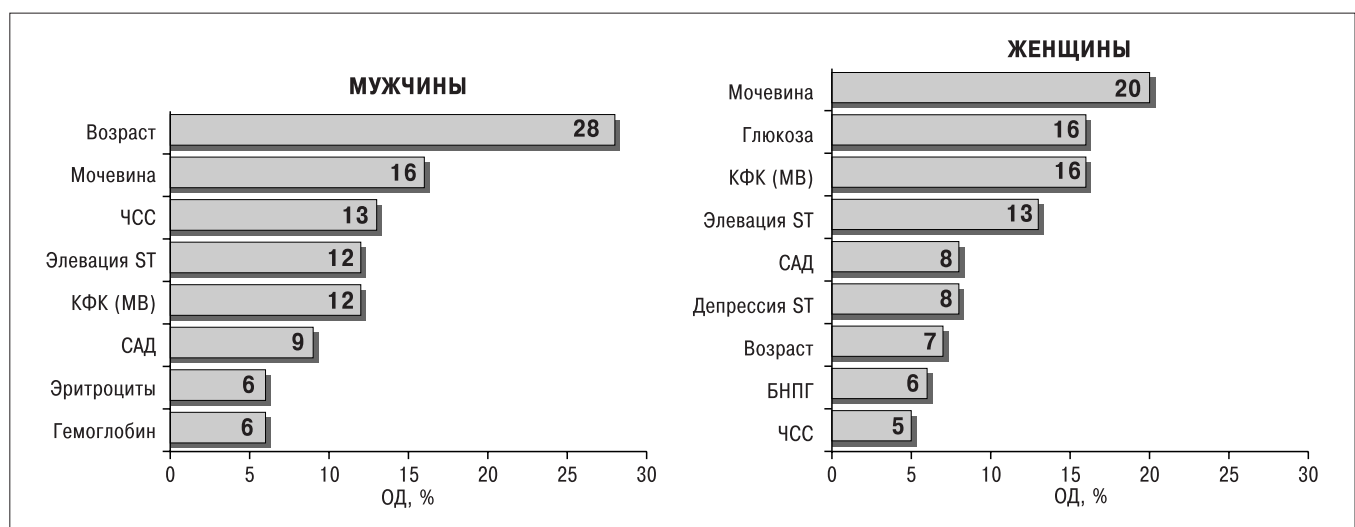


Рисунок 3. Независимые факторы риска летального исхода ОКС

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений $< 50/\geq 110$ уд/мин; КФК (МВ) – диагностическое ($> 348/24$ Ед/л) повышение активности фермента, зарегистрированное при поступлении в стационар; БНПГ – вновь возникшая или предположительно таковая блокада ножек пучка Гиса (без уточнения топологии).

высокая концентрация глюкозы способна самостоятельно стимулировать продукцию активных форм кислорода [10], активировать апоптоз кардиомиоцитов [10], процессы тромбообразования [11], приводить к дисфункции эндотелия [12]. В экспериментальных моделях ишемии миокарда суммарный эффект гипергликемии проявляется аннулированием эффекта прекондиционирования миокарда [13], увеличением его реперфузионного повреждения [14]. В клинических исследованиях самостоятельное значение гипергликемии, не связанной с СД, нашло отражение в виде увеличения риска летального исхода как у больных с ИМ, так у всего спектра больных с ОКС [4, 15]. В то же время роль изолированной гипергликемии в прогнозе развития ОКС с учетом пола больных остается практически не изученной.

В настоящем исследовании показано, что риск летального исхода ОКС у мужчин и женщин с СД и гипергликемией при поступлении не различается. Кроме того, заметное увеличение риска летального исхода наблюдается при относительно высокой концентрации глюкозы в крови — > 11 ммоль/л. У больных без СД в анамнезе, напротив, риск летального исхода, ассоциированный с содержанием глюкозы в крови, у женщин увеличивается лавинообразно, в 2 раза превосходя аналогичный показатель у мужчин. Причем увеличение риска у женщин наблюдается уже при высоких нормальных значениях глюкозы в крови. Данное наблюдение находит подтверждение в метаанализе S. Capes et al., проанализировавших дозозависимый эффект содержания глюкозы, хотя и без учета пола больных с ИМ [4]. Важной составляющей использования значений глюкозы в прогнозе исходов ОКС является определение связанного с ней объема прогностической информации, выражением которого является значение объясненной дисперсии (диапазон значений от 0 до 100%). Было показано, что величина данного пока-

зателя у женщин без СД в анамнезе более чем в 6 раз превосходила таковую у мужчин. При наличии СД доля ОД, определяемой значениями глюкозы крови, у женщин и мужчин практически не различалась.

Полученные данные позволили выделить гипергликемию у женщин в качестве независимого фактора риска летального исхода ОКС. У мужчин самостоятельный эффект гипергликемии зафиксирован не был. Кроме того, уровень глюкозы в крови у женщин являлся одной из трех наиболее значимых для прогноза ОКС переменных, причем эффект ее использования был сопоставим с таковым при определении диагностического повышения КФК/КФК-МВ. Следовательно, можно предположить, что использование значений глюкозы крови, зарегистрированных при поступлении, в рамках модели госпитального риска может существенно увеличить дискриминантную мощность последней, особенно при ее составлении с учетом пола больных [16]. Тем более что ни в одной из представленных ранее моделей подобного рода (TIMI, PURSUIT, GRACE) данный показатель использован не был.

ВЫВОДЫ

1. ОКС у женщин чаще протекает на фоне СД или изолированной гипергликемии, высокая частота которых, в сравнении с показателем у мужчин, отмечается в возрастных группах 50–79 и 70–79 лет, соответственно.
2. Уровень госпитальной летальности, как и риск летального исхода ОКС, связанный с повышением концентрации глюкозы в крови, у женщин и мужчин с СД не различается. При изолированной гипергликемии риск летального исхода у женщин в 2 раза выше такового у мужчин.
3. Увеличение концентрации глюкозы в крови является независимым предиктором летального исхода ОКС, но только у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vaccarino V., Parsons L., Every N.R., Barron H.V., Krumholz H.M. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341(4): 217–25.
2. Vaccarino V., Krumholz H.M., Yarzebski J., et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Int Med* 2001; 134: 173–81.
3. Juutilainen A., Kortelainen S., Lehto S., Ronnema T., et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2898–904.
4. Capes S., Hunt D., Malmberg K., et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–8.
5. Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1634–9.
6. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. DECODE Study Group. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 61–9.

7. Oswald G.A., Smith C.C., Betteridge D.J., Yudkin J.S. Determinants and importance of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J* 1986; 293 (6552): 917–22.
8. Madsen J.K., Haunsøe S., Helquist S., et al. Prevalence of hyperglycemia and undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1986; 220: 329–32.
9. Cavalot F., Petrelli A., Traversa M., Bonomo K., et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 813–9.
10. Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M., et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 2002; 51: 1076–82.
11. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119–25.
12. Williams S.B., Goldfine A.B., Timimi F.K., et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–701.
13. Kersten J.R., Schmelting T.J., Orth K.G., et al. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol* 1998; 275: 721–5.
14. Kersten J.R., Toller W.G., Tessmer J.P., Pagel P.S., Warltier D.C. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(5): 2097–104.
15. Foo K., Cooper J., Deane A., Knight C., et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 512–6.
16. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малыгина Н.А. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 1: 63–70.

Глюкоза плазмы крови при поступлении: независимый фактор риска у женщин, не страдающих диабетом, после аортокоронарного шунтирования

Целью исследования явилось изучение связи между уровнем глюкозы в плазме крови (ГП), зарегистрированной при поступлении, и 30-дневной летальностью после впервые выполненной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов, не страдающих диабетом. В исследование были включены пациенты, последовательно госпитализированные для проведения АКШ в период с 1993 по 1997 год без диабета в анамнезе и с известным значением уровня ГП, определенным при поступлении. Показатель общей летальности в исследованной группе больных ($n = 878$ человек, 17,7% женщин) составил 3,4% (95% ДИ 2,3–4,8), причем у женщин этот показатель ($n = 11$; 7,1%, 95% ДИ 3,6–12,3) был выше, чем у мужчин ($n = 19$; 2,6%, 1,6–4,1) ($p = 0,01$). Положительная корреляция между значениями ГП и уровнем 30-дневной летальности была отмечена только в группе женщин ($p = 0,0001$). Уровень летальности у женщин с ГП соответствующей значениям двух верхних квартилей (11,7%, 5,5–21,0) был выше аналогичного показателя у пациенток с ГП двух нижних квартилей (2,6%, 3,0–8,9) ($p = 0,03$) с пороговым значением ГП, соответствующим 6,0 ммоль/л. Более того, риск летального события у женщин с ГП, соответствующей значениям двух верхних квартилей, был в четыре раза выше, чем мужчин с аналогичным повышением глюкозы ($p = 0,002$). У мужчин уровень летальности в квартильных группах не различался. При многофакторном анализе в качестве независимых предикторов летального события были выделены такие признаки, как уровень глюкозы в плазме крови при поступлении, анамнестическое указание на заболевание щитовидной железы, фракция выброса левого желудочка $< 35\%$, длительность операции и интраоперационный инфаркт миокарда. Таким образом, одинаково низкий уровень летальности после впервые выполненной операции АКШ зарегистрирован в группе женщин с ГП при поступлении $\leq 6,0$ ммоль/л и в группе мужчин независимо от величины этого признака. Высокая летальность, отмечаемая в группе женщин, была связана со значениями ГП > 6 ммоль/л. Изучение подобного влияния гликемического статуса на исход АКШ у пациентов без диабета требует дальнейшего изучения.

Источник: Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting.

Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P.

National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, Cardiothoracic Directorate, Hammersmith Hospital, DuCane Road, London W12 0NN, U.K. Diabetes Care. 2001 Sep; 24(9): 1634–9.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

В последнее время появляется все больше данных об особенностях сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и мужчин. В обзоре освещены вопросы эпидемиологии и клинического течения аритмий у женщин, проанализирован риск развития осложнений, ассоциированных с нарушениями ритма сердца. Представлены современные данные об особенностях физиологии женского организма, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Обсуждаются специфика использования антиаритмических препаратов у женщин и риск развития тяжелых проаритмических эффектов.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, аритмии, женщины, лечение, антиаритмические препараты.

ABSTRACT

In recent years, we have got much more information about peculiarities of cardiovascular disease in women and men. In this review, the author highlighted the questions on epidemiology, clinical course of arrhythmia and risk of complication in women. The modern data on the women physiology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs were presented. The use of antiarrhythmic drugs and risk of severe pro-arrhythmic effects in women are discussed.

Key words: arrhythmia, women, treatment, antiarrhythmic drugs.

Н.А.Новикова,
М.Ю.Гиляров,
Е.Г.Сорокина

Московская
медицинская академия
имени И.М.Сеченова



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сорокина
Елена Геннадьевна,
аспирант кафедры
неотложной и
профилактической
кардиологии ФППОВ
Московской
медицинской академии
имени И.М.Сеченова

Адрес: 119992 Москва,
Большая Пироговская, 6

В последнее время появляется все больше данных о наличии половых различий в распространенности, механизмах развития, характере течения и реакции на лечение ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и нарушений ритма сердца. Причиной подобных различий отчасти являются особенности эпидемиологии заболеваний, лежащих в основе развития аритмий у женщин и мужчин. Так известно, что ИБС чаще встречается у мужчин, в то время как у женщин она развивается в среднем на 7–10 лет позже и реже начинается с острого инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти [1]. Артериальная гипертония до 55-летнего возраста больше распространена у мужчин, однако в дальнейшем количество женщин с этим заболеванием преобладает [2]. Особенно актуальна для пожилых женщин изолированная систолическая гипертония, которая встречается у каждой третьей после 65 лет [3]. У женщин чаще встречаются ревматические пороки сердца (так, 2/3 пациентов с митральным стенозом – женщины), заболевания щитовидной железы, в то время как у мужчин – алкогольная болезнь.

Помимо выше приведенных причин, ряд исследователей считают, что в основе разного течения заболеваний лежат различия электрофизиологических свойств миокарда у женщин и мужчин. Так, женщины имеют более длинный интервал QT и более короткое время восстановления синусового узла. ЧСС покоя у них в среднем на 3–5 ударов в минуту выше, а продолжительность сердечного цикла – короче. Причем продолжительность сердечного цикла варьирует в зависимости от фазы менструального цикла и удлиняется во время менструального кровотечения [4].

В литературе имеются данные о циклических изменениях целого ряда показателей у женщин репродуктивного возраста в зависимости от фазы менструального цикла: артериального давления, функции эндотелия, липидного спектра, психо-вегетативного статуса [5, 6]. Так, при анализе вариабельности ритма сердца с учетом пола выявлено преобладание парасимпатических влияний у женщин. Это заключение подтверждает более низкий уровень LF и более высокое соотношение HF/LF у женщин по срав-

нению с мужчинами [7]. В то же время у 64,3% женщин во II фазу менструального цикла наблюдается увеличение симпатoadренальной активности [8].

Кроме того, женщины имеют более низкий индекс массы тела, меньшие размеры органов, а следовательно, и меньший объем распределения препаратов по сравнению с мужчинами [9].

Несмотря на ряд известных фактов, механизмы подобных различий до конца не ясны и заслуживают дальнейшего изучения. На сегодняшний день описаны определенные половые различия в эпидемиологии аритмий (*табл. 1*) [4].

Наджелудочковые тахикардии чаще встречаются у женщин во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Эта закономерность была неоднократно подтверждена как в небольших, так и в крупных клинических исследованиях [10]. Пациенты с немотивированной синусовой тахикардией – это главным образом женщины моложе 40 лет. Механизмы такой аритмии полностью не ясны, но чаще их связывают с повышенным автоматизмом или патологической автономной регуляцией синусового узла. АВ-узловые реципрокные тахикардии в 2 раза чаще встречаются у женщин. АВ-реципрокные тахикардии, связанные с наличием дополнительного пути проведения (в том числе синдром WPW), напротив, преобладают у мужчин, в то время как спонтанные ортодромные тахикардии чаще развиваются у женщин. Результаты хирургического лечения подобных аритмий одинаково успешны как у мужчин, так и у женщин [4].

Одним из наиболее распространенных нарушений ритма среди взрослого населения является фибрилляция предсердий (ФП). Данные популяционных исследований свидетельствуют о более чем двадцатикратном увеличении распространенности ФП с возрастом [11, 12]. Кроме того, было

выявлено, что до 75 лет ФП чаще встречается у мужчин, а после 75 лет 60% больных с ФП – женщины [13]. Эти различия отчасти можно связать с тем, что размеры левого предсердия больше у мужчин и пожилых, а продолжительность жизни выше у женщин [14].

Клиническая картина ФП может быть достаточно разнообразной. Аритмия может как сопровождаться клиническими симптомами, так и протекать бессимптомно даже у одного и того же больного. Выраженность симптомов определяется частотой желудочковых сокращений, функциональным состоянием организма, длительностью ФП, но может быть связана и с половой принадлежностью.

В исследовании Kazuro Sugishita et al. было выявлено, что среди пациентов с преимущественно ночными пароксизмами преобладают мужчины (69,6%). Для женщин была свойственна большая длительность пароксизмов (более 24 часов), но более редкая частота их возникновения по сравнению с мужчинами (пароксизмы ФП чаще двух раз в неделю были зафиксированы у 39,8% мужчин и 10,5% женщин). Кроме того, у женщин с пароксизмальной формой ФП в большем проценте случаев фиксировалось бессистемное возникновение приступов [15]. Однако эти данные довольно спорные, поскольку многие исследования, напротив, показывают, что женщины, страдающие ФП, предъявляют большее количество жалоб, оценивают состояние своего здоровья и качество жизни хуже, чем мужчины [16, 17]. При анализе результатов таких крупных исследований, как AFFIRM, RACE, STAF, было отмечено, что ФП у женщин в большем проценте случаев сопровождается ярко выраженной симптоматикой, они склонны предъявлять жалобы, особенно на общую слабость и ощущение неритмичного сердцебиения, чаще об-

Таблица 1

Распространенность аритмий. Особенности, связанные с полом

Название аритмии	Мужчины	Женщины
Брадиаритмии	<ul style="list-style-type: none"> ● AV-блокада, ● синдром каротидного синуса 	<ul style="list-style-type: none"> ● Слабость синусового узла
Суправентрикулярные тахикардии	<ul style="list-style-type: none"> ● Суправентрикулярная экстрасистолия, ● дилатационная предсердная, ● AV-реципрокная тахикардия, ● WPW-синдром 	<ul style="list-style-type: none"> ● Немотивированная синусовая тахикардия, ● AV-узловая реципрокная тахикардия
Желудочковые тахикардии	<ul style="list-style-type: none"> ● Желудочковая экстрасистолия, ● желудочковая тахикардия, ● внезапная смерть, ● синдром Brugada 	<ul style="list-style-type: none"> ● Врожденное и приобретенное удлинение интервала QT

ращаются за медицинской помощью при возникновении симптомов болезни [17–19].

Наличие ФП способствует не только снижению качества жизни, усугубляет течение основного заболевания, но и приводит к серьезным осложнениям. Так, хроническая сердечная недостаточность развивается у 60–70% пациентов с ФП [20]. С развитием ФП связано не менее 30% случаев ишемических инсультов, приводящих к стойкой инвалидизации больных и огромным затратам на их реабилитацию. С возрастом риск развития инсульта повышается, кроме того, инсульт, ассоциированный с ФП, почти в два раза чаще имеет летальный исход, чем таковой без упоминания о ФП [21].

Немаловажными представляются сведения о том, что у женщин осложнения, обусловленные наличием ФП, развиваются чаще. По данным Копенгагенского исследования, риск развития ишемических инсультов у женщин с ФП в 4,6 раза, а смертность в 2,5 раза выше, чем у мужчин [13]. Научно доказанных объяснений этому пока нет, но существует гипотеза, что столь высокий риск тромбозов у женщин связан с половыми особенностями свертывающей системы крови. Кроме того, у женщин чаще встречаются ревматические пороки сердца (2/3 пациентов с митральным стенозом — женщины), что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения инсультов с 6,9 раз при ФП неклапанной этиологии до 17,5 раз при наличии пораженного клапана [22]. У женщин также достоверно чаще развиваются побочные эффекты антиаритмических препаратов, используемых для удержания синусового ритма.

Что касается частоты и причин внезапной сердечной смерти, они также имеют некоторые различия. Так, по данным Фрамингемского исследования, при 38-летнем наблюдении удалось установить, что частота внезапной смерти увеличивается с возрастом, при этом в каждой возрастной группе она преобладает у мужчин [23]. Анализ причин внезапной смерти показал, что ведущие позиции у мужчин занимает ИБС и составляет 80%, в то время как у женщин она является причиной 45% случаев внезапной смерти. На долю дилатационной кардиомиопатии приходилось 19% у женщин и 10% у мужчин, клапанных пороков сердца — 13% у женщин и 5% у мужчин, гораздо больший процент у женщин занимали правожелудочковая дисплазия (2%) и синдром удлиненного интервала QT (2%). В 3% случаев у мужчин и в 10% у женщин патологии со стороны сердца выявлено не было. Наблюдались определенные различия факторов риска вне-

запной смерти. Классические факторы риска, такие как гипертрофия левого желудочка, гиперхолестеринемия, курение, избыточная масса тела, играли большую роль у мужчин, в то время как у женщин на первый план выходили гипергликемия, повышение гематокрита и снижение жизненной емкости легких. Наличие желудочковой экстрасистолии и пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии повышает риск внезапной смерти у мужчин. В структуре причин внезапной сердечной смерти у женщин чаще указываются полиморфные желудочковые тахикардии и тахикардии «типа пирруэт». Считается, что риск их развития у женщин выше, так как достоверно чаще встречается синдром врожденного и приобретенного удлиненного интервала QT [4]. В литературе имеются короткие сообщения о влиянии строгого соблюдения диеты и приема слабительных и диуретических препаратов, применяемых женщинами для снижения массы тела, на риск развития внезапной сердечной смерти.

В качестве клинического примера приводим историю болезни больной М., 20 лет. До момента госпитализации считала себя здоровым человеком. С целью снижения массы тела пациентка начала соблюдать диету и принимать фуросемид 40 мг в сутки. На улице она упала, потеряла сознание. Дыхание агональное. Начат непрямой массаж сердца, больная доставлена в отделение в состоянии клинической смерти. На ЭКГ — полиморфная желудочковая тахикардия (рис. 1). Проводимые реанимационные мероприятия были успешными. В дальнейшем больной было проведено полное обследование, включавшее внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Никакой патологии выявлено не было. Таким образом, единственным объяснением развития у молодой женщины фатальных аритмий были электролитные рас-

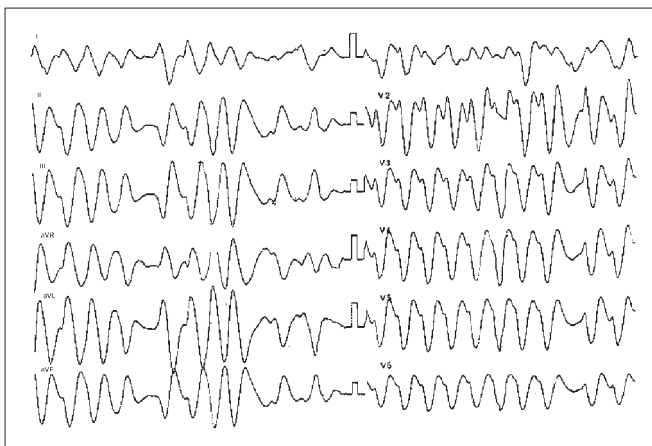


Рисунок 1. ЭКГ больной М., 20 лет

стройства на фоне соблюдения диеты и приема мочегонных препаратов.

В настоящее время известно несколько работ, подтверждающих различную реакцию на лечение у мужчин и женщин. Причины этого могут быть связаны с различиями физиологии, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Так, в исследовании А.В.Luzier et al. было показано, что клиренс метопролола и пропранолола у мужчин более быстрый, вследствие чего плазменный уровень этих препаратов у женщин на 80–100% выше и влияние на ЧСС и АД более выражено [24]. Концентрация прокаинамида у женщин на 30% выше, чем у мужчин, что также может способствовать более выраженному его действию [9].

В литературе встречаются единичные указания на то, что хинидин приводит у женщин к большему удлинению интервала QT, хотя концентрация его в плазме у обоих полов не различается [9]. Исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial – 3051 больной, перенесший инфаркт миокарда) включали 19% женщин. Летальность была достоверно выше у больных, получавших антиаритмики IC класса. Однако анализ различий, связанных с полом, не проводился.

По результатам некоторых исследователей, препараты III класса (в частности, ибутилид и d,l-соталол) приводят к более значительному увеличению продолжительности реполяризации у женщин, особенно во время овуляции и менструации [9].

Имеются определенные половые различия в активности ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. Известно, что многие сердечно-сосудистые препараты метаболизируются с помощью изоферментов цитохрома P450. На сегодняшний день доказано, что большинство селективных и неселективных β -адреноблокаторов, а также такие препараты, как флекаинид, энкаинид, мексилетин, пропафенон, метаболизируются CYP2D6, экспрессия которого зависит от уровня тестостерона и выше у мужчин. Антагонисты кальция, хинидин и ряд статинов метаболизируются CYP3A4. Активность этого фермента, а следовательно, и клиренс этих препаратов у женщин выше, чем у мужчин. Немаловажен тот факт, что клиренс верапамила замедляется с возрастом, и эффективность его у женщин возрастает после 60 лет [9].

Любые антиаритмические препараты в определенных обстоятельствах могут вызывать проаритмогенный эффект. Установлено, что женский пол ассоциирован с большим (на 50–70%) риском тя-

желых побочных эффектов антиаритмических препаратов. В частности, среди факторов риска развития тахикардии типа «пируэт» на фоне лечения препаратами, удлиняющими интервал QT, – женский пол (рис. 2). Так, по данным М.М.Bednar et al., среди пациентов, у которых зафиксировано развитие «torsades de pointes», 70% составляют женщины и 30% – мужчины [25]. Напомним, что помимо женского пола и удлинения интервала QT к факторам, предрасполагающим к развитию тахикардии типа «пируэт», относятся органическое поражение сердца, брадикардия, гипокалиемия, гипомagnesия, терапия диуретиками, пожилой возраст [23].

При анализе результатов исследования, включавшего 3135 человек (2336 мужчин и 799 женщин) с различными видами аритмий, было выявлено, что использование D,l-соталола в качестве ААП в 59% случаев приводит к развитию нежизнеугрожающих аритмий (желудочковой экстрасистолии, неустойчивой желудочковой тахикардии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий). В 41% случаев зафиксирована устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков. Причем среди пациентов с развившейся тахикардией «типа пируэт» 4,1% приходится на долю женщин, в то время как на долю мужчин – 1,0% [26].

В качестве клинического наблюдения можно привести историю больной Ф., 74 лет. ЭКГ пациентки до лечения представлена на рисунке 3. По поводу сенильной депрессии больная длительное время получала amitриптилин 0,025 г. 1/4 табл. в сутки. В связи с постоянными жалобами больной на перебои в работе сердца в поликлинике ей был назначен соталол в дозе 80 мг в сутки. На вторые сутки приема у больной стали отмечаться эпизоды потери сознания, на ЭКГ зарегистрирована тахи-

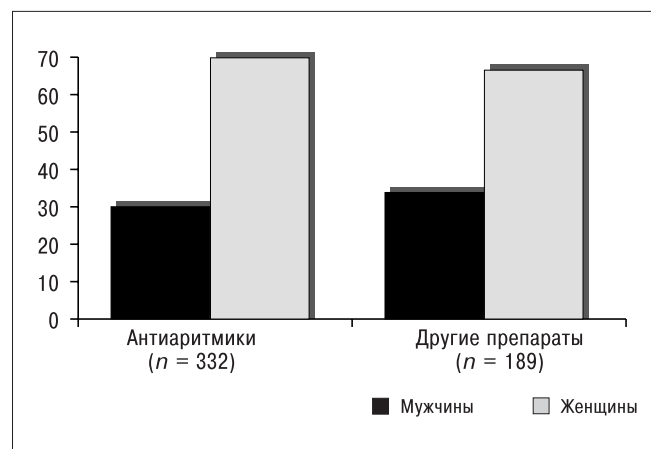


Рисунок 2. Частота развития «torsades de pointes» при лечении препаратами, удлиняющими интервал QT

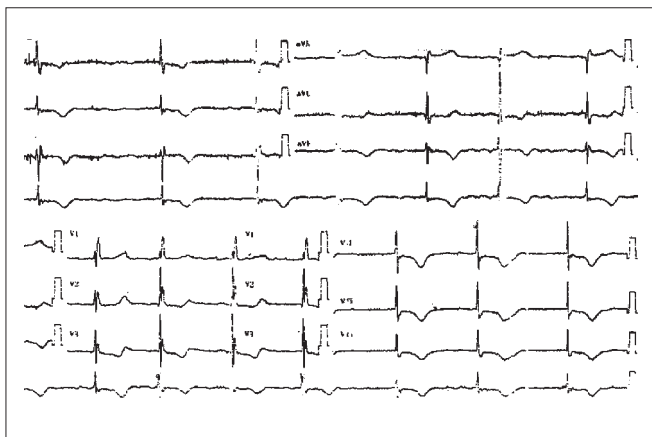


Рисунок 3. ЭКГ больной М., 20 лет

кардия типа «пируэт» (рис. 4). Обращало на себя внимание исходное увеличение интервала QT до 600 мс (рис. 3). В течение двух суток больной проводилась временная эндокардиальная стимуляция, были отменены оба препарата.

Аритмогенные эффекты на фоне применения кордарона наблюдаются крайне редко (0,3% случаев), однако у женщин они все же возникают вдвое чаще, чем у мужчин [9].

Предрасположенность женщин к проаритмиям многие исследователи пытаются объяснить как половыми различиями гормональных и иммунологических факторов, так и особенностями фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных пре-

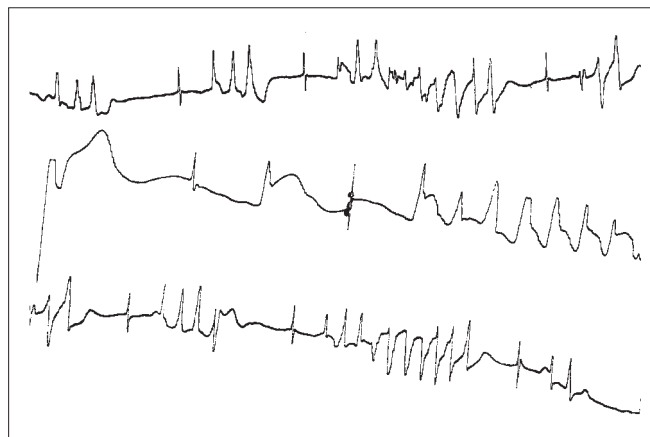


Рисунок 4. ЭКГ больной М., 20 лет

паратов у мужчин и женщин [27]. Ряд авторов настаивают на обязательной госпитализации больных с целью подбора антиаритмической терапии (исключая амиодарон), особенно для лиц с органическим заболеванием сердца и женщин [28].

Итак, результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии существенных половых различий клинического течения и лечения нарушений ритма сердца. Полученные данные все еще недостаточно используются врачами в широкой практике, тем не менее их необходимо учитывать при разработке практических рекомендаций и поисках дифференцированных подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am. Heart J.* 1986; 111: 383–90.
2. Терешенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В. и др. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения у женщин. *Кардиология* 2005, 1: 98–104.
3. Saltzberg S., Stroh J.A., Frishman W.P. Isolated systolic hypertension in the elderly: pathophysiology and treatment. *Med Clin North Am* 1988; 72(2): 523–47.
4. Villareal R.P., Woodruff A.L., Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Texas Heart Institute Journal* 2001; 28: 265–75.
5. Hashimoto M., Akishita M., Eto M., et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92(12): 3431–5.
6. Williams M.R., Westerman R.A., Kingwell B.A., et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(11): 5389–95.
7. Liao D., Barnes R.W., Chambless L.E., et al. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability – the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol.* 1995; 76: 906–12.
8. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин. *Трудный пациент* 2006; 8(4):11–4.
9. Jochmann N., Stangl K., Garbe E., et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *European Heart Journal*, 2005; 26: 1585–95.
10. Tawam M., Levine J., Mendelson M., et al. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 72: 838–40.

11. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R., et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388–91.
12. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2–9.
13. Friberg J., Scharling H., Gadsboll N., et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *American Journal of Cardiology* 2003; 92(12): 1419–23.
14. Liu X.K., Jahangir A., Terzic A., et al. Age- and sex-related atrial electrophysiologic and structural changes. *Am J Cardiol* 2004; 94(3): 373–5.
15. Sugishita K., Uchida M., Ikeda M., et al. Gender difference in subjective symptoms related to paroxysmal atrial fibrillation is also detected in postmenopausal women. *Interventional Heart Journal* 2005; 46(4): 669–78.
16. Rienstra M., Van Veldhuisen D.J., Hagens V.E., et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(7): 1298–306.
17. Paquette M., Roy D., Talajic M., et al. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000; 86(7): 764–8.
18. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
19. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P., et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. *N Engl. J Med* 2002; 347: 1825–33.
20. Ho K.K., Pinsky J.I., Kannel W.B., et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 22: 6–13.
21. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
22. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., et al. Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–4.
23. Rogge C., Geibel A., Bode C., et al. Cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in women. *Z Kardiol*. 2004; 93(6): 427–38.
24. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H., et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594–601.
25. Bednar M.M., Harrigan E.P., Ruskin I.N. Torsades de pointes associated with nonantiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1316–9.
26. Lehmann M.H., Hardy S., Archibald D., et al. Sex differences in risk of torsades de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535–41.
27. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349–51.
28. Kerr C.R., Humphries K. Gender-related differences in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1307–8.

■ **II Всероссийский конгресс дерматовенерологов.**

25 – 28 сентября 2007 года,
Россия, Санкт-Петербург
Контакт: ЦНИКВИ
Тел.: (495) 964-38-73,
(495) 964-39-55
info@cnikvi.ru

■ **IV Международный конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация 2007».**

25 – 26 сентября 2007 года,
Россия, Москва
Контакт: ЭКСПОПРЕСС
Тел.: (495) 745-39-63
Факс: (495) 745-39-62
expropress@inbox.ru

ИЗОЛИРОВАННАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

РЕЗЮМЕ

Представлены данные об эпидемиологии, механизмах возникновения и влиянии на частоту основных сердечно-сосудистых событий изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). Важно, что лечение ИСАГ является эффективным инструментом (tool), позволяющим благоприятно влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Наиболее обоснованно использовать в лечении ИСАГ метаболически нейтральные антигипертензивные средства (тиазидные диуретики и дигидропиридовые антагонисты кальция), а при их сочетании с гиполипидемической и антиагрегантной терапией это еще и максимально эффективно. Представлены результаты применения комбинированных антигипертензивных средств, определяющих высокую приверженность больных к лечению ИСАГ.

Ключевые слова: изолированная систолическая гипертензия, лечение, тиазидные диуретики, дигидропиридовые антагонисты кальция.

АБСТРАКТ

Epidemiology and etiology of isolated systolic arterial hypertension (ISAH) and their role as risk factor of the main cardiovascular events are analyzed in this paper. It is important, that the treatment of ISAH is the effective tool, allowing to decrease cardiovascular morbidity and mortality. The treatment of ISAH with metabolically neutral antihypertensive agents (thiazide diuretics, dihydropyrid calcium channel antagonist) is more evident and in combination with hypolipidemic and antiaggregant therapy is more efficiently. The results of ISAH treatment with combined antihypertensive agents and compliance of patients were presented.

Key word: isolated systolic hypertension, treatment, thiazide diuretics, dihydropyrid calcium channel antagonist.

О.М.Драпкина

Московская
медицинская академия
им. И.М.Сеченова



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Драпкина

Оксана Михайловна,
д.м.н., профессор
кафедры пропедевтики
внутренних болезней
ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435 Москва,
ул. Погодинская, д. 1,
стр. 1

Сердечно-сосудистые заболевания в России приобретают черты национальной катастрофы. В то время как в странах Европы отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни, в России демографические потери сопоставимы с таковыми в военное время. Безусловно, наибольший вклад в структуру смертности наших сограждан вносят сердечно-сосудистые заболевания [1, 2]. Пациенты, возраст которых превысил 65 лет, относятся к пожилым. Сам по себе возраст служит фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Пожилых больных характеризует полиморбидный фон, в структуре которого 2/3 приходится на долю изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). Распространенность ИСАГ среди лиц пожилого возраста составляет 10–20% [3, 4].

Изолированная систолическая артериальная гипертензия определяется как повышение систолического артериального давления (САД) более 140 мм рт. ст. при диастолическом артериальном давлении (ДАД) менее 90 мм рт. ст. при двух измерениях во время двух последовательных визитов [5, 6].

Повышение уровня САД, по данным литературы, происходит практически в течение всей жизни по меньшей мере до 80-летнего возраста, тогда как ДАД повышается лишь до 50 лет. Следовательно, у пациентов старше 65 лет увеличивается пульсовое артериальное давление (ПАД) [3].

ПАД определяется растяжимостью артериального сосудистого русла, ударным объемом сердца и в меньшей степени скоростью выброса из левого желудочка. Этот термин не следует путать со средним артериальным давлением (АД), которое зависит от минутного объема сердца и общего периферического сопротивления (ОПС). При ИСАГ среднее АД может быть нормальным, а ПАД обязательно повышено.

ИСАГ — действительно удел пожилых пациентов, поскольку ее распространенность в группе больных от 60 лет и старше наибольшая (рис. 1). Этот факт доказывают и данные статистики, рассчитанной при мета-ана-

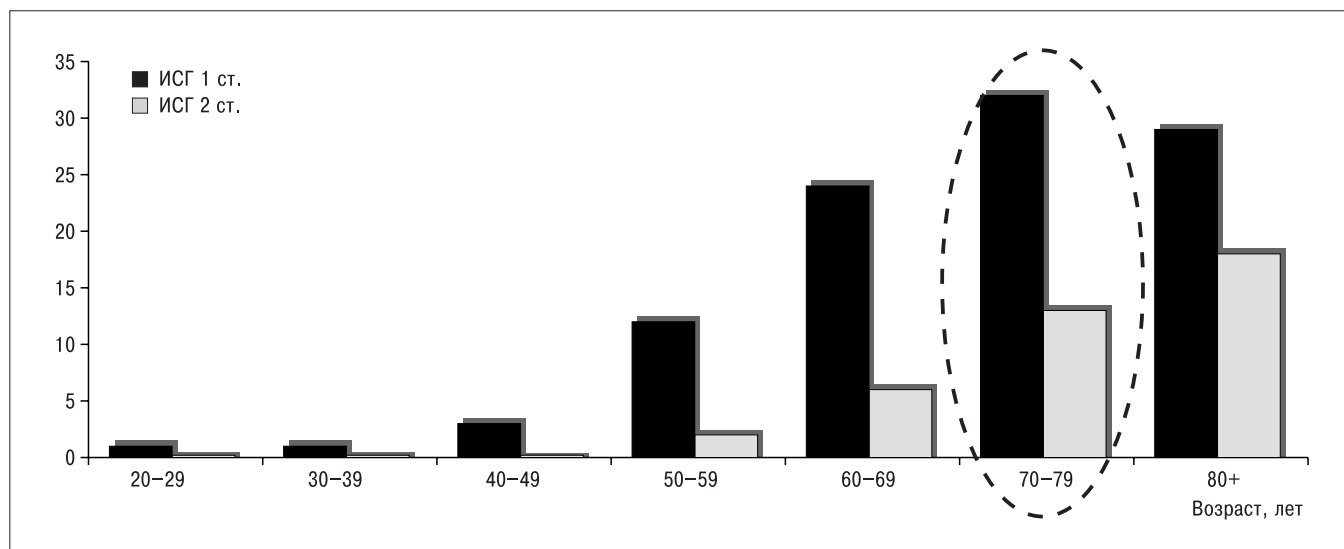


Рисунок 1. Возраст и ИСАГ

лизе результатов многочисленных исследований на модели регрессии второго порядка с учетом размера выборок (2,8% – для 30-летнего возраста, 0,1 – 40 лет, 0,8 – 50 лет, 5 – 60 лет, 12,6 – 70 лет и, наконец, 23% – для 80 лет. Распространенность ИСАГ у женщин в среднем на 43% выше, чем у мужчин [3].

Если исходить из механизмов регуляции АД, то можно представить ряд патофизиологических механизмов, приводящих к повышению САД у пожилых больных гипертонией. Как известно, АД связано с величиной сердечного выброса (СВ) и ОПС следующей формулой: $AD = CB \times OCS$. В свою очередь СВ зависит от ударного объема левого желудочка и частоты сердечных сокращений, где ударный объем определяется сократимостью миокарда и венозным возвратом. Очевидно, что в регуляции АД принимают участие три системы: сердце, выполняющее функцию насоса, сосуды и почки, регулирующие объем циркулирующей крови и натрийурез. У пожилых лиц ОПС повышается как за счет дисбаланса циркулирующих и локальных регуляторов (снижение уровня оксида азота и повышение уровня эндотелина-I, ангиотензина-II), так и повышения вязкости крови (рис. 2). Увеличивается объем циркулирующей крови, что служит обоснованием назначения диуретиков. Характерной чертой систолической гипертензии у пожилых является снижение функционального резерва почек вследствие инволютивной и гипертонической нефропатии.

В значительно большей степени, чем фильтрационная способность, страдает натрийурез. Этот факт обуславливает высокую гипотензивную способность диуретиков при лечении артериальной

гипертензии в старших возрастных группах [7–9]. Именно поэтому всем больным старше 50 лет в США рекомендовано назначение диуретиков.

Гемодинамические механизмы первичной ИСАГ у людей пожилого возраста нуждаются в дальнейшем выяснении. Так, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что основной причиной ИСАГ у больных старше 50 лет является снижение растяжимости аорты и артерий, приводящее к потере их способности демпфировать пульсацию давления в систолу и диастолу.

Как явствует из многочисленных популяционных исследований, САД оказывает значительно большее влияние не только на смертность от коронарной болезни, но и на заболеваемость всеми формами ишемической болезни сердца: острым инфарктом миокарда, стенокардией. Существенное и большее влияние САД в сравнении с ДАД оказывает на частоту внезапной смерти. Это связа-

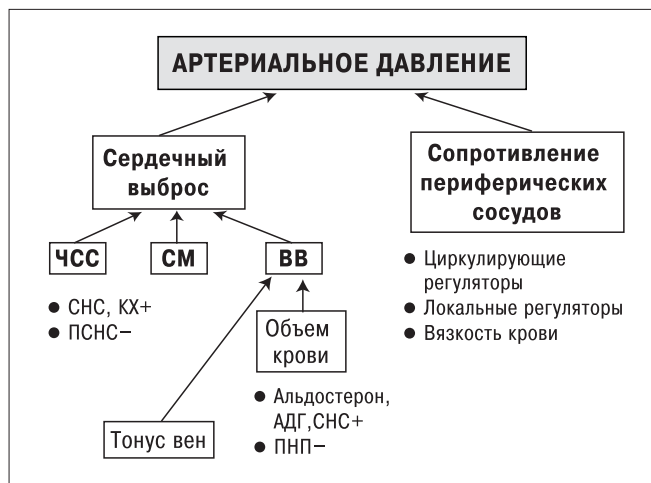


Рисунок 2. Регуляция системы АД

но еще и с тем, что самым частым осложнением ИСАГ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), а именно она считается главным независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и в особенности внезапной смерти [10, 11].

Добиться целевых значений САД гораздо труднее, чем ДАД. Желаемый уровень САД < 140 мм рт. ст. был достигнут лишь у 34% больных артериальной гипертензией.

Во Фрамингемском исследовании показано, что у лиц пожилого возраста значительно чаще достигаются целевые уровни ДАД, чем САД. Существует еще одно обстоятельство, иногда затрудняющее применение активной терапии у пожилых пациентов с ИСАГ. Имеется точка зрения, что применение антигипертензивной терапии, достаточной для достижения целевых значений САД, может излишне снизить ДАД, а это может привести к нежелательным эффектам, особенно у пожилых больных. В исследовании SHEP (Systolic Hypertention in Elderly Program) такое предположение было опровергнуто, поскольку было продемонстрировано, что даже при снижении уровня ДАД до 67 мм рт. ст. положительный эффект от снижения САД все равно наблюдался [9, 12].

Вопрос о том, нужно ли снижать пожилому пациенту АД до требуемых значений, на наш взгляд, неуместен, и ответ на него однозначно положительный.

Рандомизированные контролируемые исследования предоставили неопровержимые доказательства снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне антигипертензивной терапии у пожилых лиц при лечении ИСАГ. Эффективность лечения артериальной гипертензии у пожилых больных сопоставима с таковой у лиц молодого и среднего возраста [13–16].

Мета-анализ восьми плацебо-контролируемых исследований у пациентов с ИСАГ, включавших 15 693 больных в возрасте 60 лет и старше (средняя длительность наблюдения 3,8 года), показал, что активная терапия снижает риск коронарных осложнений на 23%, инсульта – на 30, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 18 и общую смертность – на 13%. Для предотвращения одного события у людей в возрасте старше 70 лет необходимо провести лечение 19 пациентов в течение пяти лет [4, 15].

Что же выбрать из большого списка антигипертензивных препаратов? Обратимся к рекомендациям европейских экспертов. В качестве препаратов первой линии выступают тиазидные диуретики.

С позиций доказательной медицины, диуретики бесспорно обнаружили свою эффективность при лечении ИСАГ. В мета-анализе, проведенном Messerli, диуретики показали свою незаменимость для профилактики инсульта, развития ишемической болезни сердца, инфаркта, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве позитивного примера в пользу широкого и безопасного применения диуретиков при артериальной гипертензии в пожилом возрасте обычно приводятся результаты исследования SHEP, которое продолжалось с 1985 по 1991 г. Некоторые больные наблюдались до 2000 г, т.е. более 14 лет. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была существенно ниже в группе больных, получавших хлорталидон [9].

Возникает вопрос: какой диуретик выбрать? Тиазидные диуретики оказывают ряд негативных влияний на уровень глюкозы, состояние липидного спектра, уровень калия и функцию почек. Становится очевидным, что в лечении больных с метаболическим синдромом, частота которого повышается с возрастом, необходимо применять метаболически нейтральный диуретик, которым является индапамид. Привлекает его высокая антигипертензивная способность.

По результатам Российской программы АРГУС и X-SEELET доказано положительное влияние индапамида на величину ПАД, поскольку степень снижения САД на фоне его приема превышает уровень снижения ДАД.

По результатам исследования LIVE, индапамид значительно уменьшает ГЛЖ, которая часто встречается у больных с ИСАГ [13, 15, 17, 18].

Антипротеинурическое действие индапамида также существенно расширяет показания к его применению, поскольку микроальбуминурия ассоциирована с двух-, четырехкратным повышением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В этой связи стоит упомянуть исследование NESTOR, в котором оценивался эффект индапамида по сравнению с эналаприлом 10 мг. В исследовании NESTOR у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа индапамид ретард статистически достоверно снижал уровень микроальбуминурии на 35% после лечения в течение одного года.

Отдать ли предпочтение индапамиду СР в дозе 1,5 мг или обычно высвобождающемуся 2,5 мг? Научные данные свидетельствуют о том, что побочные эффекты в виде гипокалиемии развиваются гораздо реже при применении индапамида СР 1,5 мг, и при этом антигипертензивная активность разных дози-

ровок препарата клинически сопоставима. Так, индапамид СР приводит к гипокалиемии на 62% реже, чем индапамид немедленного высвобождения 2,5 мг. Итак, диуретики являются эффективным классом антигипертензивных препаратов. Индапамид СР – диуретик с нейтральным метаболическим профилем и доказанным кардиопротективным потенциалом. Диуретики являются средством выбора для лечения большинства случаев артериальной гипертензии независимо от возраста, пола больного и наличия сахарного диабета [3, 10, 11].

Основной целью лечения больных артериальной гипертензией в пожилом возрасте является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Очень важно проводить эффективное лечение сопутствующих заболеваний, частота которых в пожилом возрасте существенно повышается и достигает в возрасте 60–70 лет 58,5%, 70–80 – 68 и старше 80 лет – 75%. Во всех рекомендациях подчеркивается также необходимость повышенного внимания к пациентам пожилого возраста, подавляющее число которых имеют ИСАГ. Таким больным рекомендуется начинать медикаментозную терапию с низких доз препаратов и в подавляющем большинстве случаев использовать комбинации антигипертензивных средств.

Вторым препаратом выбора у больных ИСАГ служат антагонисты кальция.

Этот класс гипотензивных препаратов по праву делит лидирующие позиции с диуретиками. Привлекают их высокая эффективность, хорошая переносимость, метаболическая нейтральность, дополнительный антиангинальный эффект. Все блокаторы кальциевых каналов можно разделить на производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, лацидипин), фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). По продолжительности действия выделяют короткодействующие (нифедипин, изоптин, дилтиазем) и пролонгированные (амлодипин, фелодипин, исрадицин) препараты. Общими свойствами этой группы препаратов служат:

- снижение тонуса гладкой мускулатуры стенок сосудов, ОПС, устранение спазма и клинически выраженное снижение системного АД;
- дилатация системных сосудов и, следовательно, снижение сопротивления в большом круге кровообращения и уменьшение постнагрузки на сердце;
- увеличение коронарного кровотока в ишемизированных участках миокарда с помощью уменьшения коронареспазма и силы сокращения;

- влияние на трансмембранный вход кальция по медленным каналам в кардиомиоциты, что приводит к уменьшению кальцийзависимого расщепления АТФ и силы сокращения миокарда;

- снижение поступления кальция в клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов и скорости атриовентрикулярного проведения (для недигидропиридинов);

- снижение агрегации тромбоцитов и образования тромбосана;

- ограничение перекисного окисления липидов, что приводит к предупреждению образования свободных радикалов [19, 20].

Такое многообразие функций блокаторов кальциевых каналов обусловлено воздействием их на поведение иона кальция, который по праву относится к основным вторичным мессенджерам организма [21].

В лечении гипертензии у пожилых пациентов дигидропиридины вновь продемонстрировали свою эффективность. Речь идет о результатах исследования SYST-Eur. Была доказана отдаленная безопасность применения пролонгированных дигидропиридинов в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и прежде всего инсульта. В ходе исследования было выявлено благоприятное влияние этой группы препаратов на развитие деменции: отмечалось снижение деменции на 50%.

Важным свойством антагонистов кальция служит их благоприятное влияние на процессы атеросклероза (исследования ELSA, INSIGHT, PREVENT). Так, по данным исследований, удалось уменьшить величину атеросклеротических бляшек в сонных артериях, суживающих просвет сосудов, на 75% [12, 15, 22].

Артериальная гипертензия и атеросклероз имеют общие метаболические и генетические причины. Практически все этапы образования атеросклеротической бляшки являются кальцийзависимыми. Экспериментальные данные свидетельствуют о способности амлодипина уменьшать дисфункцию эндотелия, ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, коллагена, снижать агрегацию тромбоцитов. Возможно, что антиатерогенное действие антагонистов кальция связано с их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, со снижением депонирования эфиров холестерина в сосудистой стенке. В группе применения амлодипина риск основных сердечно-сосудистых осложнений был снижен на 31% по сравнению с плацебо.

Нельзя не упомянуть о том, что наряду с артериальной гипертензией подавляющее большинство больных ИСАГ имеют нарушения липидного

обмена. Исходя из российских рекомендаций по лечению атеросклероза начинать коррекцию липидных нарушений у лиц старше 65 лет следует с немедикаментозных методов. На практике мы часто убеждаемся в недостаточной эффективности мероприятий по коррекции питания и воздействию на модифицируемые факторы риска у пожилых. Следовательно, применение статинов в малых дозах у пожилых больных гипертензией представляется логичным и обоснованным.

В повседневной клинической практике с вопросами лечения ИСАГ врач встречается ежедневно. Представляем клиническое наблюдение.

За медицинской помощью на амбулаторный прием обратилась женщина 72 лет с жалобами на головную боль в теменной области, сопровождающуюся повышением АД до 190/80 мм рт. ст., снижение толерантности к физическим нагрузкам, снижение работоспособности, нарушение сна.

Из анамнеза: пациентка, несмотря на возраст, ведет активный образ жизни, работает. Последние четыре года стала отмечать подъемы АД. Регулярной гипотензивной терапии не получала. В связи с тем что плохое самочувствие снижало качество жизни и мешало работе, больная обратилась к врачу.

При объективном осмотре обращали на себя внимание наличие абдоминального ожирения (индекс массы тела 31 кг/м², обхват талии 101 см), фенотипические признаки дислипидемии в виде наличия ксантеллазм и липоидной дуги роговицы (рис. 3). Имелись клинические доказательства синдрома артериальной гипертензии в виде смеще-

ния границ сердечной тупости влево и акцента II тона над аортой.

Все выявленные при объективном осмотре изменения подтвердились при лабораторно-инструментальном обследовании. Абдоминальное ожирение и дислипидемия, подтвержденные данными лабораторного исследования, позволили отнести больную к группе пациентов с метаболическим синдромом. Кроме того, данные объективного исследования, электро- и эхокардиограмм свидетельствовали о ГЛЖ у больной. При выборе антигипертензивной терапии исходили из того, пациентка ведет активный образ жизни и не собирается его менять, в этой связи предпочтение было отдано препаратам с высокой антигипертензивной активностью, метаболически нейтральным, обладающим способностью влиять на ГЛЖ и применяющимся один раз в сутки. Ведь не секрет, что комплайнс зависит от кратности приема препаратов. С учетом сказанного в качестве комбинированной антигипертензивной терапии были назначены Равел СР (индапамид СР 1,5 мг) и Тенокс (амлодипин) 10 мг.

Коррекция дислипидемии потребовала назначения статинов. Выбор был остановлен на аторвастатине (Аторис), поскольку, по данным рандомизированных исследований, именно он служит статином №1 в профилактике инсульта. И, безусловно, необходимым послужило назначение пациентке дезагрегантов.

Наряду с двухкомпонентной антигипертензивной терапией, гипохолестеринемической терапией больной были даны детальные разъяснения о необ-

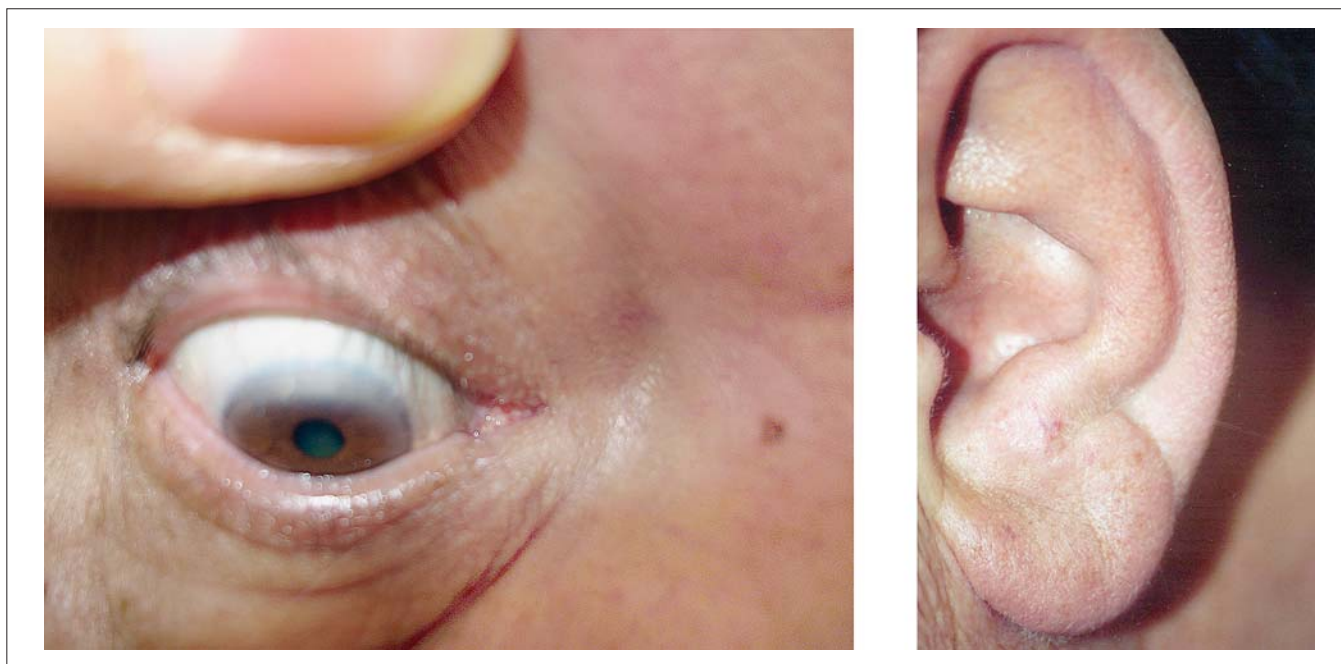


Рисунок 3. Объективный осмотр пациентки

ходимости соблюдения диеты, рациона физической активности и, конечно, отказа от курения. На фоне терапии состояние больной улучшилось: уровень АД нормализовался, наметилась тенденция к снижению уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, больная похудела на 5 кг. Таким образом, с помощью многокомпонентного лечения риск развития сердечно-сосудистых катастроф у данной пациентки снизился.

ВЫВОДЫ

1. Антигипертензивная терапия у больных с

ИСАГ снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

2. Препаратами выбора служат тиазидные диуретики и дигидропиридовые антагонисты кальция.
3. Дозы препаратов малые, лечение постепенное.
4. Требуется применение комбинированной антигипертензивной терапии.
5. Как правило, требуется коррекция дислипидемии (статины), снижение вязкости крови (антиагреганты).
6. Важен учет полиморбидности пожилого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию. Сердце 2003; 3: 109–12.
2. Чазова И.Е. Лечение АГ как профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Сердечная недостаточность 2002; 1: 14–6.
3. Staessen J., Amery A., Fogard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. J Hypertension 1990; 8: 393–405.
4. Staessen J., Gasowski J., Wang J.G., et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865–72.
5. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
6. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Int Med 1997; 157: 241–6.
7. Opie L.H. Combination drug therapy for hypertension. Philadelphia – New York, 1997.
8. Materson B.J., Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives. In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. – Philadelphia, 1996; 412–20.
9. SHEP Research Group: Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
10. Moser M., Hebert P., Hennekens C.R. An overview of the metaanalysis of the hypertension treatment trials. Arch Int Med 1991; 151: 1277–9.
11. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S., et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277: 739–45.
12. Blood Pressure Lowering Treatment Collaboration. Effects of ACE inhibitors? Calcium antagonists? And other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000; 356: 1955–64.
13. Ames R.P., Kuritsky L. Indapamide: Does it differ from low-dose thiazides. In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy.
14. Mancini B.J., et al. Am J Cardiol 2002; 89: 1414–6.
15. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C., et al. Clinical's manual on blood pressure and stroke prevention. London, 1997.
16. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan– or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. Lancet 2004; 363.
17. Baquet J.P. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5: 131–40; Emeriau J.P. J Hypertension 2001; 19: 343–50.
18. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. М., 1999.
19. Marin-Garcia J., Goldenthal M.J., Moe G.W. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure. Cardiovasc research 2001; 52(1): 103–10.
20. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Circulation 2000; 102: 1503–10.
21. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М., 2003; 268.
22. Nissen S.E., et al. For CAMELOT investigators. JAMA 2004; 292: 2217–26.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ БЕРЕМЕННЫХ: ПРОГНОЗ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертония (АГ) — наиболее частая причина осложнений беременности и родов. Проблема плохо корригированной АГ у беременных женщин становится более актуальной, так как она является наиболее частой причиной преэклампсии и эклампсии. В последнее время HELLP-синдром, который является прогностически неблагоприятным в плане раннего развития эклампсии, обсуждается в литературе редко, но существуют предположения, что эффективная гипотензивная терапия у беременных женщин с АГ существенно снижает риск развития вышеназванного синдрома. В настоящее время в международных рекомендациях нет единого алгоритма лечения АГ и предлагаются различные стратегии терапии, которые в данной статье будут обсуждены с точки зрения амбулаторной практики.

Ключевые слова: артериальная гипертония, беременность, лечение.

АБСТРАКТ

Arterial hypertension (AH) is the more frequent cause of pregnancy and delivery complication. The problem of poorly treated AH in pregnant women is becoming more important due to high risk of preeclampsia and eclampsia. In recent years, the HELLP syndrome, a risk factor of early eclampsia, is rare discussed. At the same time, there is an assumption that the effective antihypertension therapy in pregnant women with AH decreases the risk of developing HELLP syndrome substantially. At present, in international guidelines there is no any algorithm of AH treatment in pregnant women. In this article the strategies of AH therapy in outpatient practice are discussed.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, treatment.

Н.Г.Пивонова,
И.В.Фомин

Нижегородская
государственная
медицинская академия

 Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Фомин
Игорь Владимирович,
д.м.н., заведующий
кафедрой внутренних
болезней
Нижегородской
государственной
медицинской академии

Адрес: 603001
Нижний Новгород,
пл. Минина, 10/1

Артериальная гипертония (АГ) отмечается у 8% беременных [1, 2]. Синдром АГ встречается при различных клинико-патогенетических состояниях, таких как эссенциальная (хроническая) АГ, симптоматические гипертонии (почечные, эндокринные и другие), гестоз [3–5]. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром — это вторая после эмболии причина материнской смертности, составляющая 20–30% случаев в структуре материнской смертности [13]. Перинатальная смертность (30–100%) и преждевременные роды (10–12%) у беременных с хронической АГ значительно превышают соответствующие показатели у беременных без гипертонии [2]. АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты [2, 13, 17, 24–26]. Гестоз, по данным ВОЗ, диагностируется в 2–8% беременностей, составляя основную часть всех гипертензивных нарушений при беременности, в структуре материнской смертности остается основной причиной [14, 18]. Преэклампсия в структуре материнской смертности занимает ведущее место и имеет постоянный уровень показателя — 29–35%, а в перинатальной смертности — 0,23–0,4% случаев [4].

Беременные с гестозом угрожаемы в отношении развития HELLP-синдрома [13], который до 25% случаев при хронической АГ осложняется гестозом [19–21]. В Российской Федерации хроническая нелеченная АГ у беременных женщин остается нерешенной проблемой: увеличение распространенности данного заболевания среди беременных женщин становится особенно актуальным в плане ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений беременности и родов.

Критерии диагностики артериальной гипертонии у беременных

В зарубежной литературе за критерий АГ у беременных приняты значения САД > 140 мм рт. ст., а ДАД > 90 мм рт. ст. [12, 22, 23]. Хотя подозри-

тельным диагнозом АГ считается у беременных с показателями ДАД > 75 мм рт. ст. во II триместре беременности и ДАД > 85 мм. рт. ст. в III триместре, или уровни САД > 120 мм рт. ст. во II триместре беременности и САД > 130 мм рт. ст. в III триместре беременности [10, 11]. Это связано с тем, что два больших эпидемиологических исследования продемонстрировали резкий рост риска перинатальной смертности при уровне ДАД > 85 мм. рт. ст. вне зависимости от недели гестации [10, 11]. Данные представлены на *рисунке 1*.

Проведенное исследование дало возможность стратифицировать женщин по уровню АД в зависимости от срока беременности для своевременной постановки диагноза АГ. Диагноз АГ ставится при следующих значениях АД у беременных:

- I триместр – АД свыше 140/90 мм рт. ст.;
- II триместр – АД свыше 120/75 мм рт. ст.;
- III триместр – АД свыше 130/85 мм рт. ст.

Стратегия постановки диагноза АГ является абсолютной, если АД выше 140/90 мм рт. ст. [7], так как риски осложнений беременности становятся максимальными и требуют агрессивной медикаментозной стратегии лечения. На данный момент отсутствие единых критериев диагностики во всем мире затрудняет постановку диагноза АГ у беременных и решение вопроса о начале медикаментозной терапии в каждом конкретном случае.

Дифференциальная диагностика АГ беременных.

Хроническая (эссенциальная) артериальная гипертензия (ХАГ). Диагноз ХАГ наиболее достоверен, если заболевание выявлено до беременности и подъемы АД зарегистрированы в медицинской документации [5, 6, 12, 15]. Диагноз не вызывает сом-

нения, если диагностированы признаки поражения органов-мишеней [5, 16]. У неэффективно леченных пациенток с ХАГ может сформироваться преэклампсия, которая основывается на симптомах повышения АД (более чем на 30 мм рт. ст. САД и/или более чем на 15 мм рт. ст. ДАД), ассоциированном с протеинурией [15].

Распространенность в популяции вторичной гипертензии значительно реже, что несколько снижает актуальность данной проблемы при беременности. На амбулаторном этапе решается только один вопрос – возможность продолжения беременности по медицинским показаниям. В последнее время проводится хирургическое вмешательство по поводу вторичной АГ (эндоскопическое стентирование почечных артерий, нефрэктомия, аденомэктомия) [33, 34]. При невозможности проведения данного вмешательства во время беременности вопрос решается в пользу прерывания ее. Чаще встречаются случаи с реноваскулярными и ренопаренхиматозными формами АГ, а также синдромом Кушинга, феохромоцитомой, альдостерон-продуцирующей опухолью, со склеродермией и узелковым периартериитом [12, 27]. Для постановки диагноза важны сбор анамнеза и дальнейшее инструментальное и лабораторное дообследование по протоколу данных заболеваний.

У некоторых пациенток с альдостерон-продуцирующей опухолью беременность не изменяет течение этого заболевания, у других – отмечалось усиление калийуреза, что приводит к нормализации уровня калия в крови и системной нормализации АД. Этот эффект связан с повышением секреции прогестерона во время беременности, который

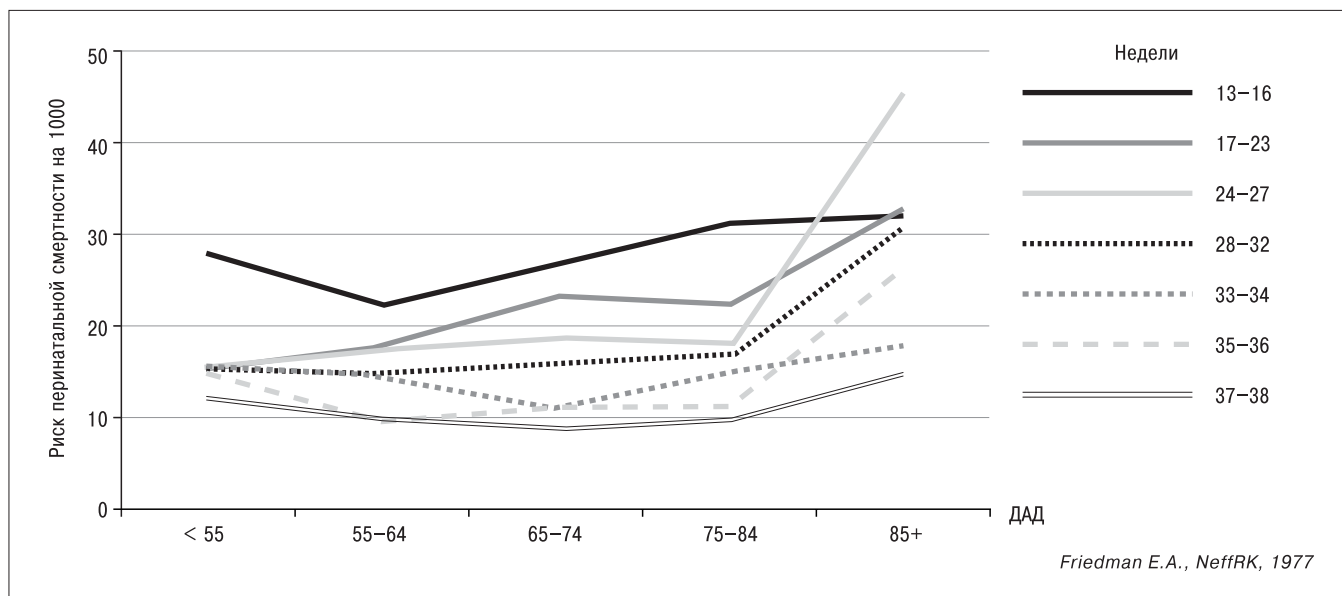


Рисунок 1. Риск перинатальной смертности в зависимости от сроков беременности и уровня ДАД [11]

ингибирует действие альдостерона на почечные канальцы [12, 16, 27].

Гестационная АГ характеризуется началом после 20 недели беременности и исчезновением через 6 недель после родов [3, 4]. При этом клиническая картина повышения АД чаще проявляется периферическим спазмом и отсутствием пораженных органов-мишеней. Эти два критерия позволяют заподозрить HELLP-синдром на ранних стадиях.

HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet counts) – атипичный и чрезвычайно сложный для диагностики вариант преэклампсии, при котором АД повышено незначительно, имеется пограничная тромбоцитопения, умеренно повышены печеночные ферменты, функция почек на начальной стадии зачастую нормальная. Врач может недооценить тяжесть состояния пациентки и отложить время начала лечения. Эта форма преэклампсии может очень быстро, в течение 24–48 часов, перейти в жизнеугрожающее состояние – эклампсию, которое сопровождается тяжелым системным гемолизом и анемией (характеризующейся большим количеством шизоцитов в мазке периферической крови), коагулопатией потребления, прогрессирующим снижением числа тромбоцитов, быстрым ростом печеночных трансаминаз и ЛДГ [8, 9, 12].

HELLP-синдром имеет комплекс неблагоприятных симптомов и лабораторных отклонений, что приводит к высокому риску развития эклампсии [12, 16]. К ним относятся САД > 160 мм рт. ст.; ДАД > 110 мм рт. ст.; боли в верхних отделах живота, чаще в эпигастрии или правом подреберье; головная боль, возбуждение, беспокойство или другие мозговые симптомы (головокружение, слабость, тошнота, коллаптоидная реакция, периферический вазоспазм), повышение периферических рефлексов; декомпенсация сердечной деятельности (одышка, сердцебиение, отек легких), часто связанные с основной патологией сердца или хронической АГ; экссудаты и кровоизлияния в сетчатке глаза, отек соска зрительного нерва (не является основным критерием, поскольку часто выступает как индикатор хронической АГ). Параллельно происходят изменения лабораторных показателей: протеинурия свыше 3 г/сутки, которая быстро нарастает и сочетается с прогрессирующим снижением уровня альбумина сыворотки крови, быстрое повышение уровня креатинина свыше 177 мкмоль/л; снижение тромбоцитов ниже 100×10^9 /л; микроангиопатическая гемолитическая анемия. При УЗИ плода выявляются внутриутробная задержка раз-

вития плода, нарушение роста и формирования плаценты.

При подозрении на HELLP-синдром необходимо проведение контроля лабораторных показателей каждые шесть часов, независимо от проводимого лечения. У беременных женщин, имеющих высокий риск развития преэклампсии, следует изучить весь спектр лабораторных исследований для максимально раннего предсказания более тяжелой формы HELLP-синдрома [12]. В большинстве случаев преэклампсия встречается во второй половине беременности или в послеродовом периоде, но описаны случаи возникновения преэклампсии до 20 недель беременности при альфа-талассемии, внематочной беременности, различных заболеваниях почек [12, 16].

Лечение АГ беременных. Немедикаментозное лечение

Ниже перечисленные стратегии немедикаментозной терапии рекомендованы при высоком АД во время беременности [15]:

- снижение уровня физической активности; в случаях тяжелой АГ постельный режим (цель – снижение АД, улучшение плацентарного кровотока);
- не рекомендуется снижать потребление соли, так как это может привести к снижению всегда превышающегося в норме объема внутрисосудистой жидкости и, в особых случаях, к повышению АД (через стимуляцию РААС). Женщины с известной соль-чувствительной формой АГ, которые твердо придерживались низкосолевой диеты до беременности, должны быть освобождены от этой рекомендации;
- не рекомендуется снижать вес – это опасно развитием внутриутробной задержки развития плода [7];
- абсолютно противопоказаны алкоголь и никотин.

Медикаментозное лечение. Основные цели лечения АГ у беременных – снижение риска развития эклампсии и других осложнений беременности и родов, что в итоге снизит риск смертности матери и плода.

Основными принципами гипотензивной терапии беременных являются доказанная эффективность для женщины и безопасность для плода. В России нет классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода. Возможно использование критериев FDA-2002 г. (табл. 1).

До сих пор обсуждается целесообразность продолжительного назначения гипотензивных средств

**Критерии классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода FDA (2002 г.)
для лечения АГ у беременных [12,15,16]**

A	Контролируемые исследования у беременных показали увеличение риска для плода в I триместре, позже риска нет
B: метилдопа	Контролируемых исследований у беременных в I триместре нет, позже риска нет
C: верапамил, атенолол, метопролол тартрат, нифедипин гидралазин, празозин, клонидин	У беременных недостаточно данных в отношении I триместра, но ожидаемый терапевтический эффект может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода
D: диуретики (гипотиазид)	У беременных доказан риск для плода, назначаются только для улучшения прогноза жизни матери или по жизненным показаниям, ожидаемая польза применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода
X: ИАПФ, сартаны, лазикс, дилтиазем	Опасное для плода средство, не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность

беременным с ХАГ. Большинство опубликованных данных отражают результаты исследований, в которых лечение гипотензивными препаратами начиналось со второй половины беременности, поэтому полученные результаты различны [12, 16]. С одной стороны, ХАГ с большей частотой осложняется гестозом и может привести к фатальным осложнениям [12], а с другой – гипотензивные препараты могут приводить к ухудшению маточно-плацентарного кровотока и внутриутробной задержке развития плода [28–30]. За последние более чем 30 лет проведено семь международных исследований, которые сравнивали ведение беременных женщин с легкой хронической гипертензией с назначением гипотензивных средств по сравнению с плацебо. Лечение не уменьшило частоту наслывшегося гестоза, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальной смертности в сравнении с группами не леченных [31, 32]. Однако по рекомендациям European Society of Hypertension (2003 г.), медикаментозная гипотензивная терапия необходима для снижения риска перинатальной и материнской смертности [7].

Стратегии лечения. Алгоритмы

В зарубежных рекомендациях препаратами первой линии являются β-адреноблокаторы и антагонисты кальция, а метилдопа обычно назначается в рамках комбинированной терапии [12, 16]. С другой стороны, метилдопа является основным препаратом первой линии, а антагонисты кальция и β-блокаторы становятся второй линией гипотензивной терапии. При этом во втором случае стратегии терапии предусматривается постоянное лечение метилдопой в течение всего периода беременности, и вторая линия гипотензивных лекарствен-

ных средств назначается постоянно, независимо от триместра беременности.

Многие исследования указывают на другую схему лечения ХАГ у беременных женщин. Так, оправдана комбинированная терапия β-адреноблокаторами и антагонистами кальция в зависимости от триместра беременности:

I триместр – атенолол, метопролол/метилдопа;

II триместр – верапамил, нифедипин/метилдопа;

III триместр – атенолол, метопролол/метилдопа.

Назначение антагонистов кальция только во II триместре связано с тем, что их прием связан с высоким риском кровотечений и выкидышей на ранних сроках беременности. Также, являясь токолитиками, они могут вызвать слабость родовой деятельности и длительные послеродовые кровотечения. Продолжительное применение β-блокаторов также не целесообразно, поскольку данная группа препаратов приводит в длительному повышению периферического сопротивления, что может негативно сказаться на гемодинамике фетоплацентарного комплекса. Идея комбинированной тактики лечения принимается не всеми, но она логично встраивается в физиологию беременности.

В первом триместре β-блокаторы снижают риск кровотечений, имеют вторично седативный эффект, что позволяет провести I триместр с минимизацией осложнений данного периода беременности. Во втором триместре необходимо усиление кровоснабжения плода, а это может эффективно достигаться за счет выраженной вазодилатации – эффекта антагонистов кальция. При третьем триместре беременности, в период старения плаценты, антагонисты кальция могут повысить риск кровотечений, что позволяет вновь перейти на

β -блокаторы. Идея комбинированной гипотензивной терапии сочетает в себе положительные эффекты гипотензивной терапии β -блокаторами и антагонистами кальция, минимизируя риск побочных эффектов обеих групп.

К сожалению, в нашей стране в реальной практике лечения больных АГ применяются низкие дозы лекарственных средств (ЛС). Часто назначаются нерекомендованные ЛС (спазмолитики, препараты калия и магния, седативные, клонидин). Этот подход к лечению ХАГ приводит к плохой суточной контролируемости АД у пациентов. Отмечается вторая причина плохой контролируемости АД у беременных женщин, имеющих ХАГ. Назначаются короткодействующие гипотензивные средства один-два раза в сутки. Наоборот, за счет короткого действия гипотензивных средств требуется назначение этих медикаментов в более высоких дозах и с кратностью три-четыре раза в сутки для создания более жесткого контроля АД. Нами приводятся средние дозы гипотензивных средств в *таблице 2*.

Если представленные дозы гипотензивных препаратов не позволяют контролировать АД в более сложных ситуациях, то это определяет выбор стратегии комбинированной гипотензивной терапии. К препарату первой линии (β -блокатор или антагонист кальция) после максимальной титрации дозы лекарственного средства добавляется метилдопа. Увеличение дозы метилдопы осуществляется титрационно до максимальной дозы 3000 мг в сутки.

При неэффективности двухкомпонентной терапии гипотензивными ЛС перед врачом встает вопрос о вторичном генезе АГ или формировании преэклампсии (на сроке беременности свыше 20 недель). В первом варианте практик должен провести дообследование беременной женщины в условиях терапевтического стационара и при выявлении вторичного генеза АГ провести полный объем лечения по стандартам. Во втором случае —

Таблица 2

Рекомендуемые дозы лекарственных препаратов при ХАГ беременных

Препарат	Доза, кратность приема
Метилдопа	250–1500 мг/сутки, 2 раза в сутки
Атенолол	50–100 мг/сутки, 2 раза в сутки
Метопролол тартрат	100–150 мг/сутки, 2 раза в сутки
Нифедипин	10–30 мг/сутки, 4 раза в сутки
Верапамил	40–120 мг/сутки, 4 раза в сутки

срочная госпитализация в акушерское отделение родильного дома и проведение диагностических исследований в плане исключения HELLP-синдрома, проведение терапии гестоза, а по жизненным показаниям — экстренное родоразрешение.

Лечение артериальной гипертензии во время лактации

Известно, что все антигипертензивные препараты проникают в грудное молоко, эта способность зависит от липофильности препарата. Однако конкретной информации о влиянии на детей, в том числе отдаленном, очень мало. Многие авторы рекомендуют воздержаться от приема гипотензивных ЛС во время лактации при АГ легкой степени, а при тяжелой АГ — снизить дозы препаратов и проводить суточное АД-мониторирование. Если прием препарата неизбежен, предпочтение отдается метилдопе. У данного препарата не выявлены отрицательные эффекты на здоровье детей. В больших концентрациях в молоке накапливаются нифедипин, β -адреноблокаторы. Последние могут оказывать выраженное неблагоприятное влияние на ребенка в виде гипотрофии или формирования функциональной энцефалопатии. В каждом отдельном случае врач должен оценить соотношение риска и пользы назначения препарата [15, 35]. В случае необходимости больших доз ЛС, чтобы оптимально контролировать АД у женщин, необходимо решить вопрос о прекращении кормления грудью и переводе ребенка на искусственное вскармливание с последующим назначением оптимальных доз гипотензивных ЛС женщине, страдающей ХАГ.

Ингибиторы АПФ и сартаны противопоказаны в период лактации, так как неизвестно их влияние на ребенка. Диуретики относительно противопоказаны во время лактации, поскольку объем и продолжительность лактации на фоне терапии диуретиками резко сокращаются. У женщин с хроническими заболеваниями внутренних органов (сахарный диабет, хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность) рекомендуется воздержаться от кормления грудью, в связи с тем, что в список базисной терапии для этих пациенток входят ИАПФ, сартаны, диуретики. При плохом контроле АД у женщин в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении кормления грудью и назначении адекватной гипотензивной терапии, так как кормящая женщина после родов имеет высокий риск тромбозов, а плохо контролируемое АД является фактором высокого риска их развития.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проблема артериальной гипертензии у беременных далека от своего разрешения и может быть решена лишь совместными усилиями акушеров, клинических фармакологов и кардиологов. Основную проблему представляют недостаток клинического опыта и наблюдения использования гипотензивных препаратов во время беременности и

лактации, а также отсутствие единой общепринятой классификации артериальной гипертензии во время беременности и разная трактовка одних и тех же терминов в различных странах. Основное решение данной проблемы – это нормализация АД у беременных женщин, имеющих ХАГ, что, вероятно, может значительно улучшить течение беременности и снизит риск основных осложнений для матери и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М. Акушерство. М.: Медицина, 2000; 328.
2. Серов, В.Н. Руководство по практическому акушерству. Под ред. В.Н.Серов, А.Н.Стрижаков, С.А.Маркин. М.: ООО МИА, 1997; 436.
3. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. М., 1999; 3.
4. Сидорова, И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003; 11–43, 44–61, 85–95, 124–128.
5. Кобалава Ж.Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М., 2004; 244.
6. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 1999; 815.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003
8. August P., Lindheimer M.D. Pathophysiology of preeclampsia. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven Press 1995; 2407–26.
9. Sibai B.M., Justermann L., Velasco J: Current understanding of severe pre-eclampsia, pregnancy-associated haemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: Different clinical syndromes or just different names. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 4: 346–55.
10. Page E.W., Neff R.K. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 740–6.
11. Friedman E.A., Neff R.K. Pregnancy and Hypertension. A Systematic Evaluation of Clinical Diagnostic Criteria. Littleton, MA, PSG Publishing, 1977, with permission.
12. Akbary A., Lindheimer M.D. Management of high blood pressure in pregnancy. In Epstein M (ed). Calcium antagonists in clinical medicine. 2nd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus 1998; 321–44.
13. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. July 2000: 38.
14. WHO international collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80–3.
15. Stimpel M. Arterial Hypertension. Berlin-New York, de Gruyter 1996: 356.
16. Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Edited by Oparil S., Weber M.A. 2000: 75.
17. Rey E., Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *American Journal Obstetrics and Gynecology* . 1994: 171.
18. Ho E.M., Brown J., Lindsay M.K. Maternal death at an innercity hospital 1949–2000. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(5): 1213–16.
19. Cunningham F.G., Cox S.M., Harstad T.W., Mason R.A., Pritchard J.A. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 453–9.
20. Jones D.C., Hayslett J.P. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226–32.
21. Sibai B.M., Lindheimer M.D., Hauth J., Caritis S., Van Dorsten P., Klebanoff M., MacPherson C., Landon M., Miodovnik M., Paul R., Meis P., Dombrowski M.. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339: 667–71.
22. Champan A.B., Zamudio S., Woodmansee W, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 273: 777–82.
23. Poppas A., Shroff S.G., Korcarz C.E., et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Circulation* 1997, 95: 2407–15.

24. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A et al. Blood pressure patterns in normal pregnancy gestation hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36(2):149–158.
25. Lindheimer M.D. Preeclampsia-eclampsia 1996: Preventable? Have disputes on its treatment been resolved? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1990; 5: 452–8.
26. Chesley L.C. *Hypertensive Disorders in pregnancy*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978.
27. August P., Lindheimer M.D.. Chronic hypertension and pregnancy. In Lindheimer MD, Roberts J, Cunningham FGC (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in pregnancy*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999.
28. DeCherney A.H., Nathan L. a Lange medical book. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th Edition. McGraw-Hill. 2003: 338.
29. Mulrow C.D., Chiquette E., Ferrer R.L., Sibai B.M., Stevens K.R., Harris M., Montgomery K.A., Stamm K. Management of chronic hypertension during pregnancy. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Tech. 2000. 1–208.
30. von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B., Logan A.G., Koren G., Magee L.A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *The Lancet* 2000; 355: 87–92.
31. Ferrer R.L., Sibai B.M., Mulrow C.D., Chiquette E., Stevens K.R., Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review (Review). *Obstetrics and Gynecology* 2000; 96 (2): 849–60.
32. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2002.
33. Easterling T.R., Brateng D., Goldman M.L., et al.: Renal vascular hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 921–5.
34. Diego J., Guerra J., Pham C., Epstein M Management of renovascular hypertension complicating pregnancy [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1549.
35. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

Применение L-аргинина у женщин с гестационной гипертензией: пилотное исследование

Целью исследования явилось изучение эффекта добавления L-аргинина на клинический исход и изменение артериального давления (АД) у женщин с гестационной гипертензией (ГГ). Женщины с ГГ в сочетании с протеинурией ($n = 28$, > 300 мг/24 ч) и без протеинурии ($n = 46$) были рандомизированы в двойном слепом исследовании в группу, получавшую L-аргинин (внутривенно по 20 г/500 мл ежедневно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральное применение по 4 грамма в сутки в течение 2 недель) или плацебо. Первичной конечной точкой исследования являлось время с момента рандомизации до родов. Измерение АД проводилось в автоматическом режиме каждые 2 часа, между 8.00 утра и 8.00 вечера ежедневно в течение 6 дней после начала лечения. При включении в исследование гестационный возраст и доля женщин с протеинурией в группах сравнения не различались. С момента рандомизации до родов в группе женщин, получавших L-аргинин и плацебо, прошло $31,7 \pm 25,2$ и $19,5 \pm 16,9$ дней, соответственно ($p = 0,008$). В сравнении с исходными показателями и систолическое, и диастолическое АД через 6 дней терапии снизилось в группе получавших L-аргинин, но не плацебо. Анализ в подгруппах показал, что у женщин без протеинурии, рандомизированных в группу получавших L-аргинин, отмечена тенденция к увеличению срока беременности до родов, снижению частоты рождения младенцев с низким весом. Таким образом, лечение с помощью L-аргинина представляется перспективным для увеличения продолжительности беременности и снижения АД, особенно у женщин с ГГ без протеинурии. Это преимущество должно быть подтверждено в более крупных исследованиях, способных установить эффективность L-аргинина по профилактике возникновения преэклампсии.

Источник: L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I., Pizzi C., Longo M., Volpe A. Mother-Infant Dept., Section of Gynaecology and Obstetrics, University of Modena and Reggio Emilia, Italy. Facchi@unimore.it Hypertens Pregnancy. 2007;26(1):121–30.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сообщение I

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализированы патогенетические механизмы поддержания высокого артериального давления у женщин с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД). Проведена параллель, связывающая многообразие механизмов возникновения артериальной гипертензии (АГ) с особенностями применения антигипертензивных препаратов. Особое внимание уделено комбинированной метаболически нейтральной терапии АГ у пациенток с СД как неперемного условия их качественного лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, сахарный диабет, женщины.

АБСТРАКТ

In this review, the author analyzed the mechanisms in the maintenance of high blood pressure in women with obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. A parallel connecting the mechanisms variety in the development of arterial hypertension with peculiarity of use antihypertensive drugs has been drawn. A special attention is devoted to combined metabolic neutral therapy of arterial hypertension in women with diabetes mellitus as indispensable condition of their qualitative treatment.

Key words: arterial hypertension, treatment, diabetes mellitus, women.

М.Г.Глезер

Московская
медицинская академия
им. И.М.Сеченова



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Глезер

Мария Генриховна,
д.м.н., профессор,
зав. лабораторией
функциональных
методов исследования и
рациональной
фармакотерапии
сердечно-сосудистых
заболеваний ММА им.
И.М.Сеченова,
ГКБ № 59

Адрес: 119992 Москва,
ул. М.Трубецкая, 8,
стр. 2

Нам представляется важным рассмотреть эту проблему, по крайней мере, с двух позиций. Первое: известно, что лечение артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) представляет значительные трудности. У больных, страдающих СД, очень сложно достигнуть целевых значений артериального давления (АД), которые для них существенно ниже (менее 130 и 80 мм рт. ст.), чем в общей популяции (менее 140 и 90 мм рт. ст.). Обычно для успешного лечения больных с АГ и СД требуется комбинация из трех, четырех и более препаратов. Второй аспект этой проблемы касается влияния антигипертензивных препаратов на углеводный обмен у пациентов с АГ и взаимоотношения между антигипертензивной терапией и возникновением у них новых случаев СД.

Особое значение рассмотрение этой проблемы приобретает для женщин с АГ, у которых не только выше частота СД, но и выше частота метаболического синдрома с абдоминальным вариантом ожирения, который сам по себе предрасполагает к развитию СД II типа. По данным Nurses' Health Study [1], в котором наблюдалась 43 581 женщина, имеется линейная зависимость между окружностью талии у женщин и риском развития СД II типа (рис. 1). Показано, что относительный риск развития СД у лиц с 90 перцентилем окружности талии (92 см) составляет 5,1 (95% CI 2,9-8,9) по сравнению с 10 перцентилем (окружность талии – 67 см) [2].

Полагают, что висцеральный жир повышает уровень провоспалительных цитокинов, которые и способствуют развитию СД II типа. В частности, в исследовании WHS (Woman's Health Study) у женщин с более высоким уровнем С-реактивного белка частота развития новых случаев СД была достоверно выше (рис. 2) [3].

Следует отметить также, что значения АД связаны с индексом массы тела даже при отсутствии ожирения. При ожирении риск развития АГ увеличен втрое по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела; почти половина людей с ожирением страдает АГ. Как показано в исследовании INTERSALT, на каждые 4,5 кг прибавки веса систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [4].

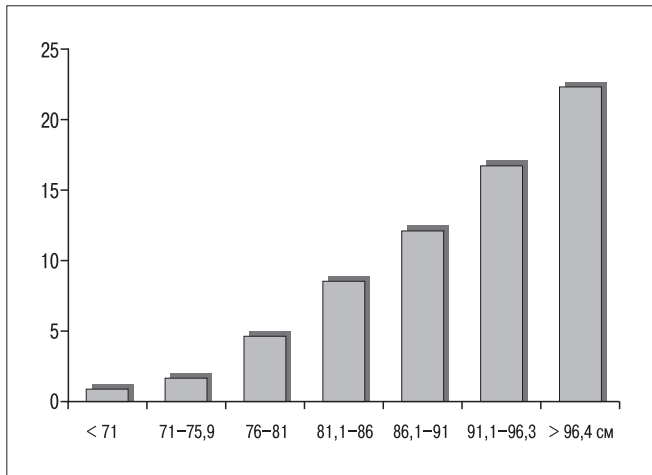


Рисунок 1. Риск развития СД II типа в зависимости от окружности талии; *p* для тренда < 0,0001 [1]

Рассматривают несколько механизмов повышения АД при ожирении (рис. 3) [5]. Одной из причин является механическое сдавление почек внутрибрюшным жиром и повышенным внутрибрюшным давлением, что приводит к ухудшению их кровоснабжения и активирует ренин-ангиотензиновую и симпатическую нервную систему. Кроме того, жировая ткань, окружающая почки, пенетрирует в медуллярные почечные синусы, вызывая изменения почечного матрикса и повышая внутрипочечное сдавление ткани. Поскольку капсула, окружающая почки, плохо растягивается, это также приводит к повышению интерстициального давления, компрессии тонкой части петли Генли, увеличению кровотока в *vasa recta*, повышению канальцевой реабсорбции Na⁺ и воды.

Следует отметить, что у пациентов с АГ при наличии более высоких цифр АД ожирение и СД вы-

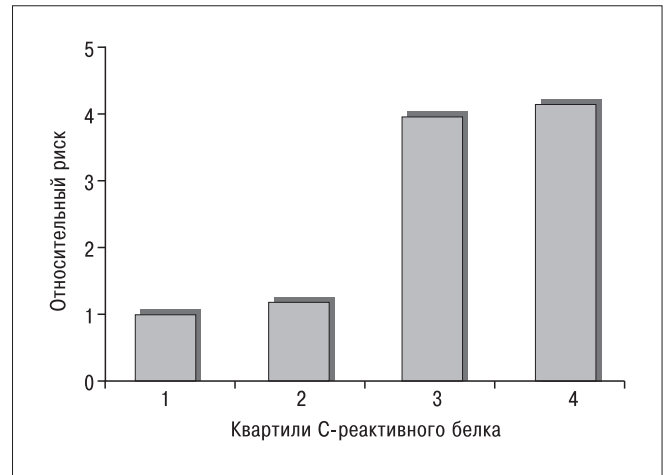


Рисунок 2. Относительный риск развития СД в зависимости от уровня С-реактивного белка с учетом индекса массы тела, семейного анамнеза СД, курения, физической активности, употребления алкоголя и гормональной терапии [3]

являются чаще. Так, по данным российского исследования ПОЛОНЕЗ [6], частота выявления СД при I степени повышения АД у мужчин и женщин практически одинаковая (5 и 6% соответственно). Однако при второй степени повышения АД у женщин СД встречается достоверно чаще – 14%, чем у мужчин (10%), и достоверно чаще, чем при первой степени повышения АД. Достоверно (*p* < 0,005) больше среди таких женщин и частота ожирения – 22% против 13,5% у мужчин.

Можно полагать, что сочетание более высоких цифр АД с СД и ожирением обуславливает, отчасти, те сложности, с которыми сталкиваются врачи при попытке достигнуть целевых значений АД у подобной категории пациентов. Кроме того, при

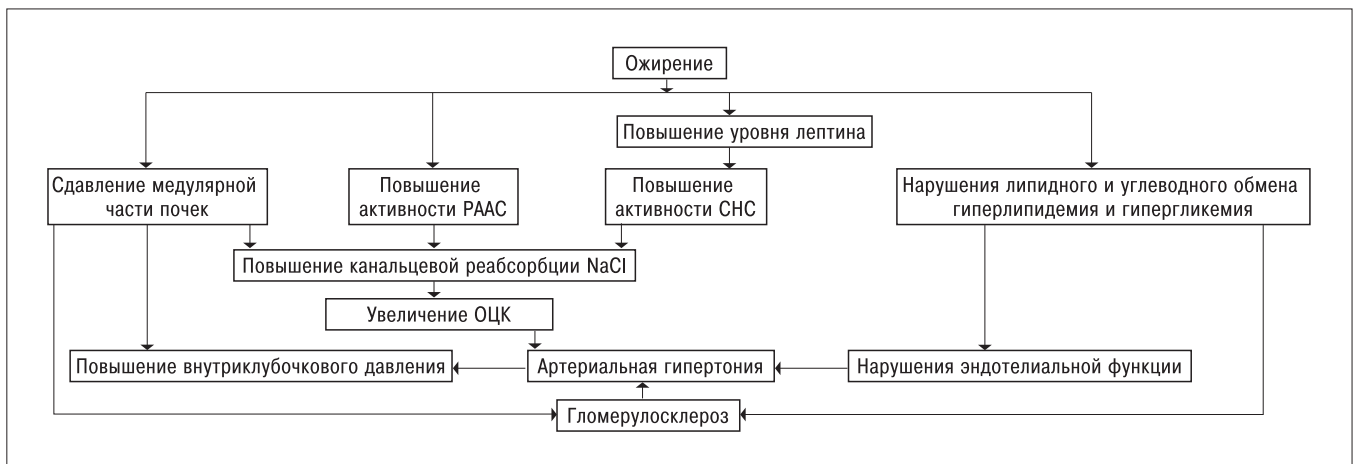


Рисунок 3. Суммарные механизмы развития АГ при ожирении (адаптировано из работы [5])

Примечания

РААС – ренин-ангиотензин альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; ОЦК – объем циркулирующей крови.

АГ у женщин, страдающих ожирением, метаболическим синдромом или СД, имеется ряд патогенетических, гемодинамических и клинических особенностей, которые следует учитывать при выборе лекарственной терапии.

Особенности АГ у женщин с метаболическим синдромом, ожирением и СД

К чертам, характерным для АГ у женщин, следует отнести более выраженное, чем у мужчин, поражение органов-мишеней и более частое развитие осложнений. Отчасти это может быть обусловлено тем, что среди женщин с АГ почти половина имеет нарушения циркадного ритма АД типа *non-dipper*, когда не происходит достаточного снижения АД в ночные часы, и органы-мишени длительно находятся под воздействием высокого АД.

Кроме того, при СД процент людей, имеющих гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), существенно выше, и масса миокарда при СД достоверно больше, чем у пациентов, не страдающих СД, а наличие ГЛЖ и величина ММЛЖ являются четким предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. В Casale Monferrato Study было показано, что у женщин с СД вероятность наличия ГЛЖ в три раза больше, чем у мужчин [8]. Ранее похожие результаты были получены A. Tenenbaum, et al. при обследовании 500 больных с АГ [9]. При этом подчеркивают, что женщины с СД имеют больший размер левого предсердия, чем мужчины с СД. Несомненно, что это может явиться причиной более частого развития сердечной недостаточности у пациентов с СД, особенно у женщин, и более частого развития нарушений ритма сердца, в частности, мерцательной аритмии. Более высокий риск ремоделирования сердца при СД, даже с учетом размеров инфаркта миокарда, увеличивает риск развития сердечной недостаточности в 2–4 раза, а у женщин – даже в 5 раз [10].

Обращают внимание и на большую жесткость сосудов у женщин с АГ. Возможно, именно в связи с этим у женщин часто формируется вариант АГ типа изолированной систолической. При подобном варианте АГ, так же как и при нарушении циркадного ритма АД типа *night-picker*, который по данным исследования DESIRE [11] встречается у женщин вдвое чаще, чем у мужчин, существенно возрастает риск развития инсультов. Сочетание АГ и СД приводит к значительным изменениям эластических свойств сосудов разного калибра, что проявляется в увеличении скорости распространения пульсовой волны и повышении уровня пульсового давле-

ния, которые являются, как было показано в последние годы, независимыми факторами риска развития осложнений АГ, вплоть до смертельных.

Полагают, что при СД в развитии сосудистых осложнений важная роль принадлежит гипергликемии и гиперинсулинемии. Гипергликемия приводит к ухудшению эластических свойств сосудов за счет накопления конечных продуктов гликозирированных белков и нарушения свойств коллагена. Гиперинсулинемия может также изменять показатели жесткости и растяжимости артерий [12, 13], нарушать соотношение между толщиной сосудистой стенки и просветом сосуда за счет митогенных свойств инсулина.

У женщин с СД I и II типа механические свойства артерий нарушаются больше, чем у мужчин [14]. Причем у женщин с СД увеличение скорости распространения пульсовой волны с возрастом выражено больше, чем у пациенток без СД. У мужчин же увеличение скорости пульсовой волны, происходящее с возрастом, не зависит от наличия СД [15]. Можно полагать, что СД снимает защитные эффекты эстрогенов на сердце и на сосуды у женщин. Важно при этом помнить, что, например, скорость распространения пульсовой волны, которая отражает жесткость артерий, коррелирует со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, и у женщин с СД эта корреляция больше, чем у тех, кто не страдает СД [16].

СД увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Считается, что исходы ИМ у женщин с СД хуже, чем у мужчин. Однако, по-видимому, не пол, а возраст пациентов обуславливает худшие исходы.

В различных исследованиях было показано, что риск развития инсульта при СД у женщин выше, чем у мужчин [16–18]. В соответствии с данными T. Almdal, et al. [16], достоверные различия в риске развития инсульта выявляются у женщин 55–64 лет, а это подразумевает, что женщины с СД в первую декаду после менопаузы могут потребовать более агрессивных профилактических мероприятий, и в первую очередь это будет касаться лечения АГ и коррекции липидных нарушений.

Также хорошо известно, что АГ и СД являются самыми частыми причинами развития хронической почечной недостаточности.

По данным исследования DECODE, у женщин сочетание АГ с СД увеличивает риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин в 4,57 (95% ДИ 3,06–6,82) раза по сравнению с женщинами без АГ и СД. И это примерно в два раза больше, чем у мужчин, у которых АГ в комбинации с СД увеличивает риск в 2,32 (1,83–2,94) раза [19].

Отмечают, что АГ у женщин так же, как и у пациентов с СД, может носить часто **натрий-объем зависимый вариант**. Отчасти это обусловлено гиперинсулинемией и снижением уровня эстрогенов, которые повышают реабсорбцию натрия и жидкости в проксимальных канальцах почек. Гиперинсулинемия увеличивает внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} , блокирует активность Na-K-ATФазы и Ca-Mg-ATФазы , повышая чувствительность сосудов к воздействию вазоконстрикторов.

В то же время **активность ренин-ангиотензиновой системы** может быть значительно повышена у женщин с АГ, особенно при ожирении. Увеличение жировой массы приводит к увеличению уровня ангиотензиногена, соответственно ангиотензина II [20]. Высокая активность ренин-ангиотензиновой системы приводит к сужению выносящей артерии, что влечет за собой повышение внутриклубочкового давления одного из основных причин потери почечной ткани.

Кроме того, ожирение через продукцию адипокинов вносит существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции [21]. Таким образом, и препараты, блокирующие активность ренин-пангиотензин альдостероновой системы, могут быть эффективны в лечении АГ, сочетающейся с повышенной массой тела и ожирением.

При СД и ожирении очень часто наблюдается **активация симпатической нервной системы** [5], чему способствуют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Инсулин сам по себе может повышать активность симпатoadреналовой системы, что отчасти может быть связано с действием лептина [22]. Известно, что по мере увеличения степени ожирения тошаковый уровень лептина, который секретируется адипоцитами, растет. Лептин увеличивает активность симпатической нервной системы, особенно в почках. Это приводит, с одной стороны, к высокому выбросу и частоте сердечных сокращений, с другой стороны – к повышению реабсорбции натрия и увеличению внутрисосудистого объема крови (см. рис. 3).

Таким образом, у женщин с СД, метаболическим синдромом и ожирением вклад разных патогенетических механизмов в поддержание высокого АД может быть различным. Следовательно, в этой ситуации благоприятное действие могут оказывать антигипертензивные препараты с самими разными механизмами действия.

Однако нужно отчетливо представлять себе, что маловероятно у такого рода больных одним препаратом достичь значительного снижения АД, и лишь комбинированная терапия может способ-

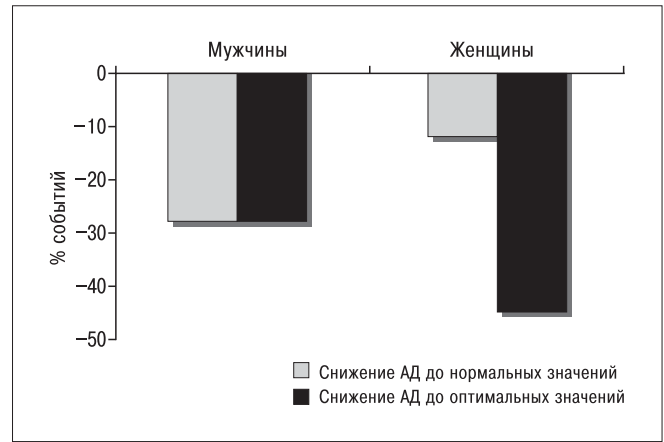


Рисунок 4. Оптимальный контроль АД и снижение неблагоприятных коронарных событий у мужчин и женщин с метаболическим синдромом [23]

ствовать достижению целевых значений АД. В то же время, по данным NHANES III [23], именно хороший контроль АД у лиц с метаболическим синдромом, особенно у женщин, значительно уменьшает частоту неблагоприятных коронарных событий (рис. 4).

В исследовании UKPDS [24] также было отчетливо показано, что жесткий контроль АД приводит к более выраженному снижению макро- и микрососудистых изменений у больных с СД, чем даже жесткий контроль уровня глюкозы крови (см. рис. 4). Причем при более жестком контроле АД выраженность защитных эффектов большая, в частности, в отношении снижения риска развития инсультов, инфарктов миокарда, микрососудистых осложнений, смерти от диабета (рис. 5, 6).

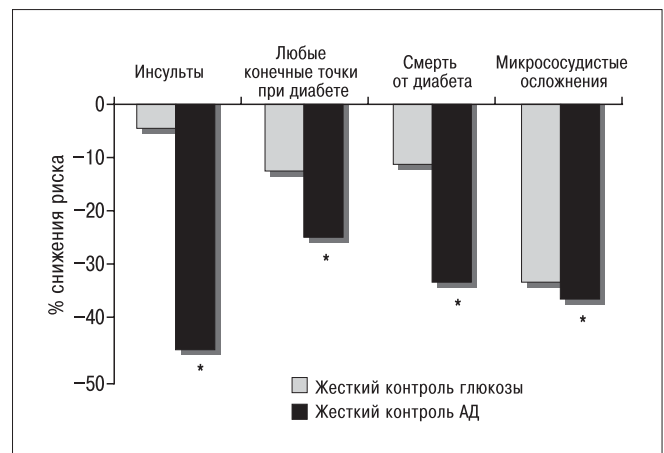


Рисунок 5. Сравнение влияния жесткого контроля глюкозы и АД на риск сосудистых осложнений при сахарном диабете (исследование UKPDS38, [24])

Примечание.

* Наличие достоверного различия в снижении риска между группами.

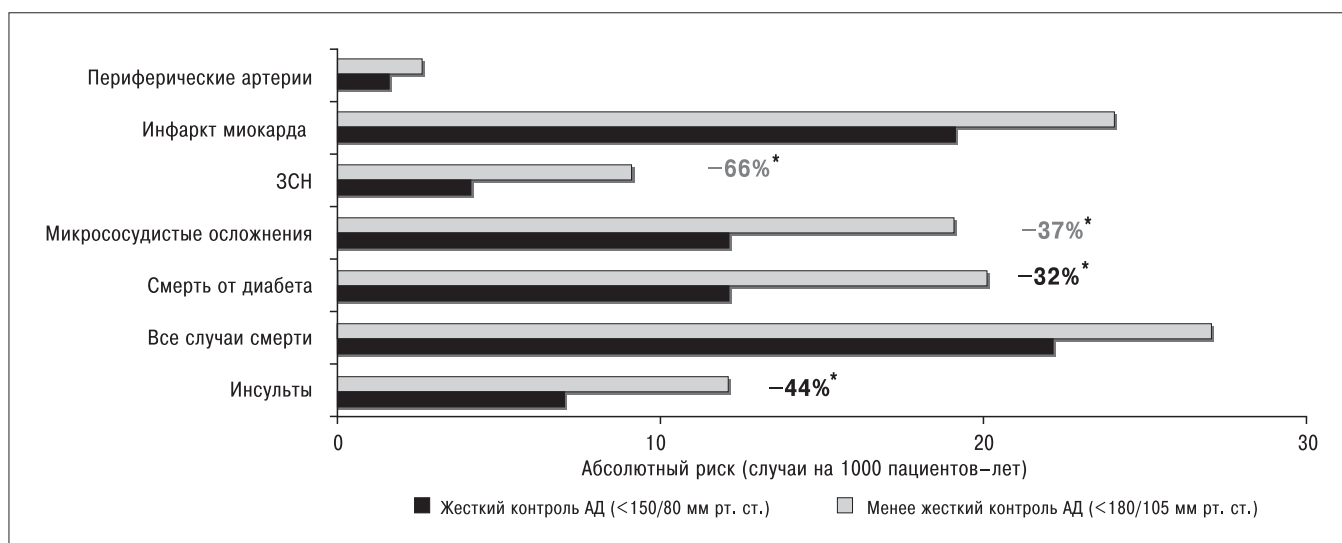


Рисунок 6. Влияние степени контроля АД на риск сосудистых осложнений при сахарном диабете (исследование UKPDS38, [24])

Примечание.

* Наличие достоверного различия в снижении риска между группами.

Аналогичные данные получены и в исследовании HOT [25], в котором среди пациентов с АГ и СД более выраженное снижение АД (диастолическое АД меньше 80 мм рт. ст. по сравнению с группой с АД менее 90 мм рт. ст.) приводило к вдвое меньшей частоте сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, тщательный контроль АД является неременным условием для качественного лечения пациенток с СД.

Характеристика основных групп антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с СД

Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента – ИАПФ. В соответствии с имеющимися на сегодняшний день международными и российскими рекомендациями препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с СД являются ИАПФ. Это обусловлено в первую очередь, как указывалось выше, патофизиологическими особенностями АГ у пациентов с СД и ожирением, при которых активность ренин-ангиотензин и альдостероновой системы повышена. Важно, что, по данным многих исследований, эффективность ИАПФ при ожирении не снижается. Более того, в исследовании TROPHY прием лизиноприла обеспечивал достижение целевых значений АД у достоверно большего числа тучных пациентов с АГ, чем диуретик гидрохлортиазид [26].

По данным российского исследования ФФФ [27], включившего в себя сведения о 8720 пациен-

тах с АГ, наличие СД достоверно снижает эффективность антигипертензивной терапии, если она не содержит в своем составе ИАПФ фозиноприла. Так, в группе стандартной терапии без ИАПФ систолическое АД снижалось у пациентов без СД в среднем на 27,5 мм рт. ст., а при СД – на 24,4 мм рт. ст. ($p = 0,01$). В группе пациентов, получавших фозиноприл, систолическое АД снижалось в среднем на 31 мм рт. ст. и у больных с СД, и без СД ($p = 0,45$). При проведении специального анализа данных, полученных при исследовании ФАГОТ, куда включали пациентов с осложненным течением АГ при проведении терапии, не содержащей ИАПФ, частота достижения целевых значений АД у женщин с СД была достоверно ($p = 0,03$) ниже, чем у пациенток, не страдающих СД, и достоверно ниже, чем у мужчин с СД. У пациентов же СД существенно не влиял на частоту достижения целевых значений АД. В группе пациентов, получавших ИАПФ фозиноприл, частота достижения целевых уровней АД была не только выше, чем при обычной терапии, но и не зависела от пола пациентов и наличия СД (рис. 7).

Значительным преимуществом ИАПФ является их способность хорошо снижать степень гипертрофии левого желудочка, улучшать эндотелиальную функцию сосудов, уменьшать толщину их стенки, что продемонстрировано в огромном числе исследований и относится ко всем препаратам данной группы. Это способствует более стойкому снижению АД и уменьшению степени ретинопатии и нефропатии, особенно у больных с СД I типа.

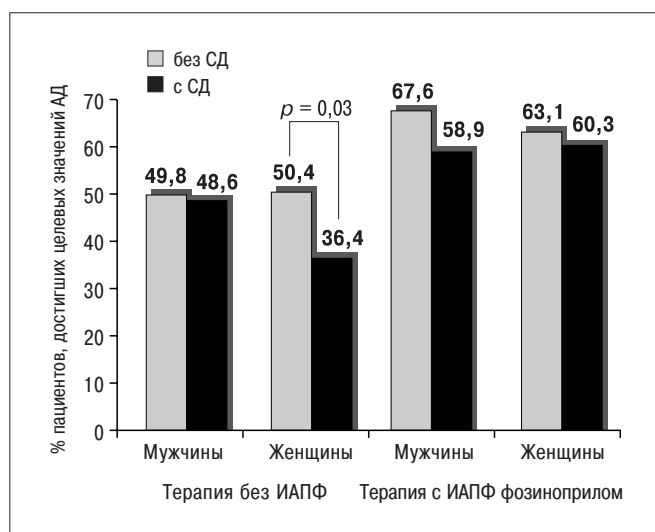


Рисунок 7. Частота достижения целевых значений АД у пациентов с осложненным течением АГ в зависимости от пола пациентов, наличия СД и характера терапии (исследование ФАГОТ [28])

Показано, что ИАПФ оказывают такое же (исследование UKPDS) или даже большее защитное действие на пациентов с СД, чем стандартная терапия диуретиками, β -адреноблокаторами (исследование CAPPP) [29] и даже антагонистами кальция (исследование ABCD, FACET) [30, 31]. Так, в исследовании CAPPP каптоприл оказывал более выраженный эффект по предотвращению инфаркта миокарда, всех смертельных эпизодов и всех сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД, чем стандартная терапия. В исследовании FACET [31] (в группе амлодипина женщин было 44,5% и в группе фозиноприла – 36,5%) показано, что лечение фозиноприлом снижало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 51% по сравнению с теми, кто лечился амлодипином (рис. 8).

Исходя из современных позиций, конечно, следует останавливать свой выбор на тех препаратах из группы ИАПФ, которые имеют больший период полувыведения, обеспечивают снижение АД в течение 24 и более часов при однократном приеме, а также обеспечивают контроль АД в ранние утренние часы, снижая при этом скорость и степень повышения АД и нормализуя неблагоприятный суточный профиль АД.

В исследовании DESIRE [11], например, было показано, что лизиноприл (Диротон) вдвое (с 14,1 до 7,7%) уменьшает частоту встречаемости у женщин нарушений суточного профиля типа *night-picker*.

Большинство ИАПФ, используемых в современной клинической практике, отвечают этим тре-

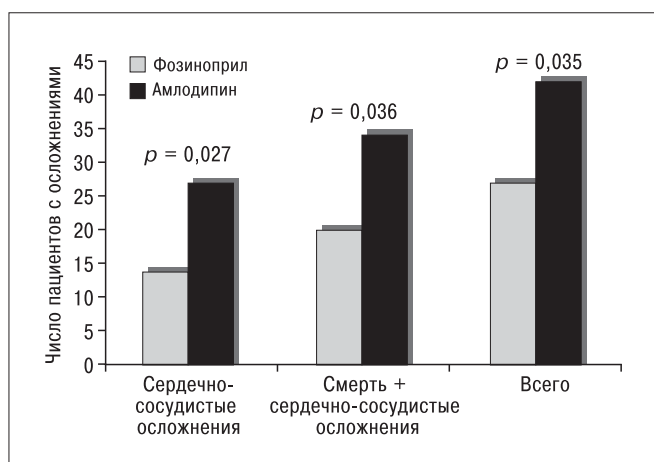


Рисунок 8. Сравнительное влияние фозиноприла и амлодипина на частоту неблагоприятных событий больных с АГ и СД II типа (исследование FACET) [31]

бованиям, и практически все показали свою высокую эффективность при лечении пациентов с СД.

Сартаны. В настоящее время большее внимание врачей должно быть обращено на применение у женщин с АГ еще одной группы препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензиновой системы — антагонистов рецептора I типа к ангиотензину II (АРА или сартанов). К сожалению, так же как и для других групп антигипертензивных препаратов, существуют лишь единичные исследования, оценивающие половые различия в действии сартанов или сравнивающих эффективность разных групп препаратов у женщин.

Показано, что кандесартан вызывает одинаковой выраженности гипотензивный эффект у мужчин и женщин, но при его применении больший процент женщин достигает целевых значений АД (61%) по сравнению с пациентками, использовавшими эналаприл (51%) и гидрохлортиазид (43%). Кандесартан у женщин снижал АД достоверно в большей степени (на 19/11 мм рт. ст.), чем эналаприл (13/9 мм рт. ст.) и гидрохлортиазид (13/8 мм рт. ст.). Выраженность различий в снижении АД такова, что может обеспечить более благоприятные исходы при использовании кандесартана при АГ [32]. К сожалению, эти исследования не касались пациентов с СД.

В нашей стране опыт применения АРА не очень велик, но в мире он накоплен достаточно большой, в том числе и при лечении пациентов с АГ и СД или метаболическим синдромом [33–35].

Было показано также, что сартаны, и в частности телмисартан, более эффективно снижают утренний подъем АД, чем ИАПФ, например рамиприл [36]. Известно, что быстрый и значительный подъем

АД в ранние утренние часы встречается примерно у 25% пациентов с легкой и умеренной АГ и существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и риск инсульта [37].

В исследовании LIFE [38] было показано, что у пациентов с ГЛЖ и СД на фоне лечения лозартаном достоверно ниже было число всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с терапией атенололом, а частота инсультов, которые у женщин протекают тяжелее, чем у мужчин, была меньше на 21%. Проведенный позднее анализ показал, что даже частота внезапных смертей среди пациентов с СД была достоверно меньшей в группе пациентов, получавших лозартан, чем в группе, леченных атенололом (отношение риска 0,49; $p = 0,027$) [39]. Однако результаты исследования LIFE не анализировались в зависимости от пола пациентов.

Важно, что группа сартанов переносится лучше, чем другие группы антигипертензивных препаратов, и меньше вызывает нежелательных или побочных эффектов. Поскольку известно, что частота неблагоприятных событий на фоне лечения другими антигипертензивными препаратами у женщин выше, чем у мужчин, в частности, частота кашля на ИАПФ у женщин примерно в 3 раза чаще, чем у мужчин. Частота нежелательных проявлений при лечении сартанами составляет 0,3–0,4%.

Так же как и в отношении ИАПФ, для сартанов будет справедливо положение о том, что для лечения АГ с СД у женщин следует выбирать препараты с более длительным и более выраженным гипотензивным эффектом. Тем не менее, те или иные особые свойства, которые есть у представителей этого класса, могут также определять выбор в конкретной клинической ситуации. Так, например, лозартан обладает урикозурическими свойствами [40], лозартан и ирбесартан являются антагонистами рецепторов PGA_2/PGH_2 [41], снижают уровень тромбоксана A_2 и обладают антиромботическим, дезагрегантным действием [42].

Диуретики. Как указывалось выше, при СД, а также и у пожилых женщин, у которых и СД, и АГ встречаются чаще, нередко АГ носит натрий-объем зависимый вариант. Поэтому, несомненно, важным является назначение таким пациентам диуретиков. В такой ситуации преимущества может иметь назначение индапамида, который оказывает меньшее влияние на уровень глюкозы и липидов крови, чем другие классические тиазидные диуретики. Особые преимущества у женщин может иметь применение медленно высвобождающейся

Таблица 1

Частота возникновения гипокалиемии при использовании Арифона и Арифона-ретард у пациентов с артериальной гипертензией

	Арифон 2,5 мг	Арифон-ретард 1,5 мг
Количество больных	205	200
Количество больных с уровнем калия в сыворотке крови:		
< 3,4 ммоль/л (%)	17 (29%)	6 (11%)
< 3,2 ммоль/л (%)	9 (15%)	3 (5%)
< 3 ммоль/л (%)	1 (2%)	0 (0%)
Количество больных, получавших препараты калия	15 (25%)	5 (9%)

формы индапамида (Арифона-ретарда), при применении которого из-за малой дозы вдвое реже, чем при индапамиде немедленного высвобождения, развивается гипокалиемия, к которой женщины более склонны (табл. 1).

С этим препаратом проведен целый ряд исследований, в частности, у пациентов с изолированной систолической АГ, с СД. Показано, что его использование обеспечивает значительное снижение систолического и пульсового АД (исследование X-CELLENT) [43], что может существенно улучшать прогноз при АГ. По данным мета-анализа 12 исследований, индапамид достоверно уменьшает степень ГЛЖ, а в исследовании LIVE [44] было показано, что способность уменьшать ГЛЖ у индапамида выражена даже в большей степени, чем у эналаприла. В целом ряде исследований была продемонстрирована возможность индапамида, особенно в комбинации с периндоприлом, улучшать структуру и свойства сосудов, уменьшая их жесткость, увеличивая эластичность и улучшая эндотелиальную функцию.

Очень важно, что с индапамидом проведены два крупных многоцентровых исследования, в которых четко показана высокая эффективность препарата во вторичной профилактике cerebrovascularных событий, частота и тяжесть которых у женщин очень высокая. Так, в исследовании PATS [45], включившем 5665 пожилых пациентов с АГ, имевших в анамнезе инсульт или ТИА, прием Арифона в дозе 2,5 мг в течение двух лет привел к снижению риска развития инсультов на 31% (95% ДИ 43–15). В исследовании PROGRESS [46] комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом также с высокой степенью достоверности снижала частоту повторных cerebrovascularных событий. К сожалению, как и в большинстве других работ, анализа специального для мужчин и женщин, которых в этом исследовании было 30%, в том числе и для пациентов, страдающих СД, не проводилось.

Следует, по-видимому, также обратить внимание на недавно введенный в клиническую практику в нашей стране петлевой диуретик тора-семид (Диувер), который в низких дозах (2,5 мг/сут) способен оказывать выраженный 24-часовой гипотензивный эффект. Важной его особенностью является маловыраженный по сравнению с фуросемидом [47], гидрохлортиазидом (ГХТ) [48] и индапамидом (2,5 мг) [49] гипокалиемический эффект, возможно, за счет антиальдостеронового действия [50]. Это может представлять значительный интерес в плане лечения АГ у женщин (рис. 9).

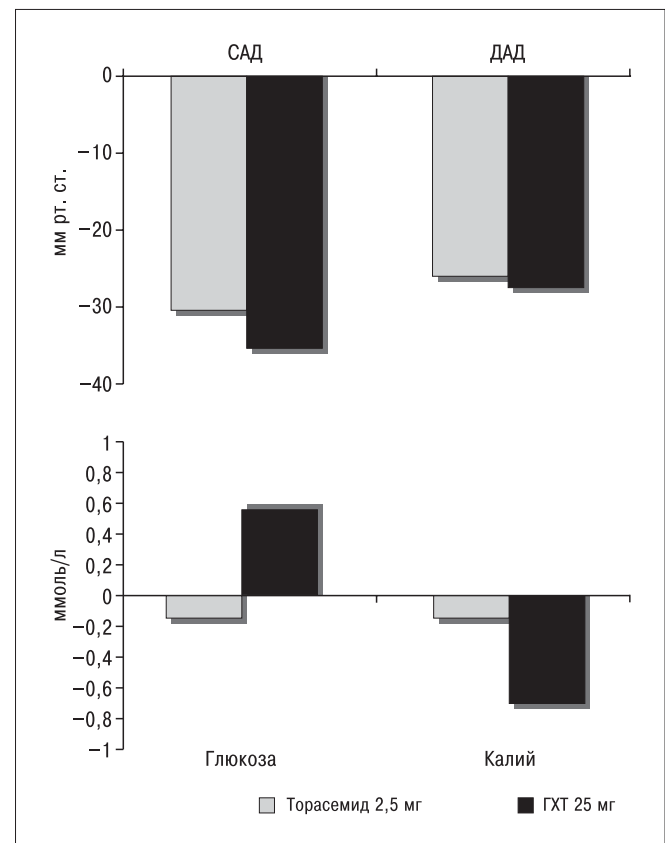


Рисунок 9. Изменение АД, уровня калия и глюкозы у пациентов с АГ при приеме тора-семид и ГХТ

Бета-адреноблокаторы. Учитывая, что при АГ у пациентов с СД и при ожирении активность симпатической нервной системы часто бывает повышенной, вполне обоснованным представляется назначение им β -адреноблокаторов. Тем более, что, по данным ряда исследований, наличие β -адреноблокаторов в комплексной терапии пациентов с СД, так же как и у лиц пожилого возраста, приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Однако использование β -адреноблокаторов при СД имеет ряд ограничений, которые у женщин могут иметь доминирующее значение. Поэтому при необходимости лечения β -адреноблокаторами женщин с АГ и СД следует выбирать не только препараты, не оказывающие неблагоприятного влияния на течение СД, но и имеющие органопротективные свойства.

Известно, что классические β -адреноблокаторы могут снижать выработку инсулина β -клетками островков Лангенгарса, увеличивать резистентность тканей к инсулину, ухудшать метаболический профиль, повышая уровень сахара крови, изменяя уровень липидов. Причем выраженность этих неблагоприятных эффектов у разных препаратов отмечается в различной степени. Так, метопролол и атенолол уменьшают действие инсулина на 13 и 20% по сравнению с исходным уровнем.

Показано, что пролонгированная форма метопролола сукцината не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен у больных с СД. Кроме того, в исследовании ВСAPS показана возможность данного препарата уменьшать степень толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, с величиной которой достоверно коррелирует частота инфарктов миокарда, инсультов и летальных исходов [51].

Карведилол, неселективный β -адреноблокатор, имеющий дополнительно β -адреноблокирующий эффект, может оказывать благоприятный эффект не только на выраженность ГЛЖ, функцию сосудов и почек, но и обладает уникальной способностью положительно влиять на углеводный обмен, в частности, у пациентов с СД. В исследовании GEMINI [52] сравнивали влияние карведилола и метопролола короткого действия на основные показатели углеводного обмена и липидного обмена. Было показано, что при одинаковой эффективности обоих препаратов (число достигших целевого АД людей около 60%) под влиянием карведилола в отличие от метопролола происходит увеличение чувствительности тканей к инсулину, уровень гликированного гемоглобина не увеличи-

вается, при этом достоверно снижается уровень холестерина.

Выбирая препарат из группы β -адреноблокаторов, следует обратить также внимание на Небилет (небиволол). Он имеет, по крайней мере, два принципиальных отличия от классических препаратов. Прежде всего это суперселективный β -адреноблокатор. Его индекс селективности β_1/β_2 составляет 239, что на порядок превышает селективность таких препаратов, как бисопролол и бетаксолол, для которых данный индекс составляет 26 и 25, соответственно.

Кроме того, небиволол обладает особыми вазодилатирующими свойствами, которые проявляются благодаря способности увеличивать продукцию оксида азота эндотелием сосудов. Известно, что и при СД, особенно в сочетании с ожирением и метаболическим синдромом, эндотелиальная функция снижена, и в основе этого лежит снижение выработки эндотелийзависимого вазодилатирующего фактора – оксида азота.

Нами ранее было показана высокая эффективность данного препарата в лечении пациентов с АГ [53]. Его принципиальным отличием являлись органопротективные свойства, которые были близки к действию ИАПФ и принципиально отличались от действия бисопролола. Так, при использовании небиволола, в отличие от бисопролола, уже к третьему месяцу достоверно уменьшались масса миокарда левого желудочка и число пациентов с концентрической формой ГЛЖ, достоверно улучшалась эндотелиальная функция сосудов (рис. 10).

Важно, что небиволол был метаболически нейтрален – уровень глюкозы не менялся, в отличие от бисопролола, на котором уровень тощаковой глюкозы достоверно увеличивался в среднем с 5,34 до 5,96 ммоль/л, $p = 0,04$). Более того, в группе лиц, леченных небивололом, достоверно снижался уровень триглицеридов (в среднем в 1,58 до 1,18 ммоль/л, $p = 0,03$).

Недавно были опубликованы результаты использования Небилета у пациентов с АГ и СД II типа, из которых 3/4 составляли женщины [54]. Показано, что наряду с достоверным снижением офисных значений АД Небилет приводил к достоверному уменьшению АД в дневные и ночные часы, пульсового АД, индекса времени нагрузки давлением и вариабельности систолического АД в ночные часы. Аналогично тому, что наблюдали мы, и у пациентов с СД отмечалось достоверное уменьшение ММЛЖ, причем за счет преимущественного уменьшения толщины задней стенки левого желудочка, уменьшалась выраженность диастолической дисфункции. Особое внимание следует обратить на

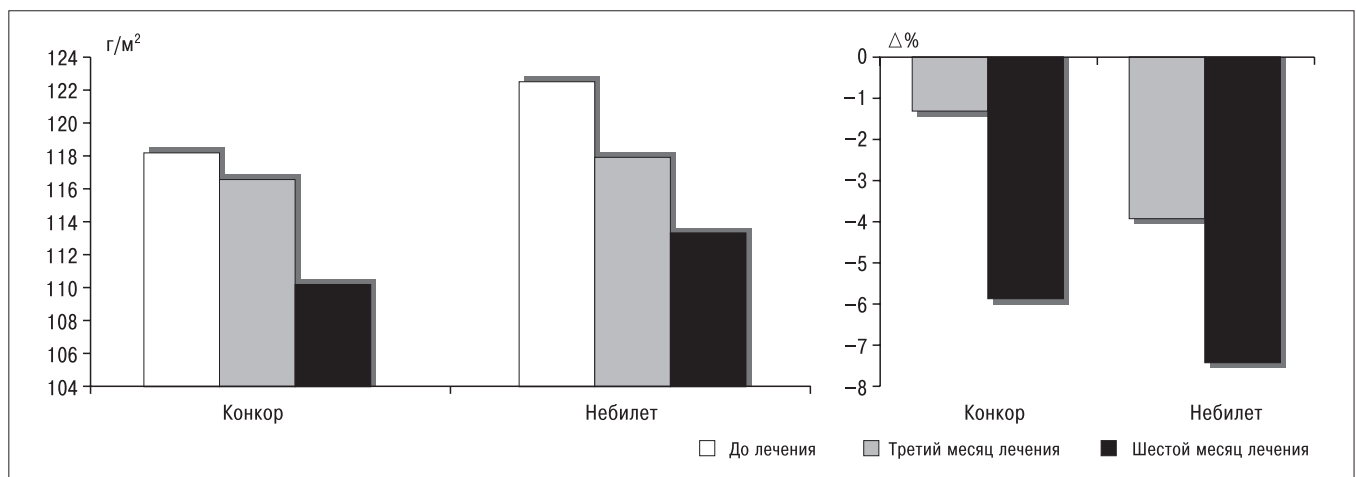


Рисунок 10. Влияние терапии бисопрололом и небивололом на индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов с АГ [53]

то, что при лечении небивололом уменьшался уровень тошаковой гипергликемии и гликозилированного гемоглобина. Наблюдалось также улучшение показателей липидного обмена в виде уменьшения уровня ЛПНП и увеличения уровня ЛПВП.

Эти данные подтверждают возможность получения дополнительных положительных эффектов при лечении АГ у женщин с СД II типа β-адреноблокаторами, обладающими особыми свойствами.

Следует также учитывать, что β-адреноблокаторы могут препятствовать снижению веса или даже увеличивать вес пациентов, что крайне нежелательно при СД. Так, в исследовании UKPDS [24] увеличение веса у пациентов с СД, леченных ателололом, было больше (в среднем 3,4 кг), чем у лиц, получавших ИАПФ (в среднем 1,6 кг), большим было число пациентов, прекративших терапию, а также требующих добавления новых гипогликемических препаратов. Так, обладающие особыми свойствами препараты отчасти лишены этого неблагоприятного эффекта. В исследовании GEMINI [52] карведилол, в отличие от метопролола, достоверно не увеличивал вес пациентов с СД.

Низкая частота назначения β-адреноблокаторов при лечении АГ у пациентов с СД обусловлена излишним опасением о том, что они усиливают риск развития гипо- или гипергликемических эпизодов. Однако при СД II типа этому нет никаких доказательств, хотя при СД I типа β-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии в виде развития тремора, потливости, тахикардии, о чем обязательно следует информировать пациентов.

Антагонисты кальция. Следует сказать, что обычно женский пол является предиктором назначения диуретиков для лечения АГ. Тем не менее при сочетании АГ с СД, по данным WHI исследо-

вания [55], женщинам чаще назначают антагонисты кальция.

Это очень важный класс лекарственных препаратов для лечения АГ у женщин. Так, в исследовании ASCOT [56] было показано, что при использовании амлодипина АД у женщин снижалось достоверно больше (–16,3 мм рт. ст.), чем у мужчин (–12,5 мм рт. ст.), и большее число женщин (91,4%), чем мужчин (83%), достигало целевых значений АД. При СД эта группа препаратов имеет значительные преимущества вследствие своей метаболической нейтральности. Еще раз следует подчеркнуть необходимость назначения в этой ситуации препаратов пролонгированного действия, относящиеся к так называемым препаратам второй (верапамил, Алтиазем РР, пролонгированные лекарственные формы нифедипина, фелодипин) или третьей генерации (амлодипин, лацидипин, лерканидипин).

Агонисты имидазолиновых рецепторов. Они имеют благоприятный метаболический профиль и могут улучшать показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с АГ. Однако специальных исследований у женщин не проводилось. Эти препараты целесообразно использовать в качестве дополнения к комбинированной терапии препаратами первых четырех классов при недостаточной эффективности в отношении снижения АД.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Несомненно, что современные тенденции в лечении АГ, которые провозглашают приоритетное использование комбинированной терапии, приобретают наибольшее значение у пациентов с СД в связи с трудностью достижения у них целевых значений АД.

В исследовании КЛИП-АККОРД было установлено, что лишь 24% пациентов с СД достигают целевых значений АД (< 130 и 80 мм рт. ст.). В исследовании ПОЛОНЕЗ снижение систолического АД (< 130 мм рт. ст.) было достигнуто лишь у 28,6% пациентов [6].

Хорошо известно, что для лечения АГ часто используют комбинацию ИАПФ или АРА с диуретиками, что позволяет достигать более частого контроля АД. С точки зрения лечения пациентов с СД, как уже указывалось, интерес может представлять использование в качестве диуретика Арифона в низкой дозе. Комбинация, содержащая малые дозы диуретика, метаболически безопасна, кроме того сам Арифон обладает метаболической нейтральностью и особыми свойствами, которые обеспечивают ряд органопротективных эффектов.

В клинической практике существует готовая лекарственная форма, содержащая индапамид и периндоприл в разных дозировках – Нолипрел и Нолипрел-форте. В исследовании PREMIER сравнивали эффект Нолипрела и эналаприла у 457 пациентов (39% женщины) с микроальбуминурией (≥ 20 и < 500 мкг/мин) на фоне АГ 1–2 степени и СД II типа [57]. Показано, что при лечении Нолипрелом у этой категории пациентов можно достигнуть достоверно большего снижения систолического и диастолического АД ($p = 0,01$), вдвое больше снизить степень микроальбуминурии (на 42% против 27% в группе эналаприла) и достоверно ($p = 0,036$) в большей степени снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, ИМ, СН и сердечно-сосудистая смерть (рис. 11).

В этой связи важно отметить, что на фоне лечения Нолипрелом в большей степени уменьшается

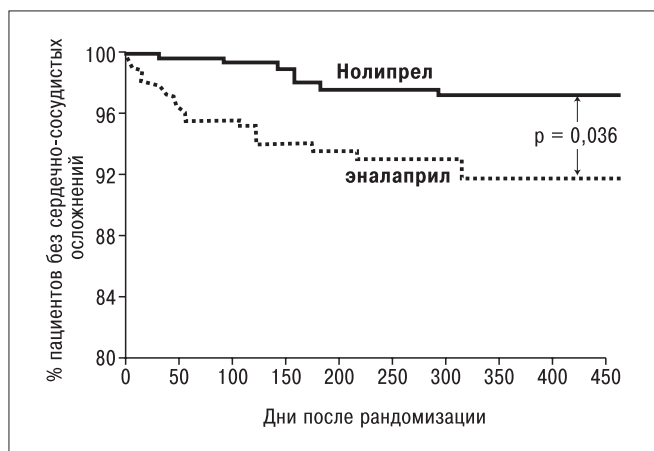


Рисунок 11. Влияние терапии Нолипрелом и эналаприлом на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и СД II типа (исследование PREMIER [57])

степень ГЛЖ (исследование PICHEL), причем не только за счет большего ($p = 0,005$), чем у эналаприла, снижения толщины стенок левого желудочка, но и за счет внутреннего диаметра левого желудочка, который на фоне лечения эналаприлом практически не изменяется ($p = 0,0002$) [58]. Кроме того, Нолипрел способен улучшать эластические свойства артерий, снижать пульсовое АД и индекс отраженной волны в большей степени, чем атенолол (исследование REASON) [59]. Это особенно важно с учетом особенностей изменения артерий при АГ у женщин и при СД.

В сентябре 2007 года в Вене на Европейском Конгрессе кардиологов будут представлены результаты исследования ADVANCE. Его целью было определить, насколько жесткий контроль АД и интенсивный контроль гликемии влияет на возможность уменьшения макро- и микрососудистых осложнений у больных с СД II типа и высоким риском осложнений.

В исследование было включено 11 140 больных из 215 клинических центров 20 стран мира, в том числе, России. Именно Нолипрел форте был выбран в качестве базового препарата в группу более интенсивного контроля АД.

При использовании комбинация диуретиков с сартанами важно учитывать, что эффективность лечения может существенно зависеть от конкретного препарата (сартана), используемого в этой комбинации. В исследовании COSIMA [60] пациентам с отсутствием достаточного эффекта на фоне приема гидрохлортиазида к терапии добавляли ирбесартан 150 мг или валсартан 80 мг/сут. При комбинированном назначении ирбесартана с гидрохлортиазидом (ГХТ) частота достижения целевых значений АД была выше (50,2% пациентов), чем при комбинации валсартана с ГХТ (33,2%; $p = 0,0003$). Различия в группах по систолическому АД составили 2,8 мм рт. ст. ($p = 0,0024$), по диастолическому АД 2,2 мм рт. ст. ($p = 0,0003$). Известно, каждый мм рт. ст. АД важен для обеспечения успеха терапии АГ, особенно при СД.

В исследовании SMOOTH было показано, что у пациентов с АГ и СД II типа с повышенной массой тела или ожирением телмисартан в комбинации с ГХТ был достоверно более эффективен, чем валсартан с ГХТ. Телмисартан в комбинации с ГХТ уменьшал среднесуточные значения систолического, диастолического АД и АД в последние 6 часов перед приемом очередной дозы (время, когда увеличивается частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) больше, чем комбинация валсартана с ГХТ [61]. Это указывает на дополнительный положитель-

ный эффект, который можно получить у пациентов высокого риска, таких как пациенты с СД.

В недавно закончившемся многоцентровом исследовании (14 200 пациентов с неконтролируемой АГ с метаболическим синдромом) комбинированная терапия ирбесартаном с ГХТ приводила к достоверному ($p < 0,0001$) снижению АД (систолического – на $27,5 \pm 10,1$ мм рт. ст., диастолического АД – на $14,1 \pm 6,6$ мм рт. ст.). Важно, что добавление ГХТ не вызывало существенного ухудшения метаболического профиля. Напротив, достоверно повышался ($p < 0,0001$) уровень ЛПВП ($+4,0 + 6,8$ мг/дл у мужчин и $+3,4 + 6,8$ – у женщин), снижался уровень триглицеридов ($-34,1 + 52,6$ мг/дл, $p < 0,0001$) и тощачевой глюкозы ($-10,0 + 24,7$, $p < 0,0001$). Достоверно ($p < 0,0001$) уменьшалась окружности талии ($-3,2 + 12,7$ см у мужчин и $-1,7 + 14,4$ у женщин) [34].

В исследовании INCLUSIVE (Irbesartan/Hydrochlorothiazide Blood Pressure Reductions in Diverse Patient Populations) было показано, что комбинированная терапия ирбесартаном с ГХТ позволила снизить АД в течение в среднем 18 недель терапии среди 227 пациентов с СД II типа на $-18,2 \pm 14,1$ / $-8,7 \pm 8,2$ 345 пациентов с метаболическим синдромом $-21,0 \pm 14,3$ / $-10,4 \pm 8,5$ mm Hg ($p < 0,001$). Удалось достигнуть целевых значений АД у 56% (95% ДИ 49–62%) пациентов с СД II типа (< 130 мм рт. ст.) и у 73% (95% ДИ, 68–77%) пациентов с метаболическим синдромом. (< 140 мм рт. ст.). Важно, что у женщин частота достижения целевых значений АД была выше, чем у мужчин [62].

Согласно имеющимся на сегодняшний день сведениям, комбинация препаратов из метаболически нейтральных групп имеет наибольшие перспективы. Это в первую очередь относится к **комбинациям ИАПФ либо АРА с антагонистами кальция**. Основой для этого послужили данные исследования ASCOT [63], в котором отчетливо показано, что комбинированная терапия амлодипином с ИАПФ периндоприлом достоверно лучше предотвращает различные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и снижает общую смертность, чем терапия атенололом с тиазидным диуретиком (табл. 2).

Созданы готовые лекарственные формы, содержащие комбинацию ИАПФ с антагонистами кальция, причем эти комбинации таковы, что позволяют выбрать препараты для пациентов, имеющих различные клинические черты. В современной клинической практике имеется комбинированный препарат Тарка, содержащий в своем составе липофильный ИАПФ трандолаприл и недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил в пролонгированной форме, а также препарат

Риск развития неблагоприятных событий в группе пациентов с АГ, леченных амлодипином с периндоприлом по сравнению с группой леченных ателололом с тиазидным диуретиком (ASCOT, [63])

События	Относительный риск (95% доверительный интервал)
Нефатальные ИМ и фатальная ИБС	0,9 (0,79–1,02)
Общие коронарные конечные точки	0,87 (0,79–0,96)*
Все случаи смерти	0,89 (0,81–0,99)*
ССС смертность	0,76 (0,65–0,90)*
Инсульты	0,77 (0,66–0,89)*
СН	0,84 (0,66–1,05)
Нестабильная стенокардия	0,68 (0,51–0,92)*
Заболевания периферических артерий	0,65 (0,52–0,81)*
Развитие СД	0,70 (0,63–0,78)*
Развитие почечной недостаточности	0,85 (0,75–0,97)*
Сердечно-сосудистая смертность + инфаркт миокарда + инсульты	0,74 (0,76–0,92)*

Примечания.

* Наличие достоверных ($p < 0,05$) различий между группами.

Экватор, содержащий комбинацию гидрофильного ИАПФ лизиноприла и дигидропиридинового антагониста кальция третьей генерации — амлодипина.

Было показано, что, например, препарат Тарка не только вызывает более выраженное снижение АД, чем каждый из его компонентов в отдельности (рис. 12), но и является абсолютно метаболически нейтральным и даже у пациентов с СД не приводит к существенным изменениям в липидном и углеводном обмене. При этом в сравнительном исследовании у пациентов с АГ и СД прием Тарки существенно лучше влияет на липидный и углеводный профиль, чем комбинированное лечение ателололом с ГХТ, при котором достоверно уменьшаются

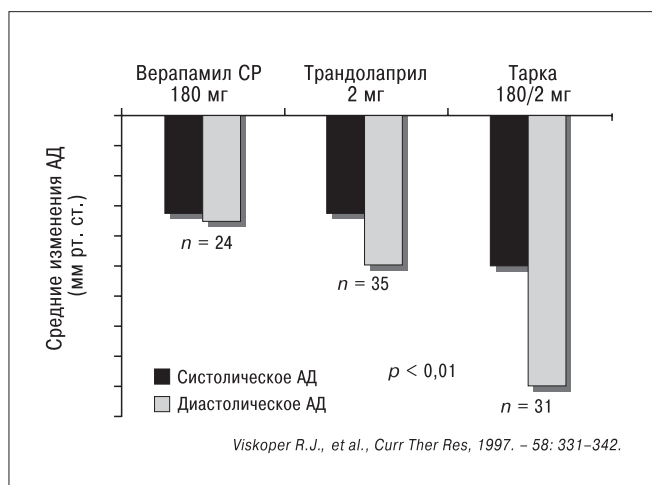


Рисунок 12. Выраженность снижения АД при моно- и комбинированной терапии

чувствительность тканей к инсулину (на 63%) и уровень ЛПВП (–12%), а уровень триглицеридов повышается (на 113%). Важно, что у пациентов, леченных Таркой, лучше контролируется уровень сахара в крови, чем у тех, кто лечился комбинацией эналаприла с ГХТ. Так, в группе получавших Тарку число пациентов с уровнем глюкозы менее 126 мг/дл увеличилось с 50 до 72,7% ($p = 0,021$), а в группе эналаприла ГХТ осталось на прежнем уровне 47,7 и 50% [64].

Особый интерес для обсуждаемой в этом обзоре темы представляет недавно закончившееся исследование STAR [66], в котором сравнили эффекты комбинированной терапии трандалаприлом и верапамилом СРи лозартаном с ГХТ у пациентов с метаболическим синдромом и исходно нарушенной толерантностью к глюкозе. Среди включенных в исследование пациентов женщин было примерно 50%. К концу наблюдения не было различий в лечебных группах по выраженности снижения АД и числу пациентов, достигших целевых значений АД, ни по данным офисного измерения АД, ни по данным суточного мониторинга АД. Различия выявлены лишь в безопасности применения этих двух комбинаций лекарственных препаратов, касающиеся развития новых случаев СД (рис. 13), о чем речь пойдет ниже.

Представляется важным рассмотреть относительно недавно используемую комбинацию ИАПФ и АРА, при которой происходит более полная блокада активности ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании CALM (Candesartan and Lisinopril

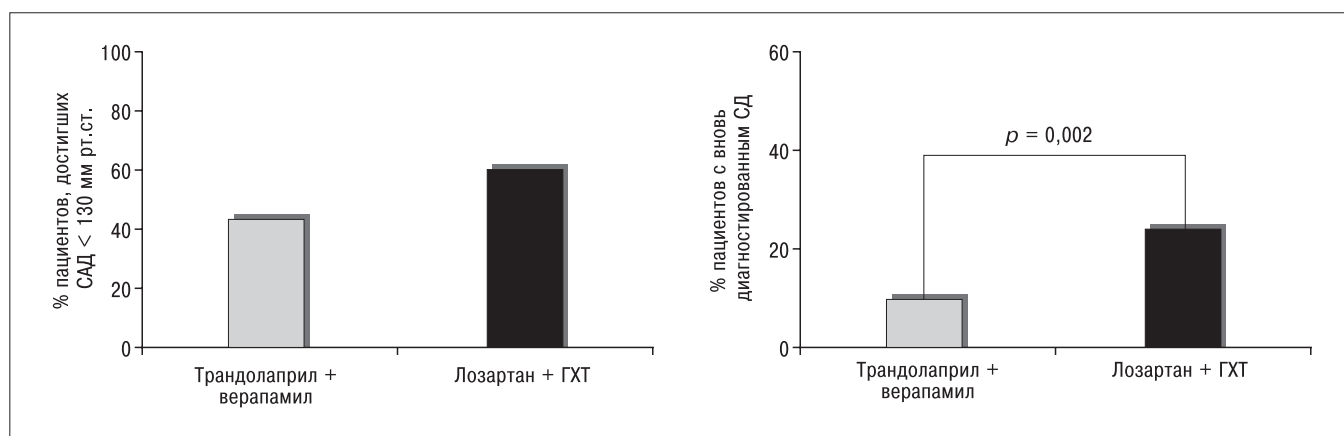


Рисунок 13. Сравнительное влияние комбинированной терапии трандолаприлом с верапамилем и лозартаном с ГХТ на достижение целевых значений АД и развитие новых случаев СД у больных с АГ и метаболическим синдромом (исследование STAR [66])

in Microalbuminuria) было показано, что комбинация лизиноприла и кандесартана более выражено снижает АД, чем каждый из компонентов в отдельности. Очень важно, что эта комбинация переносилась очень хорошо и частота побочных эффектов не увеличивалась значительно [67].

Второе исследование, касающееся комбинации ИАПФ с АРА, это исследование COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor

Blocker and Angiotensin-Converting Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease). Однако оно оценивало эффекты у 336 пациентов с АГ без СД. Комбинация лозартана с трандолаприлом приводила к достоверно выраженному снижению АД и не увеличивала частоты неблагоприятных эффектов [68]. Эта комбинация оказывала и более выраженный нефропротективный эффект, чему будет посвящена следующая часть этого обзора.

ЛИТЕРАТУРА

- Carey V.J., Walters E.E., Colditz G.A., et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614–9.
- Stern M.P., Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type II diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676–81.
- Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type II diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(3): 327–34.
- Stamler J., Rose G., Stamler R., Elliott P., et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 1989; 14(5): 570–7.
- Hall J.E. The kidney, hypertension and obesity *Hypertension* 2003; 4.
- Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ (Эффективность и безопасность энуренала у пациентов с артериальной гипертензией). *Терапевтический архив* 2006; 4: 44–50.
- Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C., Zampi I., et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88: 986–92.
- Bruno G., et al. Sex-differences in prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in Type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabet Med* 2004; 21(8): 823–8.
- Tenenbaum A., et al., Increased prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive women with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2(1): 14.
- Iwasaka T., Takahashi N., Nakamura S., et al., Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1522–6.
- Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated). *Гендерные различия. Проблемы женского здоровья* 2007; 1(2): 5–14.
- Schram M.T., Henry R.M.A., Van Dijk R.A.J.M., et al. Increase central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type II diabetes. The Hoorn study. *Hypertension* 2004; 43: 176–81.

13. Ferreira I., Henry R.M.A., Twisk J.W.R., et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness The Amsterdam gross and health longitudinal study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 875–82.
14. De Angelis L., et al. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 2004; 44(1): 67–71.
15. Ryden Ahlgren A., et al. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia* 1995; 38(9): 108–9.
16. Almdal T., et al. The independent effect of type II diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164(13): 1422–6.
17. Goldstein L.B., et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32(1): 280–99.
18. Lukovits T.G., Mazzone T.M., Gorelick T.M. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999; 18(1): 1–14.
19. Qiao Q. The DECODE Study Group Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49(12): 2837–46.
20. Sharma A.M. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44: 12–9.
21. Lau D.C., Dhillon B., Yan H., Szmitko P.E., Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5): 2031–41.
22. Rahmouni K., et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
23. Burl V.L., Whelton P., Roccella E.J., Brown C., et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–13.
24. UK Prospective Diabetes Study Group UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
25. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
26. Reisin E., Weir M., Falkner B., Hutchinson H., et al. For the Treatment in Obese Patients With Hypertension; (TROPHY) Study Group Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in Obese Hypertensive Patients A Multicenter Placebo-Controlled Trial *Hypertension* 1997; 30: 140–5.
27. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. по поручению рабочей группы РОО ОССН. Распространенность и особенности терапии артериальной гипертонии у мужчин и женщин Европейской части РФ. Материалы конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Выпуск 1. М.: Медиком, 2005; 14–7.
28. Чазова И.Е. Российское многоцентровое исследование ФАГОТ (фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией осложненного течения). *Consilium medicum* 2004; 6(1): 38–40.
29. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
30. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Eng J Med* 1998; 336: 645–52.
31. Tatti P., Pachor M., Byington S., et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
32. Malmqvist K., Kahan T., Dahl M. Angiotensin II type (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertension* 2000; 13: 504–11.
33. Strutz F., Bramlage P., Paar W.D. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type II diabetic patients: open, observational study in 31793 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1433–40.
34. Kintscher U., Bramlage P., Paar W.D., Thoenes M., Unger T. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 3(6): 12.
35. Bramlage P., Pittrow D., Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1625–31.

36. Gosse P., et al. Reduction of early morning blood pressure surge with telmisartan compared with ramipril in mild-to-moderate hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23(2): 375.
37. Kario K., et al. Morning surge in BP as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003; 107: 1401–6.
38. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
39. Lindholm L.H., Dahlöf B., Edelman J.M., et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003; 362: 619–20.
40. Liberopoulos E., Christides D., Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20: 347.
41. Fukuhara M., Neves L.A., Li P., Diz D.I., et al. The angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A2-induced vasoconstriction in the rat hind-limb vascular bed in vivo. *J Hypertens* 2001; 19: 561–6.
42. Li P., Fukuhara M., Diz D.I., Ferrario C.M., Brosnihan K.B. Novel angiotensin II AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A(2)-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 238–46.
43. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006; 19(1): 113–21.
44. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., Dubourg O., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SP1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–7.
45. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study: PATS trial. *Chin Med* 1996; 108: 71–7.
46. PROGRESS Collaborative Group randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
47. Cosin J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
48. Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R., Batista L.B., et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. Randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. New York: Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, 1990; 8(1): 183–209.
49. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 1988; 38(1): 190–3.
50. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M., Ohtaki Y., et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
51. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
52. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., McGill J.B., et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type II diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227–36.
53. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 5: 43–51.
54. Демидова Т.Ю. Клинические, гемодинамические и метаболические эффекты длительного применения небиволола у больных сахарным диабетом II типа и с артериальной гипертензией. *Трудный пациент* 2006; 4(8): 24–7.
55. Oparil S. Women and hypertension: what did we learn from the Women's Health Initiative? *Cardiol Rev* 2006; 14(6): 267–75.
56. Kloner R.A., So Wers J.R., DiBona G.F., Gaffney M., Wein M. Sex and age related antihypertensive effects of amlodipine. *Amlodipine Cardiovascular Community Trial*. *Am J Card* 1996; 77: 713–22.
57. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S., et al. Effect of a low-dose combination of perindopril and indapamide on albuminuria in type 2 diabetes – The PREMIER study. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
58. Dahlof B., Grosse P., Gueret P., Dabourg O., et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. *J Hypertension* 2005; 23: 2063–70.
59. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E.; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38(4): 922–6.
60. Bobrie G., Delonca J., Moulin C., Giacomino A., Postel-Vinay N., Asmar R. COmparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using Home Blood Pressure Monitoring in the TreAtment of Mild-to-Moderate Hypertension (COSIMA) Investigators. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. *Am J Hypertens* 2005; 18(11): 1482–8.

61. Sharma A.M., et al. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type II diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 898–9.
62. Sowers J.R., Neutel J.M., Saunders E., Bakris G.L., et al. INCLUSIVE Investigators Antihypertensive efficacy of Irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(7): 470–80.
63. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
64. Schneider M., Lerch M., Papiri M., Buechel P., et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type II diabetes. *J Hypertens* 1996; 14(5): 669–77.
65. Viskoper RJ et al. *Curr Ther Res* 1997; 58: 331–42.
66. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., Kipnes M., et al. On behalf of the STAR Investigator Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes care* 2006; 29: 259–7.
67. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
68. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–24.

Изменение толерантности к глюкозе при лечении больных с метаболическим синдромом двумя комбинациями антигипертензивных препаратов

Проведено сравнительное исследование влияния комбинации трандолаприла и верапамила-SR (Т/В) и комбинации лозартана и гидрохлоротиазида (Л/Г) на уровень глюкозы у пациентов с артериальной гипертензией и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). **Дизайн исследования:** годовое, проспективное, рандомизированное, открытое, у больных с АГ и НТГ ($n = 240$ человек). Титрование дозы осуществляли до достижения систолического артериального давления (САД) < 130 мм рт. ст. Первичный исход терапии оценивался по изменению уровня глюкозы натощак и после проведения 2-часового глюкозотолерантного теста (ГТТ) через 46,9 \pm 13,5 недель. Вторичный исход включал анализ изменения чувствительности к инсулину, офисного и суточного АД, уровня липидов и маркёров воспаления, частоты новых случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа. Данные, представленные в виде средней \pm стандартная ошибка средней. **Результаты:** при завершении исследования изменение уровня глюкозы после проведения ГТТ составило для группы Т/В и Л/Г $-0,21 \pm 0,36$ и $+1,44 \pm 0,36$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровня инсулина $-30,13 \pm 38,38$ и $+84,86 \pm 38,33$ пмоль/л ($p = 0,025$), соответственно. Чувствительность к инсулину через 12 недель изменилась на $0,000 \pm 0,001$ и $-0,005 \pm 0,001$ ($p = 0,016$), соответственно. Новые случаи сахарного диабета наблюдалась у 11,0% больных группы Т/В и 26,6% больных группы Л/Г ($p = 0,002$). Уровень гликозилированного гемоглобина $> 7\%$ отмечен у 2,6 и 9,6%, соответственно ($p = 0,05$). **Заключение:** у больных с НТГ, нормальной почечной функцией и артериальной гипертензией риск новых случаев сахарного диабета при лечении комбинацией трандолаприл/верапамил-SR ниже, чем у пациентов, леченных комбинацией лозартан/гидрохлоротиазид.

Источник: Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome.

Bakris G., Molitch M., Hewkin A., Kipnes M., Sarafidis P., Fakouhi K., Bacher P., Sowers J. Department of Preventive Medicine, Rush University Hypertension Center, Chicago, IL 60612, USA. gbakris@medicine.bsd.uchicago.edu Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):e23; author reply e24.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются вопросы вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и особенности ее проведения у мужчин и женщин. Высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых причин в России, регистрируемые на фоне снижения этих показателей в Западной Европе и США, указывают на ключевое значение модификации таких факторов риска, как дислипидемия, избыточный вес, артериальная гипертензия, курение. Важным представляется изменение и поведения человека. Вместе с тем эффективность профилактических программ у женщин не всегда очевидна, а в ряде случаев и вовсе не доказана (не является доказанной). В этой ситуации изучение распространенности факторов риска, их роли в неблагоприятном развитии ишемической болезни сердца и возможностей их модификации с учетом признака пола позволит изменить сохраняющуюся тенденцию высокой летальности женщин.

Ключевые слова: факторы риска, ишемическая болезнь сердца, женщины.

ABSTRACT

In this review, the author discusses the question of secondary prevention of cardiovascular diseases in men and women. In Russia observes high rate of cardiovascular mortality, while this index in Western Europe and USA is declined on account of modification such risk factors as dyslipidemia, overweight, arterial hypertension and smoking. Also, the change of man behavior is important. At the same time, the efficacy of prevention program in women is not clearer, and sometimes is not evident. Thus, the study of risk factors prevalence and their impacts on adverse outcome of ischemic heart disease, the possibility of their modification taking into account gender differences allows to change the preserving tendency of high women mortality.

Key words: risk factors, ischemic heart disease, women.

О.Л. Барбараш,
Е.Ю. Якушева,
Е.В. Тавлуева,
Н.А. Барбараш

Кемеровская
государственная
медицинская академия

✉ **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Барбараш
Ольга Леонидовна,
д.м.н., профессор,
зав. кафедрой
кардиологии и сердечно-
сосудистой хирургии
Кемеровской
Государственной
медицинской академии

Адрес: 650099
г. Кемерово, а/я 1814

Эффективность многофакторных реабилитационных программ по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включающих отказ от курения, в том числе пассивного, повышение физической активности, здоровое питание, нормализацию массы тела, психологическую коррекцию, модификацию других факторов риска – ФР (артериального давления, сахарного диабета, гиперлипидемии) и адекватную терапию у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), доказана как для мужчин, так и для женщин [1, 2]. Вместе с тем авторы некоторых исследований утверждают, что частота использования таких программ у женщин крайне низка: на пять реабилитированных мужчин приходится лишь одна женщина [1, 3].

В 2002 году швейцарские медики обнародовали статистические данные ВОЗ, отметив довольно печальные для России тенденции. Результаты исследования показали, что в Западной Европе за последние 25 лет уровень смертности от ССЗ снизился в среднем на 32%, а от инсульта – более чем на 50%. В России же показатели смертности от ССЗ увеличились и более чем втрое превышают среднеевропейские. Если во многих цивилизованных странах Америки и Европы в последние 10 лет число смертей от ССЗ снизилось у мужчин, то у женщин оно повысилось [4]. Парадоксально, что 87% женщин США больше опасаются не ССЗ, а рака, смертность от которого вдвое меньше, чем от ССЗ.

Самых значительных результатов добились страны, в которых наиболее активно использовалась пропаганда здорового образа жизни. При этом лица обоего пола одинаково плохо осведомлены о ФР, а женщины не соотносят явные симптомы ишемической болезни сердца (ИБС) с заболеванием сердца [5].

Учитывая многочисленные исследования, доказывающие, что пол сам по себе не является независимым предиктором смертности после ИМ [6], а повышенная смертность женщин связана с большим распространением у них ФР [7, 8], основным направлением в постинфарктной реабилитации женщин является модификация ФР. Интервьюирование врачей стран Европы и Север-

ной Америки показало, что врачи мало времени уделяют выявлению ФР ССЗ у пациентов, обсуждению этих ФР с пациентами и вопросам изменения образа жизни, мотивируя это недостатком времени, информации и нежеланием пациентов [9]. Канадское сердечно-сосудистое общество обратилось с просьбой к врачам любых специальностей выявлять ФР ССЗ и информировать пациентов о возможности и необходимости их коррекции [10].

Известно, что главенствующими ФР развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов являются гиперхолестеринемия и дислипидемия [11]. У мужчин и женщин существуют определенные различия в темпах прироста уровня холестерина (ХС) в различные возрастные периоды [12]. Доказано, что с возрастом концентрация ХС в плазме крови повышается, причем до 55 лет она выше у мужчин, а в более старшем возрасте — у женщин. В 60 лет уровень общего ХС плазмы крови у женщин выше в 1,5 раза, чем в 30-летнем возрасте [13], также возрастает и уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), тогда как динамика возрастных изменений концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) выражена незначительно [14]. Уровень триглицеридов у лиц обоего пола в возрасте 65 лет фактически одинаков [15]. Предполагают, что одной из ведущих причин, обуславливающих данную закономерность, является гипоестрогения [16, 17].

До сих пор дискутируется вопрос о влиянии высокого уровня ХС на общую смертность мужчин и женщин [18]. В одних исследованиях показана прямая зависимость между этими показателями у лиц обоего пола [19], тогда как в других — продемонстрировано отсутствие подобной корреляции у женщин [11]. Однако доказано, что высокий уровень триглицеридов и низкий ХС ЛПВП являются независимыми предикторами кардиальной смерти как у мужчин, так и у женщин [20]. Таким образом, если среди здоровых женщин высокий уровень ХС не является однозначным предиктором кардиальной и общей смертности, то при наличии ИБС у женщин высокий уровень атерогенности крови ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в большей степени, чем у мужчин, особенно в пожилом возрасте [21]. Особенностью организма женщин является и то, что в ответ на диету, богатую насыщенными жирами, у них развивается повышение уровня ХС ЛПВП [22, 23]. Кроме этого во многих обществах именно женщины потребляют больше фруктов и овощей, которые содержат фолиевую кислоту, снижающую уровень гипергомоцистеинемии, способствующей развитию ИБС [24]. Эти особенности необходимо учитывать при составлении диеты, рекомендуемой женщинам в

постинфарктном периоде [25]. При этом эффективность одной диеты в отношении снижения повторных коронарных событий составляет 30–70% [26].

Другим не менее важным ФР развития ИБС является артериальная гипертензия [27]. Показано, что среднее снижение артериального давления (АД) в популяции на 5–6 мм рт. ст. уменьшает заболеваемость ИБС на 35–40 % [28]. При анализе зависимости смертности при ИБС от АД у мужчин и женщин выяснилось, что если у мужчин связь уровня АД со смертностью не является статистически достоверной [29], то у женщин артериальная гипертензия является независимым ФР смертельного исхода ИБС, особо значимым в пожилом возрасте [12]. Систолическое АД более, чем диастолическое и пульсовое, определяет у женщин риск вторичных сердечно-сосудистых событий, ИМ, инсульта, смерти и др. Вместе с тем имеются данные и о том, что снижение систолического АД у мужчин и женщин, страдающих ИБС, дает одинаковый положительный эффект в отношении смертности от ИБС [30].

Одним из наиболее сильных предикторов смертности от ССЗ у женщин является сахарный диабет [31, 32]. В этой связи необходимость адекватной коррекции углеводных нарушений не вызывает сомнений. Диабет повышает риск ИБС у мужчин в 2–4 раза, а у женщин в 6–7 раз [27].

Следующим важным ФР развития и прогрессирования ИБС является избыточная масса тела [33], способствующая сокращению жизни пациентов [34]. Риск ИБС у женщин с избыточной массой тела более 29 почти в 3 раза выше, чем у женщин с идеальной массой тела [35]. В то же время этому ФР зачастую уделяется гораздо меньше внимания, чем другим ФР, — курению, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии [34]. Вместе с тем снижение массы тела относительно нормы сокращает жизнь женщины в большей степени, чем у мужчин, — соответственно на 9,9 и 5,9 лет [7].

Малоподвижный образ жизни — еще один независимый ФР развития ИМ и смерти от ИБС, признанный Американской ассоциацией кардиологов. Этот риск вдвое больше у лиц с гиподинамией по сравнению с физически активными людьми [36]. Существует мнение [37], что гиподинамия в большей степени свойственна женщинам. При этом женщины с наименьшей физической тренированностью имеют худший липидный профиль, высокий уровень глюкозы крови, АД и антропометрического индекса [38]. Регулярные аэробные упражнения улучшают липидный и углеводный обмен, снижают увеличенное АД и содержание жира в теле [28]. В 2002 г. в ИТАР-ТАСС появилось сообщение об исследова-

нии, проводимом J.E.Manson, доказывающем, что прогулки на свежем воздухе на 30% снижают частоту ССЗ у женщин [39]. Вообще ограничение двигательной активности у женщин во время работы и отдыха в большей степени, чем у мужчин, является ФР развития ИМ, операции на сердце и смерти.

До настоящего времени неотъемлемой частью и основой постинфарктной реабилитации являлись физические тренировки [40]. Тем не менее в большинстве проведенных исследований принимали участие в основном мужчины, доля женщин составляла не более 3% [41]. Столь малая выборка не позволяет переносить результаты исследований на всю популяцию женщин. Существуют лишь единичные исследования, демонстрирующие эффективность индивидуальных малоинтенсивных физических нагрузок и легкого ручного труда у женщин. Однако мета-анализ большинства исследований по этому вопросу [3] показал, что физические тренировки положительно влияют только на уровень смертности, снижая его на 25%, тогда как современная коронароактивная терапия настолько снижает раннюю коронарную смертность, что нивелирует эффект физических тренировок.

Важным ФР развития ИБС, ИМ и внезапной смерти является курение [42]. Угнетая активность противосвертывающей системы, повышая агрегационную способность тромбоцитов и способствуя спазму коронарных сосудов, курение увеличивает риск развития ИМ в 3–5 раз [43]. Ранее курение редко встречалось у женщин, но в последнее время актуальность этого ФР возрастает [44]. Риск развития ИМ у курящих женщин выше, чем у некурящих. К тому же курение женщин в молодом возрасте оказывает больше влияния на развитие ИБС, чем артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия [45]. Показано, что психологические предпосылки к курению у мужчин и женщин одинаковы, но впоследствии у женщин реже появляется уверенность в своей способности отказаться от курения [46]. После прекращения курения риск повторного ИМ снижается до уровня у некурящего человека уже через три года [26].

Ранее считалось, что ИМ – удел мужчин, однако в пожилом возрасте половые различия по заболеваемости ИМ сглаживаются [47], что связано с менопаузой у женщин и снижением у них защитной роли эстрогенов [37, 48]. Среди женщин коронарный атеросклероз также является наиболее распространенной причиной смерти [49, 50], однако он развивается на 5–10 лет позже, чем у мужчин. В последние годы отмечается повышение заболеваемости и смертности от ИБС в молодом возрасте не только среди мужчин,

но и среди женщин [37], хотя половые различия в частоте ИБС и ИМ сохраняются [50]. Оценка эффективности различных методов реабилитации после ИМ проводится в основном среди мужчин, поэтому особенности физического и психического статуса женщин в постинфарктном периоде и анализ эффективности реабилитационных мероприятий у них изучены недостаточно [40, 51]. Эти особенности существуют и должны быть признаны. В литературе имеются данные о том, что у женщин прогноз после перенесенного ИМ хуже, чем у мужчин, что обуславливает необходимость дифференцированного подхода к реабилитации в зависимости от пола [52]. Вместе с тем женщинам на 50% реже, чем мужчинам, проводят катетеризацию сердца при остром коронарном синдроме, реже выполняют коронарную ангиопластику и аортокоронарное шунтирование, при ИМ реже назначают бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция [53–56].

В последнее время накапливается все больше доказательств того, что депрессия, тревожность [57] и некоторые другие психологические факторы являются независимыми ФР развития ИБС и смерти от ССЗ (ИМ) [58–60]. Так, доказано, что у лиц с ангиографически подтвержденной ИБС наличие большой депрессии является единственным предиктором сердечно-сосудистой смертности в течение года после развившегося ИМ [61]. Наличие депрессии и других симптомов психологического стресса у пациентов, перенесших ИМ, в 3–8 раз увеличивает смертность [62, 63]. С возрастом такое влияние депрессии на показатели смертности усиливается [64]. При этом частота депрессии среди лиц с ИМ колеблется от 8 до 80% по данным разных авторов [65, 66]. Независимо оттого, страдал ли больной депрессией до развития ИБС или депрессия развилась вторично как реакция личности на соматическое заболевание, депрессия значительно отягощает клиническое течение ИБС, реализуясь через вегетативную нервную систему (изменение вагосимпатического равновесия) [67]. Психологический стресс у больных ИМ провоцирует преходящую ишемию миокарда, активирует агрегацию тромбоцитов, провоцирует опасные нарушения ритма [68]. Известно, что депрессия затрудняет проведение у больных ИБС реабилитации и мероприятий по вторичной профилактике [69, 70]. Показано, что больные ИБС с депрессией имеют худшие показатели функционального состояния сердца, меньшую физическую работоспособность, в том числе по данным нагрузочных тестов, более низкое качество жизни [71]. Они бывают меньше удовлетворены результатами своего лечения, реже участвуют в реабилитационных программах, меньше сле-

дуют рекомендациям относительно здорового образа жизни и реже возвращаются к работе после случившегося ИМ [72]. Улучшение же психического статуса пациентов увеличивает приверженность к лечению и выполнению врачебных рекомендаций [58].

Повышенная тревожность – состояние, которое обычно сопутствует депрессии, но может развиваться и самостоятельно. Во всех проведенных проспективных исследованиях была продемонстрирована прогностическая роль тревожности у больных ИБС, в том числе после ИМ [57, 73, 74], а также выявлена связь между повышением тревожности и внезапной сердечной смертью [57, 74]. Единственное исследование, в которое были включены женщины с ИБС, показало наличие прямой корреляционной связи между уровнем тревожности и степенью выраженности коронарного атеросклероза [74], хотя и не было доказано, что подавление тревожности предотвращает коронарную окклюзию.

Женщины после ИМ больше подвержены депрессии и тревоге, чем мужчины [75, 76], что, вероятно, связано с выраженной реакцией на социальные проблемы [77]. У женщин хуже качество жизни, психосоциальное и эмоциональное состояние вне зависимости от функционального состояния организма [78]. В то же время женщин реже, чем мужчин, информируют о необходимости вторичной профилактики ССЗ и реже направляют на психологическую реабилитацию [79].

Одним из новых критериев оценки эффективности медицинской помощи, разработанных в последние годы, является качество жизни [80]. При сочетании депрессии и низкого качества жизни у пациентов с ИБС увеличивается смертность. При этом антидепрессантная терапия, улучшая качество жизни и уменьшая депрессию, положительно влияет на прогноз, снижая частоту сердечно-сосудистых событий [81]. Проведение полноценной реабилитации у женщин после ИМ позволяет улучшить социально-экономическое и общее качество жизни, а также взаимоотношения с семьей, что способствует быстрейшему физическому восстановлению [82].

Высокое распространение получила выдвинутая в 1959 г. М. Friedman и R. H. Rosenman концепция о взаимосвязи ИБС и определенных поведенческих особенностей, в совокупности получивших название «поведенческого типа А» [83], под которым подразумеваются нетерпеливость, агрессивность, стремление к доминированию, деятельность «на износ» при максимальном напряжении духовных и физических сил, желание достичь эффекта во многих сферах деятельности, неумение отдыхать. При проведении крупных проспективных исследований за рубежом и в нашей стране была подтверждена связь между типом поведе-

ния А и ИБС, в том числе и в исследованиях с использованием коронароангиографии и патологоанатомических данных [84]. В 1981 г. тип поведения А как ФР развития ИБС был официально признан Национальным институтом сердца, легких и крови США [85]. В некоторых исследованиях показано, что тип поведения А, в том числе враждебность, связаны с высоким уровнем ХС, триглицеридов и ЛПНП [86]. В основе взаимосвязи типа поведения А и ИБС лежит повышенная физиологическая реактивность [87]. Молодые люди поведенческого типа А более реактивны, а у пожилых более выражены признаки хронического стресса. В последнее время появились работы, показывающие, что хроническая враждебность в итоге приводит к истощению и срыву адаптации к хроническим стрессорам, что запускает процесс болезни через активизацию лимбико-гипоталамо-адреналового комплекса, нейроэндокринной системы и выделение провоспалительных цитокинов [68].

Можно считать доказанным, что поведенческий тип А может быть надежным прогностическим признаком начала ИБС в общепопуляционных группах, однако его роль как прогностического признака прогрессирования ИБС и исходов ИМ не определена, так как тип А в большей степени влияет на начало болезни и развитие острых провоцирующих событий (спазм, тромбоз, разрыв бляшки) и в меньшей – на прогрессирование коронароатеросклероза [88]. Связь поведенческого типа А и ИБС у мужчин [89] можно в определенной степени объяснить плохой социальной поддержкой людей этого типа.

В противоположность мужчинам с типом поведения А женщины этого типа не замыкаются от своего социального окружения [90]. Вместе с тем женщины с типом поведения А меньше, чем представители типа Б, удовлетворены своей социальной поддержкой, они больше погружаются в работу и больше проявляют злость в проблемных ситуациях, как и мужчины [91]. Но по сравнению с мужчинами с типом поведения А женщины этого типа меньше стараются забыть о своих проблемах [92]. Исследования во Фремингеме [93] показали: ненпряженная работа и ограничение образования у женщин повышают риск сердечной атаки. Таким образом, удовлетворенные работой женщины типа поведения А имеют меньший риск развития болезни сердца, чем работающие только дома [94].

Недавно нами было показано [95], что уже в юном возрасте лица женского пола с типом поведения А учатся лучше, чем представители типа Б, но чаще курят. У представителей мужского пола мы выявили обратную закономерность. Женщинам с типом поведения А в большей степени, чем мужчинам

этого типа, свойственны тревожность и депрессия, что может определять половые различия в стресс-реактивности [96]. Если у мужчин в большей степени ассоциируются с ИБС агрессивность и соревновательность, то у женщин – враждебность и спешка, гнев и тревога [94]. Существуют и данные о том, что тип коронарного поведения у женщин не является определяющим в развитии и прогрессировании ИБС и даже может защищать от конечных коронарных событий [89], в то время как у мужчин значимость этого фактора является установленной [97, 98]. Еще в 50–60-х годах прошлого века M.Freadman изучал влияние модификации типа поведения более чем у тысячи пациентов после ИМ в течение четырех лет. Оказалось, что у пациентов, получавших рекомендации по изменению типа поведения, значительно сни-

зилась частота реинфарктов и внезапной смерти [92].

Если модификация классических ФР у женщин так или иначе проводится, то выявлением и коррекцией психических нарушений у женщин после ИМ практически не занимаются, а если психологическая реабилитация и проводится, то без учета особенностей женского пола и соответственно с меньшей эффективностью, чем у мужчин [99]. Отсутствуют стандартные методы первичного скрининга психических нарушений среди пациентов ИБС женского пола.

Таким образом, существуют серьезные специфические проблемы диагностики сердечно-сосудистой патологии, лечения и реабилитации женщин с такого рода заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования и практические шаги для решения этой важной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Farrel P., Murray J., Huston P. Sex differences in cardiac rehabilitation. *Can J Cardiol* 2000; 16(3): 319–25.
2. Mosca L., Grundy S., Judelson D., King K., et al. Guide to preventive cardiology for women. АНА/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999; 99: 2480–4.
3. Giardina E.G. Heart disease in women. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45(6): 350–7.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России Кардиоваскулярная профилактика и терапия 2005; 3, ч.1: 4–9.
5. Van Tiel D., Van Vliet K.P., Moerman C.J. Sex differences in illness beliefs and illness behavior in patients with suspected coronary artery disease. *Patient Educ Couns* 1998; 33(2): 143–7.
6. Trappolini M., Chillotti F.M., Rinaldi R. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2002; 7: 759–66.
7. Fiebach N.H., Viscoli C.M., Horwitz R.I. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? *JAMA* 1990; 263(8): 1092–6.
8. Kindwall K.E. Therapy for coronary heart disease in women. *Cardiovasc Clin* 1989; 19(3): 195–203.
9. Hobbs F.R., Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002; 19(6): 596–604.
10. Collins-Nakai R.L. The cardiovascular specialist's role in lifestyle issues. *Can J Card* 2002; 18(5).
11. Jacobs D., Blackburn H., Higgins M., et. al. Report the Conference on Low Blood Cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046–60.
12. Frost P., Davis B.R., Burlando A.J., et. al. Coronary heart disease risk factors in men and women aged 60 years and older. *Circulation* 1996; 94(1): 1926–35.
13. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B., et. al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196–204.
14. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. Л.: Наука, 1983; 134.
15. Репина М.А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в возрасте перименопаузы. *Проблемы репродукции* 1996; 3: 55–8.
16. Гончаров Н.П., Кация Г.В. Гормональная функция половых и надпочечных желез человека в различные возрастные периоды. *Проблемы эндокринологии* 1995; 2: 19–22.
17. Beckermann M.J. Estrogen-Progestin Hormone Replacement Therapy: evaluation of epidemiological studies. *Heart Drug* 2001; 1: 215–24.
18. Плавинская С.И., Шестов Д.Б. Смертность среди женщин в проспективном исследовании и ее взаимосвязь с основными факторами риска. *Кардиология* 1991; 5: 30–3.

19. Verschuren W.M., Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: do men and women differ? *BMG* 1995; 311: 779–83.
20. Lindquist P., Bengtsson C., Lissner L., et al. Cholesterol and triglyceride concentration as risk factors for myocardial infarction and death in women, with special reference to influence of age. *J Int Med* 2002; 251(6): 484–9.
21. Dahlen G.H., Srinivasan S.R., Stenlund H., et al. The importance of serum lipoprotein (a) as an independent risk factor for premature coronary artery disease in middle-aged black and white women from the United States. *J Int Med* 1998; 244(5): 417–24.
22. Bostick R.M., Kushi L.H., Wu Y., et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149(2): 151–61.
23. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. Magnesium and calcium in drinking water and death from acute myocardial infarction in women. *Epidemiology* 1999; 10(1): 31–6.
24. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys lecture. *Circulation* 1997; 97: 252–64.
25. Lawor D.A., Ebrahim S., Smith G.D. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001; 323: 541–5.
26. Гиляревский С.П. Азбука вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Тактика и стратегия лечения больных, перенесших острый коронарный синдром или инфаркт миокарда. *Сердце* 2002; 1(1): 34–7.
27. Thomas F., Bean K., Guize L., et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (< 55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23(7): 528–35.
28. Kokkinos P.F., Holland J.C., Pittaras A.E., et al. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factor association in women. *JACC* 1995; 26: 358–64.
29. Weijenberg M.P., Fesrens E.J.M., Boveles C.H., Kromhout D. Serum total cholesterol and systolic blood pressure as risk factors for mortality from ischemic heart disease among elderly men and women. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(2): 197–205.
30. Maron D.J. Cost-effective cardiology. Nonlipid primary and secondary prevention strategies for coronary heart disease. *Clin Cardiol* 1996; 5: 419–23.
31. Jairath N. Implications of gender differences on coronary artery disease risk reduction in women. *AACN Clin Issues* 2001; 12(1): 17–28.
32. Al-Khalili F., Svane B., Janszky I., et al. Significant predictors of poor prognosis in women aged ≤ 65 years hospitalized for an acute coronary event. *J Intern Med* 2002; 252(6): 561–9.
33. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Безлекарственные методы лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца. М., 1998; 201.
34. Fontaine K.R., Redden D.T., Wang C., et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289: 187–93.
35. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assesment and management. *Eur Heart J* 1996; 17: 2–8.
36. Vaccarino V., Horwitz R.I., Meehan T.P., et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. *Arch Int Med* 1998; 158: 2054–62.
37. Chiamvimonvat V., Sternberg L. Coronary artery disease in women. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2709–17.
38. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H., et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280(21): 1843–8.
39. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716–25.
40. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на стационарном этапе. *Кардиология* 1998; 8: 69–77.
41. Eaker E.D., Packard B., Wenger N.K. Coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1988; 61: 641–4.
42. Калинина А.М., Чазова Л.В. Прогностическая значимость поведенческих привычек (курения, алкоголя, двигательной активности) в популяции. *Терапевтический архив* 1991; 1: 20–4.
43. Stone M.C., Thorp J.M. Plasma fibrinogen – a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 565–9.
44. Bounhoure J.P., Galinier M., Puel J., et al. Infarctus du myocarde chez des femmes non menopauses. Lesious coronaires et prognostic. *Arch Malad Oeur Vaisseauh* 1995; 6: 817–22.
45. Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996; 93(3): 450–6.

46. Etter J.F., Prokhorov A.V., Perneger T.V. Gender differences in the psychological determinants of cigarette smoking. *Addiction* 2002; 97(6): 733–43.
47. Betteridge D.J., Morrell J.M. *Clinicians' guide to lipids and coronary heart disease*. London. Neinheim. New York: Chapman and hall medical, 1998; 276.
48. Frishman W.H., Gomberg-Maitland M., Catanese J., Furia-Palazzo S., et al. Differences between male and female patients with regard to baseline demographics and clinical outcomes in the asymptomatic cardiac ischemia (ACIP) trial. *Clin Cardiol* 1998; 3: 184–90.
49. Grady D., Rubin C., Pettiti D., et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
50. Harspaz D. Ethnic differences in mortality of male and female patients surviving acute myocardial infarction: long-term follow-up of 5700 patients. The Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) Study Group. *J Epidemiol* 1997; 13(7): 745–54.
51. Moore S.M., Ruland C.M., et al. Women's patterns of exercise following cardiac rehabilitation. *Nurs Res* 1998; 47(6): 318–24.
52. Maxwell C. Women and coronary disease. *Res Cardiol* 1998; 93: 79–84.
53. Hanratty B., Lawlor D.A., Robinson M.B. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(12): 912–6.
54. Schoenberg N.E., Peters J.C., Drew E.M. Unraveling the mysteries of timing: women's perceptions about time to treatment for cardiac symptoms. *Soc Sci Med* 2003; 56(2): 271–284.
55. Блужас Ю., Бернотене Г., Радишаускас Р. и др. Медицинская помощь лицам 25–84-летнего возраста, заболевшим острым инфарктом миокарда в Каунасе в 1996 г., по данным Регистра ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2003; 5: 25–8.
56. Di Cecco R., Patel U., Upshur R.E. Is there a clinically significant gender bias in post-myocardial infarction pharmacological management in the older (> 60) population of a primary care practice? *BMC Fam Pract* 2002; 3(1): 8.
57. Kubansky L., Kawachi I., Weiss S.T., et al. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Am Behav Med* 1998; 20: 47–58.
58. Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. *Кардиология* 2004; 1: 88–92.
59. Hesslinger B., Harter M., Barth J., et al. Comorbidity of depressive disorders and cardiovascular disease. Implications for diagnosis, pharmaco- and psychotherapy. *Nervenarzt* 2002; 73(3): 205–18.
60. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23(1): 51–61.
61. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., et al. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001; 64(4): 641–8.
62. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M., et al. 5-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and 1-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049–53.
63. Barefoot J.C., Brummett B.H., Helms M.J., et al. Depressive symptoms and survival of patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62: 790–5.
64. Romanelli J., Fauerbach J.A., Bush D.E., et al. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(5): 817–22.
65. Luutonen S., Holm H., Salminen J.K., et al. Inadequate treatment of depression after myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(6): 434–9.
66. Shiotani I., Sato H., Kinjo K., et al. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9(3): 153–60.
67. Goodkin K., Appels A. Behavioral-neuroendocrine-immunologic interactions in myocardial infarction. *Med Hypotheses* 1997; 48(3): 209–14.
68. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med* 1995; 17: 142–9.
69. Ziegelstein R.C. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286(13): 1621–7.
70. Appels A., Bar E., Lasker J., et al. The effect of a psychological intervention program on the risk of a new coronary event after angioplasty: a feasibility study. *J Psychosom Res* 1997; 43(2): 209–17.
71. Beck S.A., Joseph L., Belisle P., et al. Predictors of quality of life 6 months and 1 year after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142(2): 271–9.

72. Spertus J.A., McDonell M., Woodman C.L., et al. Association between depression and worse disease-specific functional status in outpatients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000; 140: 105–10.
73. Kamarck T. Biobehavioral factors in sudden cardiac death. *Psychol Bull* 1991; 109: 42–75.
74. Low K.J., Fleisher C., Colman R., et al. Psychological variables, age, and angiographically-determined coronary artery disease in women. *Ann Behav Med* 1998; 20(3): 221–6.
75. Sheps D.S., Kaufmann P.G., Sheffield D., et al. Sex differences in chest pain in patients with documented coronary artery disease and exercise-induced ischemia: results from the PIMI study. *Am Heart J* 2001; 142(5): 864–71.
76. Mendes de Leon C.F., Dilillo V., Czajkowski S., et al. Psychosocial characteristics after acute myocardial infarction: the ENRICH pilot study. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(6): 353–62.
77. Stroud L.R., Salovey P., Epel E.S. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatr* 2002; 52(4): 318–27.
78. Covinsky K.E., Chren M.M., Harper D.L., et al. Differences in patient-reported processes and outcomes between men and women with myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2000; 15(3): 169–74.
79. Caulin-Glaser T., Blum M., Schmeizl R., et al. Gender differences in referral to cardiac rehabilitation programs after revascularization. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(1): 24–30.
80. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Качественная клиническая практика* 2002; 1: <http://medi.ru/doc/9920108.htm>
81. Ибатов А.Д. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 1: 4–9.
82. Verrill D., Barton C., Beasley W., et al. Quality of life measures and gender comparisons in North Carolina Cardiac Rehabilitation Programs. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(1): 37–46.
83. Fridman M., Rosenman R.H., Ulmer D. Type A behavior and Your Heart. New-York: Knopf, 1984.
84. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ИБС. Л.: Наука, 1990.
85. Mers B., Rosansky A. Mental stress and myocardial ischemia correlates and potential interventions. *Texas Heart Inst J* 1993; 20(3): 152–7.
86. Goodman M., Quigley J., et al. Hostility predicts restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *May Clin Proc* 1996; 71: 729–34.
87. Smith T.W., Allred K.D. Neuroticism, symptom report and type-A behaviour: Interpretative cautions for the Framingham Scale. *J Behav Med* 1989; 12: 1–11.
88. Matthews K., Iribarren C., Bild D., et al. Association of hostility with coronary artery calcification in young adults: the CARDIA study. *Coronary artery risk development in Young Adult. JAMA* 2000; 283(19): 2546–51.
89. Jenkins C.D. Epidemiology of cardiovascular diseases. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 324–32.
90. Foster S., Mallik M. A comparative study of differences in the referral behaviors patterns of men and women who have experienced cardiac – related chest pain. *Intensive Crit Care Nurs* 1998; 14(4): 192–202.
91. Vroege J.A., Aaronson N.K. Type A behavior and lack of social support, a direct association? *Gedrag & Gezondheid* 1989; 17: 115–21.
92. Friedman M.S., Hell T.A., Harris M.T. Type A behaviors nonherbal expressive style and health. *Pers Soc Psychol* 1985; 48: 1299–315.
93. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383–90.
94. Gerin W., Milner D., Chawla S., Pickering T.G. Social support as a moderator of cardiovascular reactivity in women: a test of the direct effects and buffering hypotheses. *Psychosom Med* 1995; 57: 16–22.
95. Барбараш Н.А., Тульчинский М.Я., Кувшинов Д.Ю. и др. *Alma Mater (Вестник высшей школы)* 2000; 3: 31–4.
96. Bruce M.L., Seeman T.E., Merrill S.S., Blazer D.G. The impact of depressive symptomatology on physical disability: *MacArthur Studies of Successful Aging. Am J Pub Health* 1994; 84: 1796–9.
97. Zacher B.Z. Coronary – Prone behavior type A behavior resisted. *Texas Heart Inst* 1993; 20: 143–51.
98. Zyness S.A. Predictors of difference between type A and B individuals in heart rate and blood pressure reactivity. *Psychol Bull* 1993; 114: 266–95.
99. Claesson M., Burell G., Birgander L.S., et al. Psychosocial distress and impaired quality of life-targets neglected in the secondary prevention in women with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(4): 258–66.

ОСТЕОАРТРОЗ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

РЕЗЮМЕ

Рассматривается остеоартроз как заболевание с персистенцией воспалительного процесса в синовиальной оболочке и других тканях сустава и обосновывается целесообразность проведения противовоспалительной терапии. Представлены данные о негативном влиянии стандартных нестероидных противовоспалительных средств на метаболизм хряща, а также о возможном хондропротективном действии некоторых препаратов из этой группы. Обоснована необходимость структурно-модифицирующей (базисной) терапии остеоартроза и целесообразность использования для этой цели комбинации отдельных препаратов, обладающих такими свойствами.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, хондромодуляторы, комбинированные препараты хондроитин сульфата и глюкозамина.

ABSTRACT

The Author discusses osteoarthritis, as a diseases with inflammation in synovial envelop and others tissue of joint and points at expediency of anti-inflammatory therapy. The article presents data on both negative influence of standard non-steroid anti-inflammatory agent on metabolism of cartilage, and a possibility of chondroprotective effect some drugs from this group. The necessity basic therapy of osteoarthritis and using combination drugs is justified.

Key words: osteoarthritis, non-steroid anti-inflammatory drugs, chondromodulators, combined drugs of chondroitin sulfate and glucosamine.

В.В.Бадюкин

Российская
медицинская академия
последипломного
образования, Москва



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Бадюкин
Владимир Васильевич,**
д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
ревматологии
Российской медицинской
академии
последипломного
образования

Адрес: 115522 Москва,
Каширское шоссе, д. 34А

Остеоартроз является гетерогенной группой заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками. В основе этого заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава и, прежде всего, в гиалиновом хряще — основном и первичном плацдарме патологических изменений. Помимо гиалинового хряща при остеоартрозе наблюдается заинтересованность и других тканей сустава, в частности синовиальной оболочки, субхондральной кости, суставной капсулы, внутрисуставных связок и околоуставных мышц. Хотя остеоартроз рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов, для него характерно персистирующее воспаление, которое приводит к развитию рецидивирующего вторичного (реактивного) синовита, хондрита и остеоита и которое способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща.

Истинную распространенность остеоартроза трудно оценить. При этом заболевании нет параллелизма клинической симптоматики с данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых методов, а также с морфологическими показателями, полученными при биопсии синовиальной оболочки или артроскопии. Так, хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов. Но, несомненно, остеоартроз лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней, и его распространенность имеет тенденцию к увеличению [1]. Он встречается в целом у 10% населения, при этом 50% населения старше 50 лет имеют клинические и/или рентгенологические симптомы остеоартроза. В возрастной группе старше 70 лет рентгенологические признаки остеоартроза находят у 90% женщин. При этом заболевании, прежде всего, поражаются «нагрузочные» (коленные и тазобедренные) суставы, что значительно ухудшает качество жизни больных и представляет серьезную социально-экономическую проблему. Остеоартроз коленных суставов является основной причиной функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста. Хотя развитие остеоартроза непосредственно не влияет на жизненный прогноз, он является

одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца [2]. По данным ВОЗ, остеоартроз коленных суставов находится на четвертом месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на восьмом — у мужчин.

Чрезвычайно важным является своевременное выявление факторов риска этого заболевания, что имеет прямое отношение к проведению первичной и вторичной профилактики [3]. Наибольшее значение в этом плане имеют пол, возраст больных и генетические факторы. Пол больных оказывает существенное влияние на локализацию остеоартроза. У женщин намного чаще, чем у мужчин, встречается остеоартроз не только дистальных и проксимальных суставов кистей, но также коленных суставов. Определенное значение имеет раса. Например, у англичан и жителей Ямайки распространенность остеоартроза выше, чем у индусов. К факторам риска относятся также ожирение, травма суставов, слабость четырехглавой мышцы бедра, механические факторы (вальгусная или варусная деформация), гипермобильный синдром, нарушения проприоцепции, врожденные дефекты, включая болезнь Пертеса или дисплазию тазобедренного сустава, особенно предрасполагающего к развитию коксартроза. Немаловажное значение имеет плоскостопие, которое значительно повышает нагрузку на коленный сустав и способствует прогрессированию гонартроза. Имеют значение метаболические заболевания (подагра, пирофосфатная артропатия), эндокринные болезни (сахарный диабет, акромегалия, гиперпаратиреозидизм, гипотиреозидизм), а также воспалительные заболевания суставов. К факторам, способствующим быстрому прогрессированию остеоартроза, относят, помимо вышеперечисленных, пожилой возраст, женский пол, ожирение, диету с низким содержанием витамина С или витамина D [3].

Клиническая картина остеоартроза в первую очередь связана с его локализацией. По доминирующей локализации выделяют следующие формы заболевания: 1) коксартроз (остеоартроз тазобедренного сустава); 2) остеоартроз коленного сустава (гонартроз); 3) узелковую форму (остеоартроз дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кисти); 4) полиостеоартроз (поражение трех и более групп суставов).

Наиболее значимыми клиническими симптомами остеоартроза являются боли в суставах и ограничение их подвижности. Боль в суставах представляет собой наиболее яркий признак этого заболева-

ния. Она носит механический характер, усиливаясь при физической нагрузке или к концу дня. Но боль при этом заболевании может быть и воспалительного типа, что обычно наблюдается при развитии вторичного артрита (синовита). Причины ее развития чрезвычайно многообразны и обусловлены заинтересованностью в патологическом процессе кости (периостит, субхондральные переломы, повышение внутрикостного давления), синовиальной оболочки (воспаление, раздражение чувствительных нервных окончаний остеофитами) и периартикулярных тканей (мышечный спазм, нестабильность сустава). Причиной боли могут быть и другие факторы, например, снижение сопротивляемости субхондральной кости к нагрузке, неравномерное распределение нагрузки на различные отделы суставов, дегенеративные изменения в периартикулярных тканях, нарушения кровообращения суставов. Утренняя скованность наблюдается при остеоартрозе коленных и/или тазобедренных суставов и обычно не в раннюю, а в продвинутую стадию заболевания, при этом ее длительность не превышает 30 мин. Помимо вышеперечисленных симптомов для остеоартроза характерны также периартикулярный хруст, костные разрастания с формированием узелков Гебердена или Бушара, нестабильность суставных поверхностей с развитием варусной или вальгусной деформации коленных суставов, *halux valgus*.

Большое значение в диагностике остеоартроза имеет рентгенологический метод. Выделяют обязательные и необязательные рентгенологические признаки. Обязательные признаки включают в себя сужение суставной щели, остеофиты на краях суставных поверхностей, субхондральный остеосклероз, а необязательные — кистовидные просветления костной ткани, околоуставной дефект костной ткани, деформацию костей, подвывихи суставов, обызвествленные хондромы, периартикулярные осификаты. Наиболее информативным симптомом является сужение суставной щели, которое отражает уменьшение объема суставного хряща. Что же касается околоуставного дефекта кости (эрозии), то этот симптом встречается только при локализации процесса в мелких суставах кисти. Для выбора рациональной тактики терапии важно выявление не только рентгенологических симптомов остеоартроза, но и выявления его стадии. Определение рентгенологических стадий остеоартроза проводится по J. Kellgren и J. Lawrence. При 0 стадии рентгенологические изменения отсутствуют, при I — они сомнительны, при II — имеются минимальные изменения: небольшое сужение суставной щели и единичные остеофиты. III стадия характеризуется уме-

ренными изменениями, что проявляется умеренным сужением суставной щели и множественными крупными остеофитами. При IV стадии наблюдаются выраженные изменения, при этом суставная щель почти не прослеживается, а остеофиты носят грубый характер.

Существует несколько вариантов диагностических критериев остеоартроза. Л.И.Беневоленская с соавт. выделяют три клинических критерия и три — рентгенологических [4]:

Диагностические критерии гонартроза

А. Клинические

1. Боль в коленных суставах.
2. Крепитация при активных движениях сустава.
3. Утренняя скованность продолжительностью < 30 мин.
4. Возраст > 38 лет.
5. Увеличение объема коленного сустава (за счет деформации и/или дефигурации).

Диагноз остеоартроза ставится на основании или критериев 1–4 или 1, 2, 5, или 1 и 5. Чувствительность этих критериев составляет 89%, специфичность — 88%.

Б. Клинические, лабораторные и рентгенологические

1. Боль в коленных суставах.
2. Остеофиты на краях суставных поверхностей.
3. Типичная для остеоартроза синовиальная жидкость (высокая вязкость, низкий цитоз, небольшое содержание полинуклеарных лейкоцитов).
4. Возраст > 40 лет.
5. Утренняя скованность продолжительностью < 30 мин.
6. Крепитация при активных движениях.

Диагнозу остеоартроза соответствует критерии 1 и 2 или 1, 3, 5 и 6, или 1, 4–6. Чувствительность этих критериев составляет 94%, специфичность — 88%.

К клиническим критериям относятся: 1) боль в суставах, возникающая в конце дня и/или в первую половину ночи; 2) боль в суставах, возникающая после механической нагрузки и уменьшающаяся в покое; 3) деформация суставов за счет костных разрастаний (включая узелки Гебердена и Бушара), к рентгенологическим — 1) сужение суставной щели; 2) субхондральный остеосклероз; 3) остеофиты. Для постановки диагноза остеоартроза необходимы клинические критерии 1 и 2 и соответствующие рентгенологические.

Чаще в клинической практике используются критерии, разработанные R.Altman (цит. по A.Silman и M.Hochberg) [3]. Например, для гонартроза они предусматривают два варианта, в одном — учитываются только клинические критерии, в другом, кро-

ме клинических, также лабораторные и рентгенологические.

При формулировке диагноза остеоартроза в каждом случае следует указывать клиническую форму (доминирующую локализацию патологического процесса), наличие синовита, рентгенологическую стадию и степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата. Такая детализация отдельных компонентов диагноза является ключом к рациональной терапии остеоартроза.

Проведение эффективной терапии остеоартроза представляет трудную задачу, что связано с характерным хроническим и неуклонно прогрессирующим течением этого заболевания, подчас без каких-либо видимых предрасполагающих факторов. Но все же следует делать все возможное, чтобы изменить такое течение остеоартроза и предупредить серьезные структурные изменения в тканях сустава. Такая точка зрения требует проведения комплексной и длительной, практически постоянной, терапии, воздействующей на основные звенья развития и прогрессирования данного заболевания.

Основными направлениями лечения являются: а) устранение внешних причин, способствующих развитию остеоартроза и его прогрессированию; б) воздействие на проявления реактивного артрита, что предусматривается назначением противовоспалительной терапии; в) влияние на обмен суставного хряща, т.е. проведение противоартрозной (хондропротективной) терапии; г) восстановление функции пораженных суставов, заключающееся в применении большого спектра реабилитационных мероприятий, включая и методы хирургической коррекции.

Медикаментозные препараты, используемые в терапии первичного остеоартроза, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. Симptom-модифицирующие препараты разделяются в свою очередь на быстродействующие и медленнодействующие. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также кортикостероиды, которые при этом заболевании должны применяться внутрисуставно и периартикулярно и возможно реже (не более 3–4 введения в один сустав на протяжении одного года). Что же касается структурно-модифицирующих (базисных, хондропротективных, хондромодулирующих) средств, то они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или даже приводить к обратному развитию имеющиеся изменения в тканях сустава. Если первая группа препаратов направлена на ликвидацию боли в суставах или значительное уменьшение ее

интенсивности, а также на восстановление функции опорно-двигательного аппарата, то вторая — на замедление темпов прогрессирования заболевания и нормализацию структуры гиалинового хряща. Хондропротективные препараты, в свою очередь, активно влияют на основные симптомы остеоартроза, т.е. им присущ и симптом-модифицирующий эффект. Кроме того, все они продолжают давать терапевтический эффект и после прекращения их приема (от нескольких недель до нескольких месяцев), т.е. обладают так называемым последействием, что позволяет применять их прерывистыми курсами различной продолжительности.

Как известно, НПВП занимают центральное место среди симптом-модифицирующих препаратов. Их назначение у больных остеоартрозом обосновано персистенцией воспалительного процесса в суставах и периартикулярных мягких тканях. Фармакологическая активность НПВП не ограничивается только подавлением синтеза простагландинов. Помимо этого, они угнетают синтез лейкотриенов, образование супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов, влияют на активацию клеточных мембран, агрегацию и адгезию нейтрофилов, функции лимфоцитов, синтез лейкотриенов. Отсюда ясно, почему НПВП не только оказывают позитивное (лечебное) действие, но имеют и довольно большой спектр нежелательных побочных эффектов. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочными кровотечениями. Частота желудочно-кишечных нежелательных явлений коррелирует с возрастом больных. Смертность от НПВП-ассоциированных язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц до 40 лет составляет 0,5%, от 70 до 75 лет — 3,5, а старше 80 лет — 5,6%. Учитывая, что остеоартроз наиболее часто наблюдается у лиц именно пожилого возраста, становится очевидным значение гастроинтестинальной переносимости у больных остеоартрозом. Кроме того, НПВП обладают нефро- и гепатотоксичностью, способствуют задержке жидкости и развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, оказывают дистрофогенное действие на миокард, воздействуют на метаболизм клеток мозга. Возможны гематологические нарушения, вплоть до тяжелых цитопений, торможение агрегации тромбоцитов, аллергические реакции и бронхообструктивный синдром («аспириновая» астма), что связано с их влиянием на продукцию лейкотриенов.

Влияние НПВП на метаболизм хряща представляется многоплановым. Некоторые НПВП оказывают негативное влияние на синтез матрикса хряща и тем самым способствуют прогрессированию остеоартроза, другие — обладают хондронейтральным свойством, третьи — хондропротективным. Так, индометацин угнетает синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты хондроцитами, а также способствует преждевременной гибели хондроцитов [5]. E. Huskisson, et al. в рандомизированном контролируемом исследовании оценивали ширину суставной щели у 812 больных остеоартрозом коленных суставов [6]. На фоне приема индометацина сужение щели наблюдалось у 47% больных, в группе плацебо — только у 22%. Имеются наблюдения, согласно которым применение индометацина у больных остеоартрозом приводит к быстрому и значительному нарушению функции тазобедренного сустава и последующему его протезированию по сравнению с теми больными, которые лечились только простыми анальгетиками.

Однако не все НПВП способствуют прогрессированию остеоартроза. Показано, что некоторые из них стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани путем ингибирующего действия на продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1) и экспрессию рецептора этого цитокина, способствуют интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста-1, ингибируют деградацию агреккана, тормозят катаболизм хряща, нейтрализуют действие металлопротеиназ и снижают интенсивность апоптоза хондроцитов [5, 7]. К таким препаратам относятся мелоксика, кетонал и аэртал.

Хондротропное влияние вышеперечисленных препаратов активно изучалось как в эксперименте, так и в клинике. Многочисленные исследования *in vitro* показали, что они повышают синтез протеогликанов в эксплантате остеоартрозного хряща, полученного от больных с различной степенью тяжести дегенеративного заболевания, а также тормозят апоптоз хондроцитов [8, 9]. Кроме того, они не экспрессируют провоспалительные цитокины и, прежде всего, ИЛ-1. Эти данные позволяют рассматривать мелоксикам, кетонал и аэртал не в качестве хондронейтральных агентов, как это считали ранее, а как НПВП с отчетливым хондропротективным действием.

Основой лечения больных остеоартрозом является хондропротективная терапия. Хондропротекторы, или хондромодуляторы, способны стимулировать хондробласты к синтезу макромолекул межклеточного вещества гиалинового хряща, в частности протеогликанов и коллагеновых волокон. Кроме то-

го, они снижают активность металлопротеиназ (фосфолипазы А₂, коллагеназы, стромелизина) и провоспалительных цитокинов, что способствует снижению активности воспаления в тканях сустава. Помимо этого, они активируют анаболические процессы в матриксе хряща и создают предпосылки для формирования устойчивого хряща и в то же время увеличивают резистентность хондробластов и хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов к большинству стандартных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для структурной модификация хряща, т.е. проведения патогенетической терапии остеоартроза предложено большое количество различных препаратов:

- гликозамин (дона, виартрил S, артрил);
- хондроитин сульфат (структум);
- комбинированные препараты хондроитин сульфат + глюкозамин (артра, терафлекс, структувит, кондро нова);
- неомыляющие вещества сои и авокадо (пиаскледин);
- алфлутоп;
- диацериин;
- препараты гиалуроновой кислоты (гиалуронан, синвиск, остенил);
- стронциум ранелат;
- имбирь (EV.EXT.77 — стандартизованный препарат экстракта *Zingler officinale* и *Alpinia galanga*);
- эстрогены.

Наиболее широкое применение нашли структурные аналоги хряща, к которым относятся прежде всего глюкозамин сульфата, глюкозамин гидрохлорида и хондроитин сульфата. В долгосрочных хорошо контролируемых рандомизированных исследованиях доказано их структурно-модифицирующее действие [10, 11]. Все большее применение находят комбинированные препараты, в которых наряду с хондроитин сульфатом участвует гликозамин сульфат или гликозамин гидрохлорид. Интересным препаратом является диацериин, терапевтический потенциал которого осуществляется посредством торможения продукции ИЛ-1. Препараты гиалуроновой кислоты (гиалуронан, синвиск, остенил и т.д.)

не только улучшают осуществление механической функции пораженными суставами, но и тормозят дальнейшее прогрессирование процесса. Большинство других препаратов (стронциум ранелат, некоторые стандартизованные препараты имбиря или эстрогены) дают не только и не столько болезнь-модифицирующий эффект, сколько оказывают симптоматическое действие. Они способны уменьшать интенсивность болей в суставах и выраженность утренней скованности, улучшают функцию пораженных суставов, при этом их влияние на темпы прогрессирования заболевания остается спорным.

Интересным препаратом является пиаскледин, который относительно недавно появился в России. Он состоит из неомыляющих веществ авокадо и бобов сои в соотношении 1/3 : 2/3, которые получены из экстрактов этих продуктов после предварительного гидролиза. Помимо стимуляции синтеза межклеточного вещества гиалинового хряща (протеогликанов и коллагеновых волокон), что присуще и некоторым другим структурно-модифицирующим препаратам, пиаскледин имеет и свои особенности фармакологической направленности. Основным механизмом действия пиаскледина является его влияние на экспрессию цитокинов и в этом плане он может рассматриваться как препарат с антицитокиновой активностью. В частности, он повышает экспрессию трансформирующего фактора роста β_1 и β_2 , а также ингибитора плазминогена-1 [12]. Этот препарат дает достоверный симптом-модифицирующий эффект. Доказано его влияние на интимные механизмы прогрессирования деструкции хряща [13].

Согласно рекомендациям EULAR (2003), основанным на мнении 23 экспертов, только 5 препаратов: гликозамин сульфата, хондроитин сульфата, диацериин, гиалуронан, а также неомыляющие соединения авокадо и сои, обладают структурно-модифицирующими свойствами при гонартрозе [14]. Что же касается остеоартроза тазобедренных суставов, то структурно-модифицирующий эффект вышеприведенных или каких-либо других препаратов при этой локализации заболевания не доказан. Логично предполагать, что такими свойствами будут обладать и комбинированные препараты глюкозамина и хондроитин сульфата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications 2000; 304.
2. Насонов Е.Л. Современные направления в фармакотерапии остеоартроза. Consilium medicum 2001; 3(9): 408–15.
3. Silman A.J., Hochberg M.C. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Oxford, UK: Oxford University Press, 1993.
4. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических заболеваний. М.: Медицина, 1998; 238.

5. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002; 26: 139–42.
6. Huskisson E.C., Berry P., Gishen P. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995; 22: 1941–6.
7. Henrotin Y., Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal antiinflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 355–7.
8. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413–21.
9. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002; 26: 139–42.
10. Reginster J.Y., Deroisy R., Paul I., et al. Long-term effects of glucosamin sulfat in osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–6.
11. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A Metaanalysis of Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–11.
12. Boumediene K., Felisaz P., Bogdanowicz P., et al. Avocado/soybean unsaponifiable enhance the expression of transforming growth $\beta 1$ и 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1): 148–56.
13. Lequesne M., Maheu E., Cadet C., Dreiser R.-L. Structural effect of Avocado/Soybean Unsaponifiables on Joint Space Loss in Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Care Research* 2002; 47: 50–8.
14. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.

Сравнение эффективности лечения остеоартрита коленного сустава с помощью кортикостероида или препарата гиалуроновой кислоты. Результаты проспективного рандомизированного исследования

Введение кортикостероида (КС) или гиалуроновой кислоты (ГК) широко используется для смягчения симптоматики остеоартрита коленного сустава. Однако сравнительная эффективность их использования изучена недостаточно. В настоящем исследовании проверялась гипотеза об отсутствии значимых различий, в способности препарата гиалуроновой кислоты (Synvisc) или кортикостероида (бетаметазона натрия фосфат/ацетат или Celestone Soluspan) облегчать боль или восстанавливать функцию коленного сустава. Методы: в исследование были включены 100 пациентов с остеоартритом коленного сустава, рандомизированные в группу лечения препаратом ГК (внутрисуставные инъекции 1 раз в неделю в течение 3 недель) или КС (внутрисуставная инъекция при включении в исследование и далее по запросу пациента одну дополнительную инъекцию в любое время в период исследования). Больных наблюдали в течение шести месяцев. Анализ эффективности лечения проводился с помощью шкал WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), модифицированной шкалы Knee Society и визуальной аналоговой шкалы при ослеплении эксперта, оценивавшего результаты лечения. Результаты: положительное изменение суммарного балла шкалы WOMAC отмечено и в группе больных, леченных КС, и в группе получавших препарат ГК (с 55 до 40 единиц и с 54 до 44 единиц, соответственно; в обоих случаях $p < 0,01$). Напротив, суммарный балл шкалы Knee Society в указанных группах больных практически не изменился (с 58 до 70 единиц в группе КС и с 58 до 68 единиц в группе ГК, $p = 0,06/0,15$). Положительное изменение суммарного балла визуальной аналоговой шкалы отмечено в группе больных, получавших препарат ГК (с 70 до 52 мм, $p < 0,01$), но не КС (с 64 до 52 мм, $p = 0,28$). Тем не менее величина изменений результатов лечения, оцененных с помощью шкалы WOMAC, Knee Society или визуальной аналоговой шкалы, в группах сравнения не различалась. Кроме того, у женщин отмечено улучшение только одной из шести характеристик заболевания, оцененных по шкале WOMAC, тогда как у мужчин отмечено улучшение пяти из шести характеристик (исключение составили результаты лечения, оцененные шкалой Knee Society). Заключение: не обнаружено различий в эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты и кортикостероида бетаметазона через шесть месяцев после лечения. Результаты лечения у женщин были существенно хуже, чем у мужчин при обоих вариантах лечения. Подобные, связанные с полом, различия требуют дальнейшего изучения.

Источник: Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. Leopold S.S., Redd B.B., Warme W.J., Wehrle P.A., Pettis P.D., Shott S. J Bone Joint Surg Am. 2003 Jul;85-A(7):1197–203.

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА В.И.КУЛАКОВА

10 февраля 2007 года на 70-м году жизни скончался выдающийся ученый и клиницист, доктор медицинских наук, профессор, академик Владимир Иванович Кулаков.

С 1985 года В.И.Кулаков руководил Научным Центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, с 1990 по 1999 г. – одновременно заведовал кафедрой акушерства и гинекологии Российской академии последилового образования Минздрава России.

С 2000 года возглавлял кафедру акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последилового образования врачей Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. С 2001 года являлся главным акушером-гинекологом Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Для научной деятельности В.И.Кулакова был характерен широкий диапазон интересов и клинической направленности исследований. На основании изучения особенностей венозной системы им были разработаны тактика ведения беременности и родов при тромбозе, методы терапии инфекционных осложнений после родов и абортов, предложено применение длительной перидуральной анестезии в акушерско-гинекологической клинике, разработаны хирургические методы лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки, а также вопросы невынашивания беременности. Особое внимание академик В.И.Кулаков уделял различным аспектам оперативной гинекологии и урогинекологии, в частности, разработке модификаций традиционных и новых эндоскопических вмешательств, применению при операциях различного вида энергии и синтетических материалов. Под его руководством в нашей стране изучалась проблема сохранения репродуктивной функции женщины и восстановление ее при бесплодии. В клиническую практику внедрялись новые, вспомогательные репро-



дуктивные технологии, разрабатывалось новое научное направление – перинатальная эндокринология.

В.И. Кулаков – автор более 650 научных работ, в том числе 35 монографий. Его труды отличаются широким охватом проблем, актуальностью, тесной связью с практикой здравоохранения. Многолетний опыт возглавляемой им клиники нашел отражение в ряде фундаментальных работ: «Эндоскопия в гинекологии», «Кесарево сечение», «Экстракорпораль-

ное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия» и других.

При его научном консультировании и руководстве защищено более 96 диссертаций (в том числе 36 докторских). Среди его учеников – профессора, руководители кафедр медицинских институтов и отделов научно-исследовательских институтов.

Академик В.И.Кулаков на протяжении нескольких лет был главным редактором журнала «Акушерство и гинекология». Он был членом редакционной коллегии многих профильных журналов.

За многолетнюю научную и лечебную деятельность Владимир Иванович награжден правительственными наградами: двумя орденами Дружбы, орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, медалями.

Владимир Иванович был прекрасным врачом, весь смысл существования которого было стремление помочь женщинам и их детям. За годы своей врачебной практики он внес огромный вклад в решение проблем современного акушерства и гинекологии.

Уход Владимира Ивановича из жизни является невосполнимой потерей для его сотрудников, учеников, коллег, близких ему людей. Светлая память о Владимире Ивановиче Кулакове надолго сохранится в сердцах тех, кто его знал и с ним работал.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

2. Статья печатается на компьютере через 2,0 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А 4. Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,0 см, правое – 2,0 см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи на бумажном носителе и дискета (файл статьи можно отправить по электронной почте, уведомив редакцию об этом по телефону).

3. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

4. В начале первой страницы указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), полное название учреждения, город, страна. Обязательно акцентируется внимание на том, в каком учреждении работает каждый из авторов.

5. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес (для рассылки авторского экземпляра), телефон, факс и адрес электронной почты (при ее наличии).

6. Объем статей: не более 10 страниц – для оригинальной, 15 – для лекции и обзора литературы, 6 страниц – для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждения, выводы (заключение). Отдельно прилагается краткое резюме (не более 250 слов). В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 4 слов.

Все страницы должны быть пронумерованы.

7. К статье может прилагаться иллюстрированный материал в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в распечатанном виде. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически. Количество таблиц и рисунков должно быть не более пяти. Таблицы должны содержать сжатые необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером и названием. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков – под ними. При предоставлении иллюстраций в электронном виде диаграммы и графики должны быть в редакторах Word и Excel, рисунки и фотографии могут быть пред-

ставлены в электронном виде, записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм)), либо на бумаге с максимально четким изображением. На обороте рисунка ставятся его номер, фамилия автора и название статьи. На отдельном листе предоставляется список подписей к рисункам.

8. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны активная субстанция, коммерческое название, фирма-производитель; необходимо, чтобы все названия и дозировки были тщательно выверены.

9. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту), напечатанный на отдельном листе через 2,0 интервала. В списке литературы указываются: при цитируемости книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания. Ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (первая и последняя). В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

10. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 20 источников, в обзорах литературы – не более 50. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы.

11. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных работ или статей, направленных для публикации в другие издания.

12. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления публикуемых материалов и адаптации их по рубрикам журнала.

Статьи следует направлять по адресу:

127473 Москва, а/я 82,

или привозить в редакцию по адресу:

г. Москва, ул. Достоевского, д. 31-33, 7 этаж

Телефон: 8 (499) 972-9612

E-mail: redakciya@gzrf.ru